



TÜRK TORAKS DERNEĞİ'NİN GOLD 2021 KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) RAPORUNA BAKIŞI



**TÜRK TORAKS DERNEĞİ'NİN
GOLD 2021 KRONİK OBSTRÜKTİF
AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH)
RAPORUNA BAKIŞI**

ISBN: 978-605-74460-0-8

Yayın Tarihi: Nisan 2021

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü Optimus Yayıncılık'tan ve yazarlarından yazılı izin almadan çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotoğrafik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Kaynak göstermek şartı ile kısa alıntılar yapılabilir.

OPTİMUS
YAYINCILIK

OPTİMUS YAYINCILIK

Tel: (0542) 571 41 20

e-mail: optimusyayincilik@gmail.com

web: www.optimusyayincilik.com



EDİTÖR

Elif Şen

EDİTÖR YARDIMCISI

Aylin Özgen Alpaydın

YAZARLAR

Aylin Özgen Alpaydın

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Ayşe Baha

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Lütfi Çöplü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Funda Elmas

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Alev Gürgün

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Oğuz Kılınç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Ali Kocabaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Nurdan Köktürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Sibel Atış Naycı

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

Mehmet Polatlı

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

Elif Şen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Gaye Ulubay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

DAVETLİ DEĞERLENDİRMECİLER

Ertürk Erdiñ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Abdullah Sayiner

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

* Soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır.

KISALTMALAR



AATD: Alfa-1-Antitripsin Deficiency (Alfa-1-Antitripsin Eksikliği)

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Angiotensin converting enzyme (anjiyotensin dönüştürücü enzim)

AKG: Arter kan gazı

Anti-IL-5: Anti-İnterlökin-5

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

ATS: American Thoracic Society

AVAC: Akciğer volüm azaltıcı cerrahi

BA: Buhar ablasyonu

BKİ: Beden kitle indeksi

BODE: Body mass index, obstruction, dyspnea, exercises capacity

BOLD: Burden of obstructive lung disease

BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAT: COPD Assessment Test (KOAHA değerlendirme testi)

CCQ: COPD Control Questionnaire (KOAHA kontrol anketi)

COMET: COPD Patient Management European Trial

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

COPDGene: COPD Genetic Epidemiology

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-19

CRP: C-reaktif protein

DALY: Disability Adjusted Life Years

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

DPI: Dyr Powdered Inhaler

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Endobronşiyal valv

ECLIPSE: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

EMAX: Early maximization of bronchodilation for improving COPD stability

ERS: European Respiratory Society

e-sigara: Elektronik sigara

ETHOS: Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease

FDA: Food and Drug Administration

FEF₂₅₋₇₅: Zorlu ekspiratuvar akım

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FLAME: Effect of Indacaterol Glycopyrronium vs. Fluticasone Salmeterol on COPD Exacerbations)

FVC: Zorlu vital kapasite

GBD: Global Burden of Disease

GLUCOLD: Groningen Leiden Universities and Corticosteroids in Obstructive Lung Disease

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GÖR: Gastroözefageal reflü

HIV: Human Immunodeficiency Virus (insan immünyetmezlik virüsü)

IL: İnterlökin

IMPACT: Informing the Pathway of COPD Treatment

INSPIRE: Influence of Prior Use and Discontinuation of Inhaled Corticosteroids

İKS: İnhale Kortikosteroid

İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

KHY: Küresel Hastalık Yüğü

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

KTİ: Kuru Toz İnhaler

LABA: Long Acting Beta-2 Agonist (uzun etkili beta2-agonist)

KISALTMALAR



LAMA: Long Acting Muscarinic Agonist
(uzun etkili muskarinik agonist)

LLN: Lower Limit of Normal (normalin alt sınırı)

MDI: Metered Dose Inhaler

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

MMP: Matriks Metalloproteinaz

mMRC: Modified Medical Research Council

NAC: N-asetilsistein

NETT: National Emphysema Treatment Trial

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NIV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

NPPV: Noninvasive Positive Pressure Ventilation

NRT: Nikotin Replasman Tedavisi

OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome
(obstrüktif uyku apne sendromu)

ÖDİ: Ölçülü Doz İnhaler

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PCT: Prokalsitonin

PCV: Pnömonokokal konjuge aşı

PDE4: Fosfodiesteraz-4

PEEP: Pressure of End Expiratory Positive

PEF: Pik ekspiratuvar akım

PIC-COPD: Program of Integrated Care for Patients
with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and
Multiple Comorbidities

PM: Particulate Matter

PPSV: Pnömonokokal polisakkarit aşı

PR: Pulmoner Rehabilitasyon

PURE: Prospective Urban and Rural Epidemiologic

SABA: Short Acting Beta2-Agonist
(kısa etkili beta2-agonist)

SAMA: Short Acting Muscarinic Antagonist

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SDİ: Sosyodemografik İndeks

SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire

SMI: Soft Mist Inhaler

SPARK: Analysis of chronic obstructive pulmonary
disease exacerbations with the dual bronchodilator
QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium

SpO₂: Oksijen Satürasyonu

SUMMIT: Study to Understand Mortality and
Morbidity in COPD

SUNSET: Study to Understand the Safety and
Efficacy of ICS Withdrawal from Triple Therapy in
COPD

TIOSPIR: Tiotropium Safety and Performance in
RespiMat

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktörü-alfa

TORCH: Towards a Revolution in COPD Health

TTD: Türk Toraks Derneği

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

UPLIFT: Understanding Potential Long-Term Impacts
on Function with Tiotropium

USOT: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

VC: Vital kapasite

V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon

WISDOM: Withdrawal of Inhaled Steroids during
Optimized Bronchodilator Management

YAO: Yüksek akım oksijen

YAOT: Yüksek akım oksijen tedavisi

YLD: Years of healthy life lost due to disability

YLL: Years Life Lost

YRBT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

İÇİNDEKİLER



Önsöz	A-VIII
1. Tanım ve Epidemiyoloji, Hastalık Gelişimi ve İlerlemesine Etkili Faktörler, Patoloji, Patogenez, Fیزیopatoloji	1
Tanım	1
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi	3
Türkiye’de Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi	4
Hastalık Gelişimi ve İlerlemesine Etkili Faktörler	5
Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji	7
2. Tanı ve Değerlendirme	12
Tanı	12
KOAİ’lı Olgunun Değerlendirilmesi	14
Ek Tetkikler	16
3. KOAİ’ta Önleme ve İdame Tedavisi	21
Tütün Kullanımının Bırakılması	21
Hava Kirliliğinin Önlenmesi	23
Mesleki Maruziyetin Önlenmesi	23
Aşılar	23
Farmakolojik Tedavi	24
Nonfarmakolojik Tedaviler	25
4. Stabil KOAİ’in Yönetimi	28
A. Stabil KOAİ’ta Farmakolojik Tedavi	28
B. Nonfarmakolojik Tedaviler	37
5. Alevlenmelerin Yönetimi	45
KOAİ Alevlenmelerinde Tedavi Yaklaşımı	46

6. İzlem	50
7. KOAH'ta Komorbiditeler	52
KOAH ve Kardiyovasküler Hastalıklar	52
KOAH ve Gastroözefageal Reflü	52
KOAH'ta Anksiyete ve Depresyon	53
KOAH ve Uyku Bozuklukları	53
KOAH ve Akciğer Kanseri	53
KOAH ve Osteoporoz	53
KOAH'ta Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus	53
KOAH'ta Kognitif Bozukluklar	54
8. KOAH ve COVID-19, Uzaktan İzlem	57
Tetkikler	57
KOAH Hastaları İçin Koruyucu Stratejiler	58
COVID-19 Enfeksiyonunun KOAH Günlük Semptomlarından Ayırıcı Tanısı	58
COVID-19 Pandemisi Sırasında Farmakolojik Tedavinin Devamı	58
COVID-19 Pandemisi Sırasında Nonfarmakolojik Tedavi	59
COVID-19 Pandemisi Sırasında KOAH'lı Olguların Değerlendirilmesi	59
KOAH'lı Hastalarda COVID-19 Tedavisi	59
KOAH Alevlenmeleri	60
Pulmoner ve Ekstrapulmoner Komplikasyonlar	60
COVID-19 Pnömonisi Olan KOAH'lı Olgularda Solunum Desteği	61
Rehabilitasyon	61
COVID-19 Geçiren KOAH'lı Olguların İzlemi	61
COVID-19 Pandemi Kısıtlamaları Altında KOAH Hastalarının Uzaktan İzlemi	62

ÖNSÖZ



Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın tanı, tedavi ve hastalık yönetimine yönelik olarak “*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*” tarafından yayınlanan rapor her yıl güncellenmektedir ve uluslararası düzeyde KOAH tanısı, tedavisi ve önlenmesi konusunda kullanılan bir “strateji belgesi” olarak yayınlanmaktadır. Her ülkenin kendi sağlık sistemi içinde bu alanda etkin KOAH yönetim planına adapte edebileceği, genel kabul edilirliliği olan bir rapor olarak değerlendirilebilir. GOLD tarafından hazırlanan “*KOAH Tanı, Tedavi ve Hastalık Yönetimi Raporu*”, genel olarak tüm hastalık sürecine dair önerilerde bulunmakla birlikte, ön planda tedaviyi yönlendirme konusunda; semptomları azaltmak/düzeltilmek ve bunların etkilerini azaltmayı hedefleyen önerilerini sunmaktadır. Hastanın hayatında gelecekte karşılaşabileceği riskleri “alevlenme riskini” azaltmayı amaçlayan öneriler getirmekte, böylece hem kısa vadede hem de uzun vadede KOAH'ın hastaların hayatı üzerindeki etkilerini kontrol etmeyi hedefleyen bir yaklaşım ortaya konulmaktadır. Başlangıçta FEV₁'e dayalı olan ağırlık sınıflandırması kullanılmaktaydı, çünkü hastalığın çoğu hastada aynı şekilde progresyon gösterdiği düşünülmekteydi ve bunun belirleyicisinin de hava akım kısıtlanmasının şiddeti olduğu kabul ediliyordu. Ancak değişik GOLD evrelerindeki hastaların özelliklerinde farklılıklar olduğu, alevlenme riskleri, hastaneye yatış ve mortalite riskleri yönünden hastalar arasında farklılıkların bulunduğu, FEV₁'in tek başına nefes darlığı düzeyi, efor kısıtlanması, sağlık durumundaki bozulmayı yansıtan yeterli bir belirteç olmadığı ortaya çıktı. 2011 yılından başlayarak GOLD Raporu'nda bu yönde değişiklik yapılarak hastaların semptom düzeyleri ve alevlenme risklerine dayalı olarak gruplandırılması, 2019 yılında da başlangıç ve takip tedavi yaklaşımlarında revizyon yapıldı. 2021 yılında da hastaların gruplandırılması ve tedavi yönetiminde bu öneriler devam etmektedir.

Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu olarak ülkemizde KOAH'ın tanı, korunma, önleme, stabil dönem tedavisi, alevlenmelerin yönetimi, komorbiditeler, izlem konularında uluslararası rehberlerde başta GOLD olmak üzere yapılan değişiklikleri içeren rapor güncellemelerini sürdürmekteyiz. Ülkemiz koşullarını; sosyodemografik özellikleri, sağlık sistemi işleyişini göz önünde tutarak, ulusal olarak toplum sağlığını ve akciğer sağlığını koruma, iyileştirme amaçlarımız doğrultusunda, bilimsel veriler, kanıta dayalı tıp uygulaması esaslarına dayalı olarak KOAH tanı, önleme ve tedavisi konusunda başvurduğumuz bu raporlarımızın sonuncusunu, siz meslektaşlarımızla 2021 yılında paylaşıyoruz. Geçtiğimiz yıl başlayan ve halen içinde mücadele ettiğimiz koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) pandemisi sürecinde, hastalarımızın tanı, tedavi yönetimi ve COVID-19'un KOAH hastalarımızda nasıl yönetileceği, şartlar gereği KOAH hastalarının hastaneye başvurularının azaldığı, takiplerin yüzyüze görüşmelerle yürütülmesinde aksaklıkların olduğu bir dönemde bu sürecin uzaktan tıp uygulamaları ile nasıl düzenleneceğini de içeren ek bölümleriyle “*TÜRK TORAKS DERNEĞİ'NİN GOLD 2021 KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) RAPORUNA BAKIŞI*” hem güncel olarak GOLD tarafından yapılan önerileri ve yaklaşımları sunmakta hem de ülkemiz perspektifinden ve Türk Toraks Derneği'nin akciğer sağlığını koruma ve iyileştirme hedeflerine yönelik bakış açısıyla çalışma grubumuz tarafından değerlendirilerek bir durum raporu kapsamında sunulmaktadır.

Saygılarımızla,

Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu adına

Dr. Elif Şen



1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ, HASTALIK GELİŞİMİ VE İLERLEMESİNE ETKİLİ FAKTÖRLER, PATOLOJİ, PATOGENEZ, FİZYO PATOLOJİ

TANIM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ); genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerinin neden olduğu, hava yolu ve/veya alveoler bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ciddi komorbiditeler morbidite ve mortaliteyi etkileyebilir [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021]⁽¹⁾.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; dinamik, yaşam boyu süren ve birikerek artan çeşitli gen-çevre etkileşimlerinin sonunda oluşan, hem klinik hem de biyolojik düzeyde çok bileşenli (kompleks), hastadan hastaya ve her hastada zaman içinde büyük değişkenlik gösterebilen (heterojen) bir hastalıktır⁽²⁾.

Bu hastalıkta en yaygın görülen semptomlar dispne, öksürük ve balgamdır. KOAİ genellikle orta-ileri yaş grubunda ortaya çıkar ve yavaş bir ilerleme gösterir. Genellikle kış aylarında semptomlarda artış ile kendini gösteren hastalık alevlenmeleri, ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. KOAİ genellikle komorbiditelerle birlikte. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri en sık görülen komorbiditelerdir^(1,3). KOAİ'ye özgü semptomları ve/veya hastalık risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan bir hastada KOAİ varlığından kuşulanılır. Tanı için spirometri gereklidir. Postbronkodilatör (pb) FEV₁/FVC < 0.70 varlığı, kalıcı hava akımı kısıtlanması varlığını doğrular⁽¹⁾.

GOLD 2021 raporuna göre, KOAİ tedavisinde kullanılan ilaçların (bronkodilatörler, inhale kortikosteroidler) mortalite ve akciğer fonksiyonlarında uzun dönem azalmayı etkilediğine dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. KOAİ'ta ilaç tedavisi, semptomları azaltmak, alevlenmelerin sıklığını, şiddetini azaltmak ve egzersiz toleransı ile sağlık durumunu iyileştirmek için kullanılır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, yüksek prevalansı, artan insidansı (kısmen popülasyon yaşlanmasına bağlı) ve çok ciddi kişisel, sosyal ve ekonomik maliyeti nedeniyle büyük bir küresel sağlık sorunudur⁽³⁾. KOAİ dünyada en yaygın görülen üçüncü ölüm nedenidir ve küresel nüfusta her 10 yetişkinden birinin bu hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de ise sigara içme salgınının 2012 yılından beri tekrar artmaya başlaması, birkaç il dışında tüm illerde hava kirliliği düzeyinin Dünya Sağlık Örgütü eşik düzeyinin üstünde olması, yoksulluk artışı ve sağlığın sosyal belirleyicilerinin giderek bozulması, ülkede önümüzdeki yıllarda hastalık yükünün daha da artacağını düşündürmektedir^(4,5).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın, sağlık yöneticileri, kamuoyu ve hekimler tarafından yeterince bilinmeyen, yeterince teşhis edilmeyen, teşhis edilenlerin de genellikle aşırı tedaviye maruz kaldığı bir hastalıktır⁽⁶⁾.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların %90'dan fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. KOAİ, özellikle hastalık tanısını doğrulayan spirometri gibi testlere erişimin sınırlı olduğu, etkin ilaçların çok azının bulunabildiği ve korunma için halk sağlığı politikalarının yetersiz olduğu bu ülkelerin hükümetleri ve sağlık kuruluşlarınınca gerektiği düzeyde dikkate alınmamaktadır⁽⁷⁾.

Değişik ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki farklı toplumsal gruplar arasında KOAİ'ye bağlı hastalık yükü ve mortalitede büyük farklılıklar gözlenmektedir. Sosyal eşitsizlikler, yoksulların/yoksunların ve toplumun en kırılgan gruplarının hastalıktan daha çok etkilenmelerine yol açmaktadır. Bu durum KOAİ ile eşitsizliğin sindemik (sinerjik epidemi) özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Küresel düzeyde bakıldığında, yaşam standartlarında eşitsizliğin ileri düzeyde olduğu ülkelerde hastalık daha

yaygın görülmektedir. KOAH, sağlık çıktılarındaki küresel eşitsizliğin en önemli ve önlenebilir nedenlerinden biridir^(8,9).

Gelişmiş ülkelerde muhtemelen kadınlarda sigara içme davranışının yaygınlaşmasıyla KOAH prevalansı ve mortalitesi kadın ve erkeklerde eşitlenmeye başlamıştır. Düşük gelirli ülkelerde yetersiz akciğer gelişimi, iç ve dış ortam hava kirliliği ve tütün kullanımı kombinasyonu, yaygın görülen bazı enfeksiyonlarla birlikte [tüberküloz, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) vb.] çok daha erken yaşlarda (40 yaş) ve özellikle kadınlarda KOAH gelişimine yol açabilmektedir^(6,7).

Son on yılda ortaya çıkan kanıtlar, KOAH ile ilgili geleneksel görüşlerimizi önemli oranda değiştirmiştir. KOAH artık sadece sigara içimi ile oluşan ya da sadece yaşlılarda ve erkeklerde görülen bir hastalık değildir. KOAH kişisel seçim veya yaşam tarzı ile, bireyin kendi kendine neden olduğu bir hastalık olmaktan çıkmış, hava ve çevre kirliliğinin sağlığa etkileri nedeniyle gençlerde ve kadınlarda da görülebilen bir hastalık haline gelmiştir (Tablo 1)^(2,10).

Küresel perspektiften bakıldığında hava kirliliğine maruziyetin tütün kullanımı kadar önemli bir risk faktörü olduğu; hastaların en az yarısında özellikle prenatal ve postnatal dönemlerde maruz kalınan malnütrisyon, enfeksiyonlar veya çevresel kirlenmelerle ilişkili olarak akciğer gelişiminin yetersiz olduğu ve bunun sonucunda yaşamın sonraki dönemlerinde KOAH geliştiği gösterilmiştir. Bu farklı risk faktörlerinin katkısı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. KOAH gelişiminde sosyodemografik indeksi (SDI) yüksek ülkelerde sigara içimi en önemli neden iken, SDI daha düşük olan ülkelerde çevresel maruziyetler ve yaşamın erken dönemi ile ilgili olaylar hastalık yükünün çoğunu açıklamaktadır^(4,5).

Bu bilgiler ışığında bakıldığında, GOLD'un yukarıda belirtilen KOAH tanımlaması, eksik ve yetersiz görünmektedir. Çünkü yetersiz akciğer gelişimine ikincil gelişen KOAH'lı hastalarda zararlı partikül ve gazlara maruziyet bulunmayabilir. Günümüzde hava akımı kısıtlamasının altında yatan kalıpların nedenleri, klinik fenotipler ve patolojik olayların, KOAH diye tanımladığımız hastalık tanımlamasının altında toplanamayacak kadar büyük çeşitlilik gösterdiği giderek anlaşılmaktadır^(11,12).

Tıptaki pek çok ilerlemeye ve hatta hastalığın küresel yükü artmaya devam etmesine rağmen KOAH'ın altında yatan patobiyolojik mekanizmalarla ilgili bilgilerimiz eksik, hastalık tanımlaması tartışmalı, tanısal testlerimiz kesin değil ve tedavimiz yetersizdir⁽¹¹⁾.

Günümüzde KOAH'ta farmakolojik tedavinin temelini bronkodilatörler ve inhale kortikosteroidler (İKS) gibi antiinflamatuvar ilaçlar oluşturur. Bu ilaçlar yaygın kullanımına karşın çoğu KOAH'lı hastada düşük veya orta düzeyde etki gösterir^(6,7,11). Nitekim, üçlü tedavi almalarına karşın KOAH'lı hastaların yaklaşık yarısının hâlâ semptomatik olduğu ve üçte birinde de alevlenmelerin devam ettiği bildirilmiştir^(13,14). KOAH tipik olarak akciğerin çoğunun zaten geri dönüşümsüz olarak harap olmasından sonra teşhis edilebilmekte, KOAH tanısı için kullanılan GOLD spirometrik kriteri esas olarak yaşlı bireylerde iyi oturmuş hastalığın tanısını amaçlıyor görünmektedir⁽¹⁵⁾.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilgili bilgilerimizin birçok yönü hızlı bir şekilde değişmektedir. Bu değişim, hastalığın korumaya, tanı ve tedavisini anlamlı şekilde değiştirme potansiyeline sahiptir. KOAH'ın eradikasyonu oldukça iddialı bir hedef olabilir, fakat bu yüzyılda ulaşılabilir bir hedef olma potansiyeline sahiptir^(11,12).

Tablo 1. Son on yılda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) konusunda neler öğrendik?

1. KOAH artık sadece sigara içimi ile oluşan ya da sadece yaşlılarda ve erkeklerde görülen bir hastalık değildir. KOAH kişisel seçim veya yaşam tarzı ile, bireyin kendi kendine neden olduğu bir hastalık olmaktan çıkmış, hava ve çevre kirliliğinin sağlığa etkileri nedeniyle gençlerde ve kadınlarda da görülebilen bir hastalık haline gelmiştir.
2. KOAH tek bir hastalık olmayıp farklı fizyopatoloji, prognoz ve tedavi özelliklerine sahip hastalıkları içeren bir şemsiye tanımlama, hatta bir sendromdur.
3. KOAH sadece yetişkin dönemde akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma ile gelişmez. Hastaların en az yarısında, intrauterin ve erken çocukluk döneminde karşılaşılan risk faktörlerinin neden olduğu yetersiz akciğer gelişimi sebebiyle de KOAH gelişebilmektedir.
4. KOAH daima ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir hastalık olarak algılanmamalıdır.
5. KOAH hem klinik hem de biyolojik düzeyde çok bileşenli (kompleks), hastadan hastaya büyük çeşitlilik gösteren ve her hastada zaman içinde büyük değişkenlik gösterebilen (heterojen) bir hastalıktır.
6. KOAH; dinamik, birikerek artan ve yaşam boyu süren çeşitli gen-çevre etkileşimlerinin sonunda gerçekleşen bir durumdur.

VTE: Venöz tromboembolizm, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ

Sanayi devriminden sonra yaşanan son 250 yıl, serbest piyasa ekonomisinin (kapitalizmin) ve 1980 sonrasındaki aşamasının ismi ile neoliberalizmin etkileri nedeniyle Antroposen (anthropocene) (insan çağı) olarak adlandırılmaktadır. Muhtemelen Kapitalosen (capitocene) (kapitalizm çağı) deyimi gerçeği daha iyi ifade etmektedir. Bu tanımlama, yerkürenin kendine özgü dinamikleri ile olan değişimlerinin insan/kapitalizm eliyle bozulması, tahrip olması sürecini ifade etmektedir.

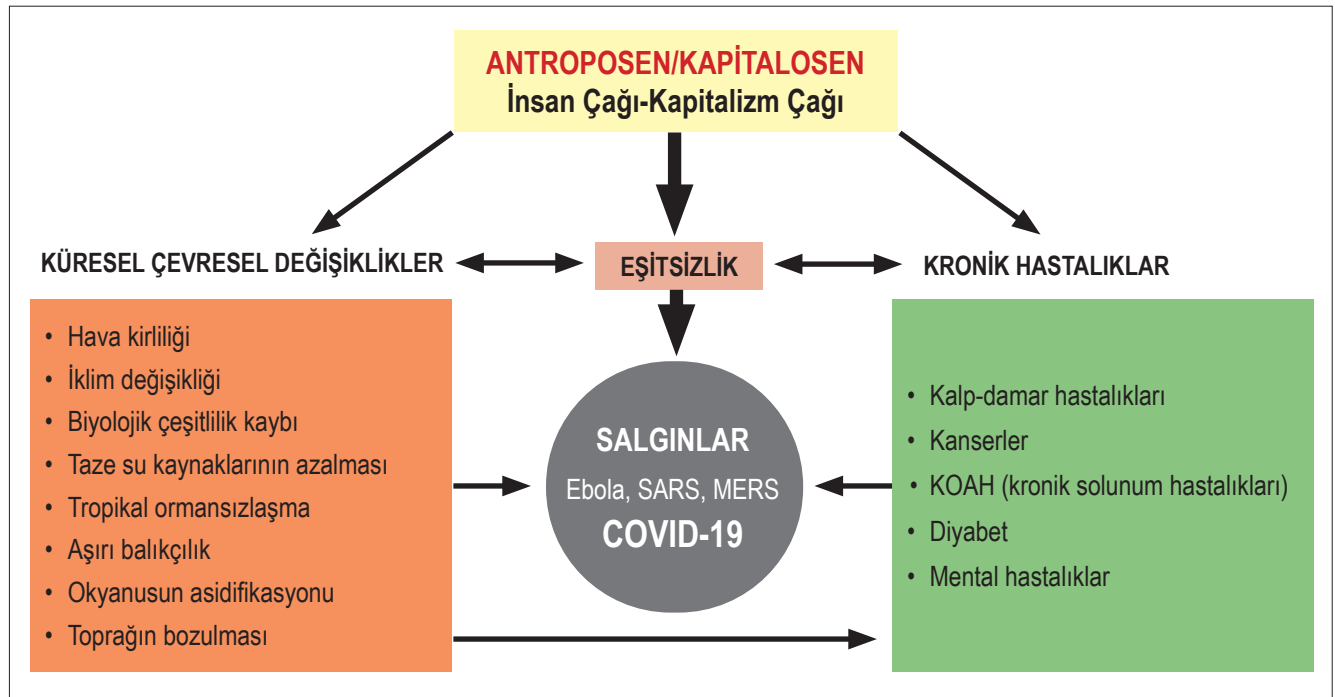
Antroposen ya da Kapitalosen olarak adlandırılan bu dönem, insanın/ulusötesi şirketlerin doğaya hâkim olma çabasının bugün nasıl doğanın ve tüm canlıların hayatını tehdit eder hale geldiğinin de tarihidir. Özellikle XX. yüzyılın ortalarından itibaren giderek ivmelenen bu süreç tüm dünyada çok önemli sağlık ve çevresel değişikliklere yol açmıştır. Bu değişiklikler, KOAH dahil kronik hastalıkların yaygınlaşması, salgınlar (COVID-19 dahil) ve hava kirliliği, iklim krizi gibi küresel çevresel değişiklikler olarak özetlenebilir (Şekil 1).

Özellikle XX. yüzyılın ortalarından itibaren kronik hastalıkların giderek artması, aynı tarihsel dönemde ivmelenen serbest pazar ekonomisi (kapitalizm) ve küreselleşmenin (neoliberalizm) yol açtığı yoksulluk, eşitsizlik, sağlıksız kentleşme ve küresel çevresel değişiklikler gibi sağlığın sosyal ve çevresel belirleyicilerinin giderek kötüleşmesi ile yakından ilişkili görünmektedir.

Saldırgan satış ve pazarlama teknikleri ile ulusötesi şirketler de, özellikle tütün, gıda-içecek, fosil yakıt ve otomotiv şirketleri, bu sürecin araçları olarak işlev görmektedir. Bu anlamda, KOAH dahil kronik hastalıklar, hava kirliliği/iklim krizi, salgınlar ve yoksulluk/eşitsizlik ile etkileşen sindemik hastalıklar olarak değerlendirilmektedir^(6,8,16). Kronik hastalıklar, sağlık çıktılarında (beklenen yaşam süresi, sağlık durumu) eşitsizliğe en çok katkıda bulunan hastalıklardır. Günümüzde Güney Asya ve Sahra-altı Afrika'da yaşayan dünyanın en yoksul milyarlarca insanının artık geleneksel yoksulluk hastalıklarından (tüberküloz, ihmal edilmiş tropikal hastalıklar) değil, daha çok kronik hastalıklardan (kalp hastalığı, felç, zedelenmeler) öldüğü bildirilmiştir.

Mortalite

Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre 2019 yılında tüm dünyada KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümler 3.28 milyondur. Bu ölümlerin %90'dan fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir (GBD 2019)⁽¹⁷⁾. Hastalık, en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıradadır^(5,17). Ülkelerin çoğunda mortalite hızları azalırken, nüfus artışı, yaşlanmanın artışı, hava kirliliği gibi risk faktörlerine maruziyetin artışı ve kentli nüfusun artışına paralel olarak KOAH'tan ölüm sayıları artmaktadır^(18,19). Yapılan çalışmalar gelişmiş batı ülkelerinde sigara içme prevalansı ve hava kirliliğindeki azalmaya paralel olarak hastalıktan ölümlerin erkeklerde plato çizmeye ve bazı ülke-



Şekil 1. Antroposen/kapitalosen dönemin etkileri*.

lerde azalmaya başladığını, kadınlarda ise artışın yavaşladığını ya da devam ettiğini göstermektedir. Çoğu ülkede KOAH mortalite hızı erkeklerde daha yüksek iken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Yeni Zelanda ve İngiltere'de ise kadın-erkek mortalite hızlarının eşitlenmiş olduğu gözlenmektedir. Düşük-orta gelirli ülkelerde ve gelişmiş ülkelerin yoksul kesimlerinde ise hastalıklardan ölümler artmaya devam etmektedir.

Morbidite

Morbidite ile ilgili değerlendirmede geleneksel olarak hastalık nedeniyle yapılan poliklinik başvuruları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatış gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat bu ölçütler her ülkenin sağlık sisteminden etkilendiği ve çoğu kez bununla ilgili veriler bulunmadığı için mortaliteye göre daha az güvenilir olarak görülmektedir^(1,20). Mevcut veriler KOAH morbiditesinin yaşla arttığını ve KOAH'lı hastalarda daha erken yaşlarda komorbiditelerin gelişebileceğini işaret etmektedir KOAH ile ilişkili komorbiditeler, KOAH'lı hastalarda morbiditeyi etkileyebilir.

Prevalans

Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre 2019 yılında dünyada 212 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır⁽¹⁷⁾. KOAH prevalansını değerlendirmede kişilerin verdiği bilgiye dayalı doktor tanı KOAH prevalansı, anketlerle sorgulanan solunum semptomları prevalansı ve spirometri ile saptanan hava akımı kısıtlanmasının varlığına dayalı prevalans (bronkodilatör testi ile birlikte veya değil) gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %10-12 arasında olduğu bildirilmektedir. Tüm dünya ülkelerinde ise KOAH prevalansı ülkeler ve coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermekte ve %3-21 arasında değişmektedir^(1,20).

Standart metodoloji kullanılarak yapılan "Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)" çalışmasında 29 ülkenin verilerine bakıldığında, KOAH prevalansı (Evre II+) %10.1 bulunmuştur (erkeklerde %11.8, kadınlarda %8.5). Aynı çalışmada, hiç sigara içmeyenler arasında KOAH prevalansının %3-11 arasında olduğu gözlenmiştir. Kuzey ve Sahra-altı Afrika ve Suudi Arabistan verileri de genel ortalamaya uyumlu görülmüştür. Hastalık prevalansının gelecek 40 yılda artacağı ve 2060 yılında KOAH'tan ölümlerin 5.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir⁽¹⁾.

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi ve yaşlanma en önemli risk faktörü iken, düşük ve orta gelirli ülkelerde olumsuz antenatal ortam ve prematürelite, HIV ve tüberküloz dahil solunumsal enfeksiyonlar, biyomas yakıtlara ikincil ev içi hava kirliliğine ek olarak giderek artan dış ortam hava kirliliği, hızla büyüyen kentlerde

trafikle ilişkili kirlilik ve tütün dumanına maruziyet belirleyici öneme sahip görünmektedir^(21,22).

Sosyal Yük

Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda her bir sağlık sorununun yükünü ölçmek için geliştirilen maluliyete/sakatlığa ayarlanmış yaşam yılları [Disability Adjusted Life Years (DALY)] ölçütü, erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanmıştır. DALY, maluliyet/sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar [Years Life Disabled (YLD)] ve erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar [Years Life Lost (YLL)] toplamından oluşmaktadır (DALY = YLD + YLL)⁽¹⁾. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre KOAH, tüm dünyada en çok hastalık yüküne neden olan hastalıklar sıralamasında, 2019 yılında altıncı sırada yer almaktadır. KOAH, 2019 yılında en sık görülen yedinci YLL ve 14. YLD nedenidir⁽¹⁷⁾.

Ekonomik Yük

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tanı ve tedavi harcamaları gibi doğrudan maliyeti ile birlikte maluliyetin ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm ve hastalık nedeniyle yapılan aile harcamaları gibi dolaylı maliyeti de oldukça yüksek düzeydedir. Avrupa Birliği'nde solunum hastalıklarına bağlı doğrudan maliyetin toplam yıllık sağlık hizmeti bütçesinin %6'sını oluşturduğu ve bunun da %56'sının KOAH nedeniyle gerçekleştiği bildirilmiştir. ABD'de ise KOAH'a ikincil doğrudan maliyetin 32 milyar dolar, dolaylı maliyetin ise 20 milyar dolar olduğu raporlanmıştır. KOAH alevlenmeleri bu harcamaların önemli bir kısmından sorumluyken, hastalık ilerledikçe maliyetler de artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığa ikincil doğrudan maliyet KOAH'ın iş yeri ve ev üretkenliğine etkisinden daha azdır. Bunun nedeninin, bu ülkelerde sağlık hizmetlerinin uzun süre destek hizmeti sağlayamaması ile ilişkili olduğu görülmektedir^(1,20).

TÜRKİYE'DE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ

Sağlık Bakanlığı tarafından Küresel Hastalık Yüğü yöntemi kullanılarak yapılan ve Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, 2000 yılında en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada KOAH, DALY nedenleri içinde sekizinci sırada yer almaktadır. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018'e göre ise, KOAH'a ikincil DALY düzeyinin 2002-2017 yılları arasında %41.81 arttığı, bu artışın erkeklerde %54.62, kadınlarda ise %26.75 düzeyinde gerçekleştiği raporlanmıştır⁽²³⁾.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göre solunum sistemi hastalıkları, Türkiye'de dolaşım sistemi hastalıklarından

(%36.8) ve tümörlerden (%18.4) sonra en sık görülen üçüncü ölüm nedenidir. Türkiye’de tüm ölümler içinde solunum hastalıklarına bağlı ölümlerin payı, 2010 yılında %8.3 iken; geçen yıllar içinde bu oran giderek artmış ve 2019 yılında %12.9’a ulaşmıştır. KOAH ve bronşektaziye bağlı ölümler ise tüm ölümlerin %5.4’ünü oluşturmaktadır (2019). TÜİK 2019 yılında KOAH ve bronşektaziye bağlı ölümlerin 23.457 olduğunu (15.358 erkek, 8189 kadın) bildirmiştir^(24,25). TÜİK verilerine göre 2017 yılında KOAH, tüm ölümler içinde dördüncü sırada yer almıştır⁽²⁵⁾.

Küresel Hastalık Yüklü Çalışması’na (Institute for Health Metrics and Evaluation) göre ise, 2019 yılında KOAH, Türkiye’de en çok öldüren hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları, inme ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sırada yer almaktadır olup KOAH nedeniyle ölümler, 2009-2019 yılları arasında %18.1 oranında artmıştır. Yine aynı kaynağa göre KOAH, 2017 yılında en yaygın görülen YLL ve YLD sıralamasında altıncı sırada yer alırken, hastalık yükü (DALY) sıralamasında ise dördüncü sırada yer almaktadır⁽²⁶⁾.

Adana ilinde BOLD metodolojisi kullanılarak 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 (erkeklerde %28.3, kadınlarda %10.3), GOLD evre (2-4) ölçütü kullanıldığında ise KOAH prevalansının %10.5 (erkeklerde %15.4, kadınlarda %6) olduğu saptanmıştır⁽²⁷⁾. Daha sonraki yıllarda değişik illerde değişik yöntemlerle yapılan KOAH prevalans çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir⁽²⁸⁾. Bu çalışmalarda, dünyanın diğer ülkelerinde de gözleendiği gibi KOAH prevalansı, kentlere göre kırsal alanlarda daha yüksek bulunmuştur⁽²⁰⁾.

Tanı ve Tedavi Pratiği

Gerek kamuoyunda gerekse sağlık personeli arasında KOAH konusunda yeterli farkındalığın olmaması ve spirometri cihazının tüm sağlık kuruluşlarında bulunmaması, bulunanlarda ise bu testlerin genellikle standartlara uygun yapılmaması bu hastalığın tanısını güçleştirmekte, yanlış tanı olasılığını arttırmaktadır. Nitekim, Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışması’nda, ikinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılan spirometilerin ancak %22.6’sının uygun olduğu görülmüştür⁽²⁹⁾.

Gelişmiş ülkelerde KOAH’lı hastaların sadece %25-40’ına tanı konulabilmiş durumdadır. Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında hastaların sadece %8.4’üne bir doktor tarafından KOAH tanısı konulduğu saptanmıştır. Günümüzde bu rakamın %30’ları aştığı tahmin edilmektedir. Buna karşılık, tanı konulan hastalar yanlış tedavi edilmekte, hastaların büyük çoğunluğu aşırı tedavi

almaktadır. Yapılan iki çalışmada GOLD rehberine uygun tedavi alanların oranının %28-60 arasında olduğu bildirilmiştir^(30,31). Yayınlanan iki çalışmada Türkiye’de KOAH’lı hastaların %71.8’inin aşırı tedavi aldığı, tedaviye uyumun %81.9 düzeyinde bulunduğu ve hastaların en çok (%62) üç ilaç kombinasyonu kullandıkları [uzun etkili antikolinergik (LAMA) + uzun etkili beta-2 agonist (LABA) + İKS] bildirilmiştir^(32,33).

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. KOAH, Türkiye’de önemli bir halk sağlığı sorunudur ve en çok ölüme neden olan dördüncü hastalıktır. Yapılan çalışmalar hastalık yükü ve mortalitesinin yıllar içinde artmakta olduğunu göstermektedir⁽²⁸⁾.

2. Türkiye’de, KOAH’ın yaygınlığı ve risk faktörlerine yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. Ulusal verilerin bulunmadığı koşullarda Türkiye’de KOAH kontrolüne yönelik öneriler geliştirmek olası değildir. Bu nedenle, Türkiye’de KOAH’ın epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri ve tanı-tedavi pratiğine yönelik ulusal düzeyde bir saha çalışmasına acilen gereksinim bulunmaktadır.

3. Türkiye’de KOAH tanı ve tedavisinde ciddi sorunlar bulunmaktadır. Yanlış tanı, yetersiz tanı ve bununla bağlantılı aşırı tedavi oldukça yaygındır⁽³⁰⁻³³⁾. Türkiye’de hastaların hâlâ muhtemelen yarından azını teşhis edebilmiş durumdayız ve teşhis ettiğimiz hastaların ise yarından fazlasına gereksiz, aşırı tedavi uygulamaktayız. Bu durum, Türkiye’de KOAH ile ilgili resmi verilerin tümüyle kuşku olduğunu düşündürmektedir⁽²⁹⁾. Bu nedenle sağlık kuruluşlarında bulunan spirometri laboratuvarlarının standardizasyonu ve akreditasyonuna ciddi gereksinim bulunmaktadır.

4. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen Kronik Hava Yolu Hastalıkları Kontrol Programının son bilimsel gelişmeler ve Türkiye verileri çerçevesinde yeniden biçimlendirilmesi, bakanlık-üniversite ve uzmanlık dernekleri arasında daha etkin ve üretken iş birliği/çalışma yöntemlerinin bulunmasına ivedi gereksinim bulunmaktadır⁽³⁴⁾.

HASTALIK GELİŞİMİ VE İLERLEMESİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişimi, genetik ve çevresel risk faktörlerinden oluşan multifaktöriyel bir süreçtir. Alfa-1-antitripsin eksikliği (AATD) en iyi dokümanite edilmiş genetik risk faktörüdür. Yirmi çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde Avrupa’da AATD PİZZ genotipinin KOAH’lı hastalarda %0.12 oranında olduğu gösterilmiştir⁽³⁵⁾. İleri yaş, KOAH için bir risk faktörü olmakla birlikte yaşlanmak mı yoksa yaşlanma sırasındaki kümülatif maruziyetler mi KOAH’a yol açmaktadır bilinmemektedir.

Günümüzde kadın ve erkek cinsiyetin toplumdaki sigara içme dağılımına göre değişmekle birlikte eşit olduğu bilinmektedir^(36,37). Ancak cinsiyete bağlı immün yolak farklılıkları ve hava yolu hasarındaki patern ilişkisine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sigara içimi en iyi bilinen risk faktörüdür ve KOAH hastalarının büyük çoğunluğunda (%80) sigara öyküsü vardır⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Sigara içiminin süresi ve miktarı hastalık şiddetine katkıda bulunur. KOAH gelişimine sebep olacak sigara içiminin süre ve yoğunluğunun eşik düzeyi kişiden kişiye değişir. Bazı çalışmalarda yetişkinlerde spirometride hava akımı kısıtlanması gelişimini tahmin etmede en iyi tek değişkenin 40 paket/yılın üstünde sigara içmek olduğu belirtilmiştir^(41,42). Ancak yeni bir çalışmada sigara içme süresinin paket/yıl birleşik indeksinden daha güçlü olarak KOAH riskini tahmin edebileceği raporlanmıştır⁽⁴³⁾. Epidemiyolojik çalışmalar hiç sigara içmeyenlerin, daha hafif hastalık, daha az semptom ve daha düşük düzeyde sistemik enflamasyon geliştirdiklerini göstermiştir⁽⁴⁴⁾. Çalışmalar sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasında "doz-yanıt eğrisi" olmadığını ve bazı bireylerin daha az paket/yıl ile ağır hastalık geliştirirken diğerlerinin çok paket/yıl sigara içimine rağmen az ya da hiç semptom göstermediğini ortaya koymuştur⁽⁴⁵⁾. Buna karşın, Lundback ve arkadaşları sigara içenlerin %50'sine yakınında KOAH gelişebileceğini raporlamışlardır⁽⁴⁶⁾. Hiç sigara içmeyenlerde pasif duman maruziyeti, sigara içimi dışındaki inhalasyon faktörlerine maruziyet, mesleki faktörler, iç ve dış ortam hava kirlenmeleri, biyomas yakıtları ve genetik gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak KOAH gelişebilir^(1,47-50). İş yerinde duman, kimyasal maddeler ve toza kronik maruziyet KOAH gelişiminde temel risk faktörlerinden biridir. İş yeri maruziyetine bağlanan KOAH oranı %19.2'dir. Mesleki maruziyetten kaynaklanan risk az denetlenen alanlarda raporlanandan daha fazla görülmektedir⁽¹⁾. Mesleki maruziyetin en önemli kaynakları tahıllar, izosiyonatlar, kadmiyum, kömür ve diğer mineral tozlar, ağır metaller, yapıştırıcılar ve kaynak dumanlarıdır⁽⁵¹⁾. Maruziyet yoğun ve uzun süreli olduğunda, toz ve kimyasallar sigara içiminden bağımsız olarak KOAH'a neden olabilir, eşlik eden sigara içimi de varsa hastalık riskini artırır⁽⁵²⁾. İkinci el dumana pasif maruziyet de KOAH gelişimi için risk faktörüdür. Beş yıldan uzun süre haftada ortalama 40 saat pasif duman maruziyeti KOAH gelişimi için %48 artmış risk ile ilişkilidir⁽⁵³⁾. Pişirme yağı dumanı, kerosen dumanı, tütsü dumanı, pestisitler ve mobilyacılıkta kullanılan diğer uçucu organik bileşikler gibi diğer iç ve dış ortam hava kirlenmeleri de KOAH gelişimi için potansiyel risklerdir, ancak bu kirlenmelerle ilgili fazla bilgi yoktur. Dış ortam hava kirliliğinin bozulmuş akciğer gelişimi etkisi olduğu bilinmektedir^(54,55).

Erişkinlikte kronik akciğer hastalığı gelişimine hayatın erken dönemindeki olaylar yatkınlık yaratabilir⁽⁵³⁾. Gebelikte veya çocuklukta akciğer gelişimini etkileyen herhangi bir faktör "çocukluk çağı dezavantaj faktörleri" olarak adlandırılır ve KOAH riskini artırma potansiyeline sahiptir. Bir çalışmada hastaların %50'sinin normal FEV₁ azalması ile beraber anormal akciğer gelişimi nedeniyle KOAH oldukları gösterilmiştir^(54,55). Diğer bazı çalışmalarda KOAH'ın temellerinin yaşamın erken döneminde atıldığı öne sürülmüştür⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Hastalığın tüm sürecini prenatal ve perinatal dönemleri de içerecek şekilde gözlemleyen veri henüz yoktur. Bu konuda ülkemizde de geniş kohortlar içeren çalışmalar yapılmalıdır.

Düşük sosyoekonomik düzey KOAH gelişiminde artmış risk ile ilişkilidir. Tartışmalı olsa da bazı çalışmalar kadınların tütün dumanına daha hassas olduğunu öne sürmektedir^(60,61).

Bugüne kadar yayınlanan KOAH rehberleri çoğunlukla gelişmiş ülkelerin epidemiyolojik verilerinden derlenmiştir^(1,62). Ancak, KOAH hastalarının %90'ından fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır⁽⁶³⁾. BOLD çalışması hava yolu obstrüksiyonunun sigara içme oranı ile orantılı ama mortalite ile orantısız olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, yoksulluk ve kötü akciğer gelişiminin sonucu olarak ortaya çıkan restriktif spirometrik bozukluk mortalite ile iyi ilişkilidir. Bu restriktif bozukluk düşük-orta gelirli ülkelerde daha sıktır. KOAH'ta mortalitenin en iyi belirteçlerinden biri kişi başına gayri safi milli gelirdir⁽⁶⁴⁾. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan kişilerde solunum sistemi hastalıkları 14 kat daha fazla görülmekte ve mortalite de artmaktadır⁽⁶⁵⁾. Sağlığın sosyal belirleyicileri KOAH riski için en iyi belirteçlerdir⁽⁶⁶⁾. Dünyada farklı sosyoekonomik profillerde yapılmış kohort gözlemlerine dayanan çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Sağlık hizmetine ulaşım ve sağlık hizmetinin kalitesi KOAH'ın doğal seyrini etkileyebilir⁽⁶⁷⁾. Yıllardır kırılğan hastalar, etnik ve ırksal azınlıklar, sosyal güvencesi olmayanlarda bakımın iyileştirilmesi için çabalar olsa da sağlık bakımına ulaşımında eşitsizlikler devam etmektedir. Çok sayıda çalışmada KOAH hastalarında düşük sosyal ve ekonomik durum ile ölüm, acil servis başvuruları, hastane yatışları, ilaç kullanımı, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi gibi ortaya çıkan birçok sonuçta kuvvetli bir ilişki göstermişlerdir⁽⁶⁸⁻⁷⁴⁾.

GOLD 2021'de çocukluk çağı dezavantaj faktörleri, genetik, iç ve dış ortam hava kirliliği gibi faktörlerin altında yatan mekanizmalarından bahsedilmektedir. Hastalığın tüm sürecini prenatal ve perinatal dönemleri de içerecek şekilde gözlemleyen veri henüz yoktur. Bu konuda ülkemizde de geniş kohortlar içeren çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca dünyada farklı sosyoekonomik profillerde yapılmış kohort gözlemlerine dayanan çalışmaların

yapılması da gerekmektedir. Görünen o ki, GOLD 2021 sağlığın sosyal belirleyicileri, yaşam biçimi, ülkeler arasında sağlık hizmetlerinde ve sağlık politikalarındaki farklılıkları değerlendirmiştir. Bu konuya daha yakından bakılmasının KOAH'ın seyrine olumlu çözümler üretilmesine katkı sağlayacağı görülmektedir.

PATOLOJİ, PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sigara dumanı veya biyomas yakıtların inhalasyonu ile akciğerde kronik enflamasyonun geliştiği, bu kronik enflamatuvar yanıtın parankimal dokuda amfizem ile sonuçlanan yıkıma ve küçük hava yolu fibrozisi ile sonuçlanan koruyucu mekanizma bozukluğuna neden olabildiği ve bu patolojik değişikliklerin kademeli hava akımı kısıtlanması ile seyrettiği bilinmektedir. Bu bölümde rehberdeki akışa uygunluk ve bilgileri tazelemek adına KOAH'taki patolojik değişiklikleri, bu değişikliklerin hücresel ve moleküler mekanizmalarını ve karakteristik fizyolojik anormalliklerini özetleyen genel bir bakış sunulmaktadır.

Patoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hem solunum yollarında hem akciğer parankiminde hem de pulmoner vasküler yatakta bazı patolojik değişiklikler gelişir⁽⁷⁵⁾. Temel değişiklik kronik enflamasyondur. Bu enflamasyon akciğerin çeşitli alanlarında artan spesifik enflamatuvar hücre tipleri ile tekrarlayan yaralanma ve tamirden kaynaklanan yapısal değişiklikleri içerir. Bu süreç genellikle hastalığın şiddeti ve sigara kullanımına devam edilmesi ile artar. Patolojik verilerin çoğu sigara içen kişilerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir ancak başka faktörler olaya dahil olduğunda hava yolu-parankim hastalığı dengesi değişebilir. KOAH'lı hastalarda sistemik enflamasyon bulunabilir ve pek çok komorbid durum bunda rol oynayabilir⁽⁷⁶⁾.

Patogenez

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda solunum yollarındaki enflamasyon, kronik iritanlar ile artar. Bunun mekanizması net olarak anlaşılamamıştır ancak bir kısmı genetik olarak açıklanabilir. Sigara içmeyen KOAH'lı hastalarda enflamatuvar yanıtın doğası henüz bilinmemektedir ancak oksidatif stres ve aşırı proteaz üretiminin etkisinden kaynaklanabilir. Hem kronik iritanlara maruziyet hem oksidatif stres hem de aşırı proteaz üretimi KOAH'ta bazı patolojik değişikliklere neden olur. Otoantijenler ve akciğer mikrobiyotası enflamasyonun devam etmesinde etkili olabilir^(77,78).

Oksidatif stres: Oksidatif stres KOAH'ta önemli bir amplifikasyon mekanizmasıdır^(76,79). Ekshalasyon havasında hidrojen peroksit ve 8-izoprostan gibi oksidanların arttığı bilinmektedir.

Bu oksidanların her ikisi de sigara dumanı ve diğer solunan parçacıklar tarafından üretilir ve makrofaj ya da nötrofil gibi aktif enflamatuvar hücrelerden salınır. Yanı sıra birçok antioksidan geni düzenleyen transkripsiyon faktörü Nrf2'nin seviyesindeki azalmaya bağlı KOAH hastalarında endojen antioksidanlarda azalma olabilir^(80,81).

Proteaz-antiproteaz dengesizliği: KOAH'ta bağ dokusu bileşenlerini parçalayan proteazlar ve bu eylemi dengeleyen antiproteazlar arasında dengesizlik olduğuna dair kanıtlar vardır⁽⁸²⁾. Akciğer parankiminde önemli bir bağ dokusu bileşeni olan elastinin proteaz aracılı yıkımının, amfizemin önemli bir özelliği olduğuna inanılmaktadır. Ancak akciğer parankimi için geçerli olabilecek bu ilişkiyi hava yolları için kurmak şimdilik zordur⁽⁸³⁾.

Enflamatuvar hücreler: KOAH'ta enflamasyon; periferik hava yollarında makrofaj artışı, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda ise artmış nötrofil aktivitesi, Tc1, Th1, Th17 ve ILC3 lenfositlerde artış ile karakterizedir. Bazı hastalarda eozinofiller, Th2 veya ILC2 hücrelerin sayısında artış olabilir. Tüm bu enflamatuvar hücreler, epitelyal hücreler ve diğer yapısal hücrelerle birlikte birden fazla enflamatuvar mediyatörün salınımına neden olabilir⁽⁷⁶⁾. Ayrıca lokal immünglobulin A (IgA) eksikliğinin bakteriyel translokasyon, küçük hava yolu enflamasyonu ve hava yolu yeniden şekillenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁴⁾.

Enflamatuvar mediyatörler: KOAH hastalarında arttığı gösterilen çok çeşitli enflamatuvar mediyatörler enflamatuvar hücreleri dolaşımdan (kemotaktik faktörler) çeker, enflamatuvar süreci güçlendirir (proenflamatuvar sitokinler) ve yapısal değişiklikleri (büyüme faktörleri) indükler⁽⁸⁵⁾.

Peribronşiyoler ve interstisyel fibrozis: KOAH'lı hastalarda veya asemptomatik sigara içenlerde peribronşiyoler fibrozis ve interstisyel opasiteler bildirilmiştir^(77,86-88). Sigara içicilerde ya da KOAH'lı olanlarda büyüme faktörü üretimi artabilir⁽⁸⁹⁾. Enflamasyon fibrozis gelişiminin öncülü olabilir ya da hava yolu duvarının tekrarlayan yaralanmaları aşırı kas ve fibröz doku üretimine neden olabilir^(90,91).

Astım ve KOAH'taki enflamasyonun farkı: Hem KOAH hem de astımda solunum yollarında kronik enflamasyon olsa da her iki hastalıkta yer alan enflamatuvar hücreler ve mediyatörlerde farklılıklar vardır⁽⁹²⁾. Bazı KOAH hastalarında artmış eozinofilik enflamatuvar patern görülebilir⁽⁹³⁾.

Fiziopatoloji

Periferik hava yollarının enflamasyonu ve daralması FEV₁'de azalmaya yol açar⁽⁹⁴⁾. Amfizem nedeniyle gelişen parankimal yıkım da gaz transferini azaltır. Hava yolu daralmasına ek olarak küçük hava yollarındaki kaybın da hava akımı kısıtlanmasına katkısı olduğunu gösteren yeni kanıtlar mevcuttur⁽⁹⁵⁾.

Hava akım kısıtlanması ve hava hapsi: Küçük hava yollarındaki enflamasyon, fibrozis ve lüminal eksüdanın miktarı hem FEV₁'de ve FEV₁/FVC'deki azalma hem de KOAH'ın karakteristik özelliği olan FEV₁'de hızlı düşüş ile ilişkilidir⁽⁹⁴⁾. Bu periferik hava akım kısıtlaması ekspirasyon sırasında gazı aşamalı olarak hapsederek hiperinflasyona neden olur. Statik hiperinflasyon inspirasyon kapasitesini azaltır ve bu da dispne artışı ve egzersiz kapasitesinin sınırlanması ile sonuçlanır. Tüm bu faktörler solunum kaslarının intrinsek kontraktıl özelliğinin bozulmasına neden olur. Hiperinflasyonun egzersiz dispnesi için ana faktör olduğu düşünülmektedir^(96,97). Bronkodilatörler periferik hava yollarına etki ederek gaz hapsini azaltır, böylece akciğer hacmini azaltarak semptomları ve egzersiz kapasitesini artırır⁽⁹⁸⁾.

Gaz değişim anormallikleri: KOAH'ın ilerlemesi ventilasyonda azalmaya, oksijen ve karbondioksit transferinde bozulmaya neden olur⁽⁹⁷⁾. Ventilasyonun azalması ventilatuvar akıştaki bozulma ve ölü boşluk ventilasyonundan kaynaklanabilir. Solunum kas disfonksiyonu ve hiperinflasyon ile azalmış ventilasyon birleştiğinde karbondioksit retansiyonu gelişir. Alveoler ventilasyon anormallikleri ve azalmış pulmoner vasküler yatak nedeni ile ventilasyon/perfüzyon oranı (V/Q) daha da bozulur⁽⁹⁹⁾.

Mukus hipersekresyonu: Kronik prodüktif öksürüğe neden olan mukus hipersekresyonu kronik bronşitin bir özelliğidir ve her zaman hava akımı sınırlaması ile ilişkili değildir. Mukus hipersekresyonu hem sigara dumanı hem de diğer zararlı ajanlar tarafından kronik hava yolu hasarı nedeniyle artan sayıda goblet hücresi ve genişlemiş submukozal bezlerden kaynaklanır. Bazı mediyatörler ve proteazlar mukus hipersekresyonunu uyarır ve bunların çoğu, epidermal büyüme faktörü reseptörünün aktivasyonu yoluyla etkilerini gösterir⁽¹⁰⁰⁾.

Pulmoner hipertansiyon: KOAH'ın ileri evrelerinde gelişir ve esas olarak küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonundan kaynaklanır⁽¹⁰¹⁾. Hafif KOAH'ta ve hatta amfizeme yatkın sigara içicilerde hastalık ilerlemesi ile kötüleşen pulmoner mikrovasküler kan akımı anormallikleri vardır⁽¹⁰²⁾. KOAH'ta solunum yollarındaki benzer şekilde damar duvarında da enflamatuvar yanıt söz konusudur. Yanı sıra amfizem nedeniyle gelişen pulmoner kapiller yatak kaybı da artmış pulmoner dolaşım basıncına katkıda bulunabilir. Bilgisayarlı tomografi taramalarında ölçülen pulmoner arter çapının, önceki alevlenme geçmişinden bağımsız olarak yeni alevlenme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰³⁾.

Alevlenmeler: Alevlenmeler sırasında enflamasyonda, hiperinflasyonda ve hava hapsindeki artış nedeniyle dispnede artış görülür⁽¹⁰⁴⁾. Ayrıca hipoksemiye neden olabilecek V/Q dengesiz-

liği de görülebilir⁽¹⁰⁵⁾. Pnömoni, tromboemboli ve dekompanse kalp yetmezliği gibi durumlar KOAH alevlenmesini taklit edebilir.

Sistemik özellikler: KOAH'lı hastaların çoğunda sağlık durumu ve sağkalım üzerine önemli derecede etkisi olan sigara içiciliği, yaşlanma, hareketsizlik gibi risk faktörleri vardır⁽¹⁰⁶⁾. Hava akımı kısıtlaması ve özellikle hiperinflasyon nedeniyle kardiyak fonksiyonlar bozulabilir ve gaz değişimi etkilenir⁽¹⁰⁴⁾. Dolaşımdaki enflamatuvar mediyatörler iskelet kası yıkımına ve kaşeksiye katkıda bulunabilir. İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositik anemi, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbiditeleri başlatabilir veya kötüleştirir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak patogeneze hava yolu enflamasyonunun önemli rolü olduğu bilinmektedir. KOAH'ta enflamasyon heterojendir ve son zamanlarda akciğer mikrobiyotasının KOAH patogenezinde etkisi olduğuna dair tartışmalar ve kanıtlar artmaya başlamıştır. Üzerinde en çok durulan konulardan birisi olan eozinofilik enflamasyon, KOAH olgularında kortikosteroid tedavisinin etkisini gündeme getirmiş ve faydalı olduğu konusunda kanıtlar sunulmuştur. Ancak anti-interlökin-5 gibi biyolojik ajanların tedavide etkisiz kalması hayal kırıklığı yaratmıştır. Bununla birlikte nötrofilik enflamasyona karşı geliştirilen tedaviler de etkisiz kalmış hatta enfeksiyonların artmasına neden olmuştur. KOAH'ta enflamasyonun heterojen olduğu göz önüne alındığında hasta fenotiplerine göre farklı antiinflamatuvar tedavilerin geliştirilmesi, mikrobiyota gibi patogeneze rolü olabilecek yeni başlıklar üzerine daha çok çalışılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report. <http://goldcopd.org> (Erişim tarihi: 12 Aralık 2020).
2. Agusti A, Faner R. Chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *Clin Chest Med* 2020;41:307-24.
3. Agusti A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2020, September 26.
4. Agusti A, Faner R. COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med* 2018;6:324-6.
5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22.
6. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J* 2019;54:1900914.

7. Halpin DM, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD summit on chronic obstructive pulmonary disease in low-and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23:1131-41.
8. Marmot M, Bell R. Social determinants and non-communicable diseases: time for integrated action. *BMJ* 2019;365(Suppl 1):10-2.
9. Burney P, Patel J, Minelli C, et al. Prevalence of population attribute risk for chronic airflow obstruction in large multinational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020, November 10.
10. Agusti A, Hogg C. Update on pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1248-56.
11. Dransfield M, Stolz D, Kleinert S. Toward eradication of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2019;393:1786-7.
12. Agusti A, Zhang J. Chronic obstructive pulmonary disease at the beginning of the XXI century. *J Thorac Dis* 2019;11:E210-E213.
13. Price D, West D, Brusselle G, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:889-904.
14. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.
15. Barnes PJ, Vestbo J, Calverley PM. The pressing need to redefine COPD. *Chron Obstr Pulm Dis* 2019;6:380-3.
16. Bukhman G, Mocombi AO, Atun R, et al. The Lancet NCDI Poverty Commission: bridging a gap in universal health coverage for the poorest billion. *Lancet* 2020;396:991-1044.
17. Global Health Metrics. Chronic obstructive pulmonary disease-Level 3 cause. <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/copd.pdf>
18. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Lopez-Campos JL, et al. International trends in chronic obstructive pulmonary disease mortality, 1995-2017. *Eur Respir J* 2019;54:1901791 .
19. Soriano JB, Ancochea J, Celli BR. The most beautiful chart in the world. *Eur Respir J* 2019;54:1902047.
20. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2020;41:315-27.
21. Viegi G, Maio S, Fasola S, Baldacci S. Global burden of chronic respiratory diseases. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2020, May 18.
22. Rylance S, Masekela R, Banda NPK, Mortimer K. Determinans of lung health across the life course in sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:892-901.
23. Başara BB, Çağlar IS, Aygün A, Özdemir TA. Sağlık İstatistikleri Yılı 2018. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2019.
24. TÜİK. Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri 2019.
25. Karaoğlu L. Kronik solunum yolu hastalıkları. Üner S, Okyay P (editörler). Türkiye Sağlık Raporu 2020. Ankara: Hipokrat Yayınevi, 2020:779-89.
26. IHME. Turkey. <http://www.healthdata.org/turkey>
27. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(Abtract Issue):A543.
28. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kronik Havayolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1118. Ankara: Artı6 Medya Tanıtım, 2018.
29. Ünal B, Ergör G, Horasan G, et al. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909. Ankara: Anıl Matbaası, 2013.
30. Sen E, Guclu SZ, Kibar I, et al. Adherence to GOLD guideline treatment recommendations among pulmonologists in Turkey. *Int J COPD* 2015;10:2657-63.
31. Mısırlıgil Z, Çımrın A, Günen H, et al. Real life profile of asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients in Turkey. *Tuberk Toraks* 2017;65:169-79.
32. Günen H, Yılmaz M, Aktaş O, et al. Categorization of COPD patients in Turkey via GOLD 2013 strategy document: ALPHABET study. *Int J COPD* 2015;10:2485-99.
33. Suerdem M, Günen H, Akyıldız L, et al. Demographic, clinical and management characteristics of newly diagnosed COPD patients in Turkey: a real life study. *Int J COPD* 2020;15:261-7.
34. Türkiye'de Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Yönetimi: Korunma, Tanı ve Tedavi Standartları Kılavuzu. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü Yayın no: 48569, İstanbul 2020 https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/genel/files/haberler/tuhke_koah_klavuzu_09112020.pdf
35. Blanco I , Diego I , Bueno P, et al. Prevalence of α 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020;29:200014
36. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. COPD Gene Investigators. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
37. Silverman EK , Weiss ST , Drazen J, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
38. Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, et al. Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:257.
39. Lamprecht B, Mc Burnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752.
40. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.
41. Simel D, Rennie D. The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis. New York: McGraw Hill, 2008.
42. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a

- clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179.
43. Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax* 2018;73:414.
 44. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013;1:543-50.
 45. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006;367:1216.
 46. Lundback B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med* 2003;97:115-22.
 47. Slowik N, Ma S, He J. The effect of secondhand smoke exposure on markers of elastin degradation. *Chest* 2011;140:946-53.
 48. Weinmann S, Vollmer WM, Breen V, et al. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J Occup Environ Med* 2008;50:561-9.
 49. Oh YM, Bhome AB, Boonsawat W, et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:31-9.
 50. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015;70:822-9.
 51. Veigi G, Scognamiglio A, Baldacci S. Epidemiology of COPD. *Respiration* 2001;68:4-19.
 52. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979;8:201-12.
 53. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751-7.
 54. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
 55. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;372:905-13.
 56. Savran O, Suppli UC. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:683-93.
 57. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
 58. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2012;42:83-8.
 59. Johannessen A, Bakke PS, Hardie JA, Eagan TM. Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults. *Respirology* 2012;17:499-505.
 60. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014;69:805-10.
 61. Kerkhof M, Boezen HM, Granell R, et al. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:68-76.
 62. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
 63. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010;36:1034-41.
 64. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE Guideline Updates Team (UK). National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018. PMID: 31211541.
 65. Assad NA, Kapoor V, Sood A. Biomass smoke exposure and chronic lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:150-7.
 66. Schraufnagel DE, Slasi F, Kraft M, et al. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society policy statement: disparities in respiratory health. *Eur Respir J* 2013;42:906-15.
 67. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544.
 68. Kılıç B. Sağlıkta eşitsizlikler. Kocabaş A (editör). *Göğüs Hastalıklarında Son Gelişmeler*. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi, 2014:511-6.
 69. Pleasants RA, Riley IL, Mannino DM. Defining and targeting health disparities in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2475-96.
 70. Prescott E, Godtferden N, Vestbo J, Osler M. Social position and mortality from respiratory diseases in males and females. *Eur Respir J* 2003;21:821-6.
 71. Van Rossum CT, Shipley MJ, van de Mheen H, et al. Employment grade differences in cause specific mortality. A 25 year followup of civil servants from the first Whitehall study. *J Epidemiol Commun Health* 2000;54:178-84.
 72. All-cause and cause-specific mortality by socioeconomic status among employed persons in 27 US states, 1984-1997.
 73. Huisman M, Kunst AE, Bopp M, et al. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European populations. *Lancet* 2005;365:493-500.
 74. Reilly KH, Gu D, Duan X, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease mortality in Chinese adults. *Am J Epidemiol* 2008;167:998-1004.

75. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009;4:435-59.
76. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:16-27.
77. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:438-45.
78. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007;13:567-9.
79. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1207-24.
80. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
81. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1196-207.
82. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 2):S49-52.
83. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016;71:105-6.
84. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, et al. Secretory IgA deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1010-21.
85. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:71-86.
86. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008;39:1275-94.
87. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011;364:897-906.
88. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. *JAMA* 2016;315:672-81.
89. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1327-34.
90. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:368-75.
91. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:668-72.
92. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:183-92.
93. Global Initiative for Asthma. 2015 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2015 (accessed 14 October 2018).
94. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
95. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
96. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622-9.
97. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384-94.
98. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1351-61.
99. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8.
100. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008;32:1068-81.
101. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014;23:350-5.
102. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
103. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
104. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.
105. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.
106. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376.

2. TANI VE DEĞERLENDİRME

TANI

Dispne, kronik öksürük ve/veya balgam çıkarma yakınmasına sahip olan olgularda ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalan kişilerde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) düşünülmelidir ve spirometri tanı için mutlaka gereklidir⁽¹⁾. Postbronkodilatör FEV₁/FVC'nin %70'in altında olması persistan hava akımı kısıtlanmasına işaret eder, uygun semptomlar ve maruziyet varlığında tanının konulmasını sağlar.

Semptomlar

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAİ'nin en karakteristik semptomlarıdır. Bu semptomlar, günden güne değişkenlik gösterir ve yıllar içerisinde hava akımı kısıtlanmasının gelişiminden önce ortaya çıkabilir^(2,3).

Dispne: KOAİ'nin temel semptomudur, kısıtlılığın en önemli nedenidir ve genellikle anksiyete de hastalığa eşlik eder. Hastalar dispneyi nefes almada güçlük, göğüste ağırlık, hava açlığı veya nefes nefese kalmak olarak ifade ederler⁽⁴⁾.

Öksürük: Kronik öksürük genellikle KOAİ'nin ilk semptomudur ve hasta tarafından sigara ve/veya çevresel maruziyetlere bağlı olduğu düşünülerek patolojik bir semptom olarak algılanmaz. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, sonraları gün boyu devam eden ve her gün ortaya çıkan bir karakter alır. KOAİ'ta kronik öksürük balgamlı veya balgamsız olabilir. Bazı olgularda anlamlı hava yolu obstrüksiyonu öksürük olmadan da gelişebilir⁽⁵⁾. Kronik öksürüğün diğer nedenleri Tablo 1'de listelenmiştir.

Balgam: KOAİ'li olgular genellikle öksürükle az miktarda inatçı balgam çıkarırlar. Başka bir nedene bağlı olmaksızın, birbirini izleyen iki yıl boyunca üç veya daha fazla ay sürekli balgam çıkarma kronik bronşitin klasik tanımıdır, zaman içinde değişkenlik gösterir^(6,7). Balgam pürülansı enflamatuvar belirteçlerin arttığına bulgusudur. Balgam pürülansının olması bakteriyel bir alevlenmeyi gösterir^(8,9).

Tablo 1. Kronik öksürüğün diğer nedenleri

Intratorasik	Ekstratorasik
<ul style="list-style-type: none">AstımAkciğer kanseriTüberkülozBronşektaziSol kalp yetmezliğiİnterstisyel akciğer hastalığıKistik fibrozis	<ul style="list-style-type: none">Kronik allerjik rinitPostnazal akıntı sendromuÜst hava yolu öksürük sendromuGastroözefageal reflü hastalığıİlaçlar [örn. anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri]

Wheezing ve göğüste sıkışma: Wheezing ve göğüste sıkışma günden güne ve gün içinde değişebilen semptomlardır. Alternatif olarak oskültasyonda yaygın ekspiratuvar ve inspiratuvar ronküsler olabilir. Göğüste sıkışma hissi genellikle efor sonrasıdır ve iyi lokalize edilemez. Wheezing veya göğüste sıkışma hissinin olmaması KOAİ tanısını dışlamadığı gibi varlığı da astım tanısını doğrulamaz.

Ağır hastalık durumunda ek bulgular: Güçsüzlük, kilo kaybı ve anoreksi ağır ve çok ağır KOAİ'nin sık karşılaşılan problemleridir ve prognostik açıdan önemlidir^(10,11). Ayrıca bu bulgular tüberküloz ya da akciğer kanserini de düşündürebildiği için araştırılmalıdır. Ayak bileğinde ödem "kor pulmonale" bulgusu olabilir. Anksiyete ve depresyon KOAİ'ta siktir, anamnezde sorgulanması uygun olur.

KOAİ tanısındaki semptomlar Tablo 2'de verilmiştir.

Fizik Bulgular

KOAİ'ta fizik bulgu nadiren tanısaldır. Hava akımı kısıtlanmasına ait fiziksel bulgular, ciddi fonksiyonel kayıp olana kadar belirgin değildir. Fizik muayene bulgularına dayanan tanı düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir^(12,13).

Tablo 2. KOAH tanısındaki semptomlar

KOAH tanısında düşünülmesi gereken semptomlar ve özellikleri	
Dispne	İlerleyici, egzersizle kötüleşir, kalıcıdır.
Kronik öksürük	Aralıklı olabilir, prodüktif olmayabilir, tekrarlayıcı wheezing eşlik edebilir.
Kronik balgam çıkarma	Kronik balgam çıkarmanın herhangi bir şekli KOAH'ı işaret eder.
Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları	
Risk faktörleri öyküsü	- Konakçı ile ilgili genetik, konjenital ya da gelişimsel anormallikler - Popüler ya da lokal tüketim ürünleri ile tütün dumanı maruziyeti - Isınma ya da yemek pişirme amaçlı duman maruziyeti - Mesleksi (toz, duman, buhar, gaz veya diğer kimyasal) maruziyetler
Ailesel KOAH öyküsü ve/veya çocukluk risk faktörleri	Düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağı enfeksiyonları
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.	

Spirometri

Spirometri KOAH'ta tekrar edilebilir ve objektif tanı koyduran bir ölçümdür. Duyarlılığı yüksek olmasına karşın tek başına zirve akım hızı ölçümü, zayıf özgüllüğü nedeniyle tek tanısıl yöntem olarak kullanılamaz^(14,15). Spirometri maksimal inspirasyon sonrasında güçlü bir şekilde ekshale edilen volümü (FVC), bu manevranın birinci saniyesinde ekshale edilen volümü (FEV₁) ölçmeli ve bu iki ölçümün oranını (FEV₁/FVC) hesaplamalıdır. Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) ve yavaş vital kapasite (VC) FEV₁/VC oranı bazen FEV₁/FVC yerine kullanılabilir. Bu genellikle, oranın daha düşük olmasına neden olur. Spirometrik ölçümler yaş, boy, cinsiyet, ırk özelliklerine göre belirlenmiş referanslara göre değerlendirilir^(16,17). Hava yolu obstrüksiyonunun tanı kriteri postbronkodilatör FEV₁/FVC < %70 olmasıdır. "Sabit oran" kriteri basittir ve referans değerlerden bağımsızdır. Ayrıca tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Öte yandan bu değer yaşlı popülasyonda aşırı bir şekilde KOAH tanısının konulmasına, 45 yaş altı genç popülasyonda ise yetersiz tanıya neden olabilir^(18,19). Bu durumda %15 kadar olguda hatalı tanı ihtimali vardır. Bu nedenle alternatif olarak normalin alt sınırı (LLN) değerlerinin kullanılması "European Respiratory Society (ERS)" tarafından önerilmektedir⁽²⁰⁾. LLN değerleri, normal dağılıma dayalı olarak, sağlıklı popülasyonda ölçülen değerlerin alt %5'ini anormal olarak sınıflandırmaktadır. Spirometre eğer FEV₁/FVC için LLN değerlerinin kullanılmasına uygun ise hava yolu obstrüksiyonunun yanlış tanımlanmasını azaltabilir⁽²¹⁾. Tanı kriteri olarak sabit oran kullanılması, yanlış tanı ve fazladan tedavi riski açısından kısıtlayıcı olduğundan, klinik olarak KOAH tanısında semptomlar ve diğer risk faktörleri değerlendirmeye alınmalıdır. Yoğun çalışan bir klinisyen

için tanının basit olması ve tutarlılığı önem taşımaktadır. Bu nedenlerden ötürü "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)", LLN yerine sabit oranın kullanılmasını önermektedir. Hava yolu obstrüksiyonu varlığı ya da yokluğunu değerlendiren tek bir postbronkodilatör FEV₁/FVC oranı ölçümü eğer 0.6-0.8 arasında saptanırsa, spirometri başka bir vizitte tekrar ölçülmelidir. Çünkü biyolojik varyasyona bağlı olarak bu oranda değişiklikler olabilir. Eğer ilk ölçülen FEV₁/FVC oranı 0.6'nın altında ise, kendiliğinden 0.7 ve üzerine yükselmesi beklenmemelidir. Postbronkodilatör spirometri KOAH'ın tanısı ve değerlendirilmesi için gerekli iken, tedavi için hava akımı kısıtlılığı reversibilitesinin değerlendirilmesi önerilmemektedir. Reversibilite derecesi, KOAH tanısında, astımdan ayırımında da uzun dönem bronkodilatör ya da kortikosteroidlerle tedavi yanıtını öngörmeye katkıyı arttırmamaktadır^(22,23). FEV₁ ve FVC, tütün kullanımından bağımsız olarak, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörür ve tütün kullananlarda solunum fonksiyonlarındaki kısıtlanma akciğer kanseri açısından da risk taşıyan bir alt gruba işaret eder. Bu nedenlerden ötürü, spirometrinin toplum taramalarında kullanılması konusu tartışmalıdır. Semptomlar başlamadan önce, rutin olarak spirometri yapmanın yararına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, rutin spirometri taraması yerine, semptomları ve/veya risk faktörleri olanlarda aktif olgu saptanması önerilmektedir^(24,25). Birinci basamak hekimlikte, henüz tanı almamış KOAH'lı olgulara gönderilecek olan anket çalışmaları yararlı bulunmuştur. Akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın ciddiyetinin yorumlanması uygun referans değerlerinin olmasına bağlıdır. Prospektif Kentsel ve Kırsal Epidemiyolojik (PURE) çalışması, 153.996 sağlıklı olgunun prebronkodilatör spirometri verilerini değerlendirmiş ve solunum fonksiyonlarında geniş değişkenlik olduğunu göstermiştir⁽²⁶⁾.

KOAH'LI OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

KOAH'lı hastayı değerlendirme basamakları:

- Spirometrik anormalliğin ve derecesinin saptanması,
- Hastanın semptomlarının doğası ve yoğunluğunun belirlenmesi,
- Orta-ağır alevlenme öyküsü ve gelecek risklerin belirlenmesi,
- Komorbid durumların varlığının belirlenmesi.

Hava Akımı Kısıtlılığının Şiddetinin Sınıflanması ve Değerlendirilmesi

Hava akımı kısıtlanmasının şiddetinin sınıflanması Tablo 3'te bildirilmiştir. Basitleştirilmiş değerlendirme için spesifik spirometrik eşik değerler kullanılmıştır. Spirometri, değişkenliğin azaltılması için, uygun dozda en az bir kısa etkili beta-2 agonist kullanılarak yapılmalıdır. FEV₁ ile semptomlar ve sağlık durumundaki bozulma arasında zayıf bir ilişki vardır^(27,28).

Semptomların Değerlendirilmesi

Semptomların değerlendirilmesini sağlayan en önemli iki yöntemden bahsedilecektir. Geçmişte, sadece nefes darlığını değerlendiren modifiye Medical Research Council (mMRC) anketi semptomların değerlendirilmesi için yeterli olarak kabul edilmekteydi. mMRC sağlık durumunu ölçen diğer yöntemlerle iyi korelasyon göstermektedir ve gelecek mortalite risklerini öngörebilir (Tablo 4)⁽²⁹⁾. Nefes darlığı dışında da semptomlar kombine bir şekilde değerlendirilmelidir. En kapsamlı hastalığa özgü anketler;

Tablo 3. KOAH'ta postbronkodilatör FEV₁ değerine dayalı hava akımı kısıtlanmasının sınıflanması (FEV₁/FVC < 0.70 olan hastalarda)

Evre 1	Hafif	FEV ₁ ≥ %80
Evre 2	Orta	%50 ≤ FEV ₁ < %80
Evre 3	Ağır	%30 ≤ FEV ₁ < %50
Evre 4	Çok ağır	FEV ₁ < %30

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Kronik Solunum Anketi (CRQ) ve St. George's Solunum Anketi (SGRQ) rutin pratikte kullanılmak üzere oldukça komplike anketlerdir. KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) ve KOAH Kontrol Anketi (CCQ) daha kısa değerlendirme yöntemleridir⁽³⁰⁻³²⁾. CAT, sağlık durumundaki bozulmayı sekiz parametre ile tek boyutlu olarak değerlendiren ölçüm yöntemidir (Tablo 5). Tüm dünyada birçok dilde çevirisi ve validasyonu yapılarak kullanılmaktadır. Skorlar 0-40 arasındadır, SGRQ ile yakın korelasyon gösterir ve birçok yayında yaygın olarak dokümanite edilmiştir.

Anketlerde Eşik Değerlerin Seçimi

CAT ve CCQ, KOAH'ın semptomatik etkisinin ölçümüne olanak tanır ancak tedavi amacıyla semptom şiddeti gruplaması yapmazlar. SGRQ, en kapsamlı ve yaygın kullanılan anket olup, < 25 skorlar KOAH tanısı olanlarda pek beklenmez. Sağlıklı bireylerde ise ≥ 25 skorlar çok nadirdir. Bu nedenle SGRQ skoru ≥ 25 ve buna eşdeğer skorlar nefes darlığı dahil semptomların rutin tedavi edilmesi kararını verecek değerlerdir. Bu değer kanıt dayalı tedavilerin başladığı, birçok klinik çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen skordur. CAT için eşik değer ise 10'dur^(33,34). Bunlara eşdeğer bir mMRC skoru saptanamamıştır çünkü basit bir nefes darlığı skoru, diğer anketlerdeki komplike ve kapsamlı değerlendirmeler ile benzer olarak düşünülmemektedir. SGRO ≥ 25 olan olguların büyük bir çoğunluğu, mMRC skoru ≥ 1 değerine sahip olacaktır ancak unutulmamalıdır ki, mMRC skoru < 1 olan KOAH'lıların büyük bir çoğunluğunda diğer KOAH semptomları olabilir⁽³⁵⁾. Bu nedenle kapsamlı olan değerlendirme yöntemleri tercih edilmelidir. Ancak, mMRC'nin çok yaygın kullanımı nedeniyle, mMRC ≥ 2 eşik değeri "az nefes darlığını, çok nefes darlığından ayıran" ve halen kullanılan bir eşik değerdir. Fakat mMRC kullananların diğer semptomları da değerlendirmeleri gerekliliği unutulmamalıdır (Tablo 2, 5).

Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

KOAH alevlenmeleri normal hastalık seyrinin dışında ek tedavi gerektiren, semptomların akut kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır⁽³⁶⁻³⁸⁾. Bu olaylar, hafif alevlenme (sadece kısa etkili beta-2 agonistler ile tedavi gerektiren), orta (kısa etkili beta-2 agonistlerin yanı sıra antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroid-

Tablo 4. "Modifiye Medical Research Council (mMRC)" dispne skalası

Derece 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
Derece 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
Derece 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtılarına göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
Derece 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
Derece 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

Tablo 5. KOAH Değerlendirme Anketi (CAT)

SKOR		
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam olmaz	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim her zaman balgam ile dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma hissi mevcut
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkarken hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekiniyorum
Kendimi çok enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum
TOPLAM SKOR		

lerle tedavi gerektiren), ağır (acil servis başvurusu veya hastaneye yatışı gerektiren) alevlenmeler olarak sınıflandırılmıştır. Ağır alevlenmelere solunum yetmezliği eşlik edebilir. Alevlenme sayıları hastalar arasında ve izlemlerde çok fazla değişkenlik göstermektedir⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Yılda iki ve üzerinde orta alevlenme ya da bir ve üzerinde hastane yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi “**sık alevlenme**” olarak tanımlanmaktadır. Sık alevlenmenin en önemli prediktörü daha önce geçirilmiş alevlenmelerdir. Hava yolu obstrüksiyonunun ağırlaşması alevlenme sıklığının, hastaneye yatışın ve ölüm riskinin artışına neden olur^(42,43). Alevlenme riski spirometrik olarak ağır (Evre 3) ve çok ağır (Evre 4) olgularda daha fazladır. Ancak fazla değişkenlik gösterdiği için sadece FEV₁ alevlenme ya da mortaliteyi ön görmemektedir⁽⁴⁴⁾. Son yıllarda kan eozinofil sayısının alevlenmelerin önlenmesinde seçilecek farmakolojik ajanlara yol gösterebileceğine yönelik veriler mevcuttur. Kan eozinofil sayısı ve alevlenme riski başka bir bölümde ele alınmıştır.

Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

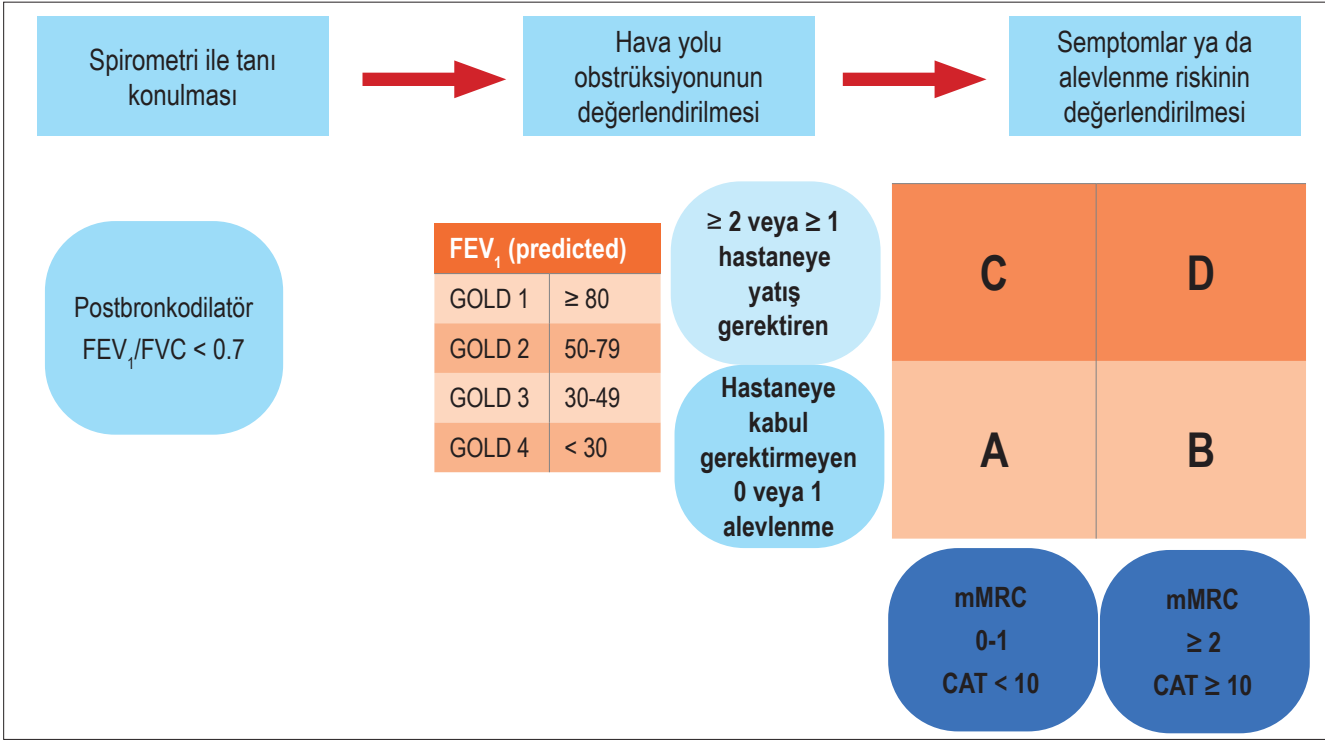
KOAH'lı hastaların büyük bir çoğunluğu tanı anında önemli bir kronik hastalığa sahiptir ve özellikle yaşlılarda KOAH ortak risk faktörlerinin (yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, diyet ve inaktivite) sonucu olarak gelişen multimorbiditenin önemli bir komponentidir⁽⁴⁵⁾. KOAH'ın kendisi anlamlı akciğer dışı (sistemik) etkilere (kilo kaybı, beslenme bozuklukları, iskelet kas disfonksiyonları gibi) sahiptir. İskelet kas disfonksiyonu, sarkopeni (kas hücrelerinin kaybı) ve geriye kalan hücrelerin anormal fonksiyonu ile karakterizedir⁽⁴⁶⁾. İskelet kas disfonksiyonunun nedenleri; inaktivite, kötü beslenme, enflamasyon ve hipoksi gibi multifaktöriyeldir ve egzersiz intoleransı kötü sağlık durumuna neden olur.

İskelet kası disfonksiyonu, egzersiz intoleransının düzeltilebilir bir nedenidir⁽⁴⁷⁾. Sık rastlanan komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar, iskelet kas disfonksiyonu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, anksiyete ve akciğer kanseridir. KOAH'ın varlığı diğer bazı hastalıkların riskini artırır. Komorbiditeler her KOAH'lı olguda rutin olarak değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

KOAH Birleşik Değerlendirmesi

GOLD 2011'de oluşturulan “ABCD” birleşik değerlendirme sistemi, hasta odaklı verileri değerlendirmeye entegre etmiş ve alevlenmelerin önlenmesinin önemine vurgu yapmıştır. Ancak bazı önemli kısıtlılıkları vardır. Bunlardan ilki, ABCD değerlendirme yönteminin mortalite öngörüsü ve diğer önemli sağlık çıktıları açısından, spirometrik değerlendirmeye göre bir üstünlük sağlamamasıdır^(51,52). Ayrıca “D” grubu olguların akciğer fonksiyonları ve/veya alevlenme öyküsü olarak iki parametre ile değerlendirilmesi önerilmiş ve bu durum karışıklığa neden olmuştur. Bu değerlendirme yönteminin devamlılığını ve basitliğini sürdürebilmek amacıyla ABCD gruplamasından spirometrinin ayrılması önerilmiştir. Bazı tedavi önerileri için, ABCD grupları hasta semptomları ve alevlenme öyküsü ile belirlenmelidir. Semptomlar ve orta ve ağır alevlenme öyküleri eşliğinde spirometri tanı, prognoz ve diğer tedavi yaklaşımları için halen hayati öneme sahiptir. Revize edilen değerlendirme şemasında hava akımı kısıtlılığının saptanması ve spirometrik evreleme için spirometri yapılması gereklidir. Nefes darlığı için mMRC veya CAT kullanılmalıdır. Orta ve ağır alevlenmeler, hastaneye yatışlar dahil kayıt edilmelidir.

GOLD 2021'e göre değerlendirme Şekil 1'de bildirilmiştir.



Şekil 1. GOLD 2021'e göre KOAH'ta yeni değerlendirme şeması*.

* GOLD 2021 Raporu'ndan uyarlanmıştır.

FEV₁: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye, FVC: Zorlu vital kapasite, mMRC: modifiye Medical Research Council, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, CAT: KOAH Değerlendirme Anketi.

Örnek: İki hasta düşünelim. Her iki hastanın da FEV₁'i < %30 (beklenen), CAT skoru 18 ve geçtiğimiz yıl alevlenme öyküsü yok ve diğerinin de geçtiğimiz yıl 3 orta alevlenmesi olsun. Her iki olgu da önceki sınıflandırma sistemine göre GOLD D olacaktı. Ancak, yeni önerilen şema ile, 3 orta alevlenmesi olan hasta GOLD evre 4, Grup D. Diğer alevlenmesi olmayan hasta ise GOLD evre 4, grup B. Bu grup hastalarda, farmakoterapi ve rehabilitasyon dışında; volüm azaltıcı cerrahi, akciğer nakli ya da büllektomi semptomları azaltma ve spirometrik kısıtlanma için gerekli yaklaşımlar olabilir. Tanı, değerlendirme ve izlemde spirometrinin yeri Tablo 6'da görülmektedir.

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (AATD)

Kırk beş yaş altında, bilateral bazallerde panlobüler amfizemi olan olgularda araştırılmalıdır. Özellikle yaşı daha ileri ve sentrilobüler amfizem gibi tipik olgularda tanıda gecikme olabilir. Düşük konsantrasyon (normalin < %20) homozigot eksikliği düşündürür⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

EK TETKİKLER

Görüntüleme

Akciğer grafisi amfizemi gösterebilmekle beraber KOAH tanısı için kullanılamaz. Ancak alternatif tanıları dışlamak ve eşlik

Tablo 6. Tanı, değerlendirme ve izlemde spirometrinin yeri

• Tanı
Hava akımı kısıtlanmasının derecesinin değerlendirilmesi
• İzlemdeki değerlendirme
Tedavi kararları
Seçilmiş durumlarda farmakolojik tedavi (özellikle spirometri ve semptom düzeyleri arasında fark varsa)
Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı arasında uyumsuzluk varsa
Nonfarmakolojik yaklaşımları belirleme
Hızlı FEV ₁ azalmasının saptanması

eden komorbid durumların (fibrozis, bronşektazi, plevral hastalıklar, kalp hastalıkları, kifoskolyoz) saptanması için gereklidir. KOAH'lı bir hastada hiperinflasyon bulguları (diyaframda düzleşme ve retrosternal hava hapsi alanında genişleme), akciğerlerde hiperlüksensi ve vasküler işaretlerde azalma bulguları saptanır^(56,57).

Akciğer Volümleri ve Difüzyon Kapasitesi

KOAH'lı hastalar, hastalığın erken dönemlerinden itibaren hava hapsi bulguları (rezidüel volümde artış) gösterirler ve hava akımı kısıtlanması arttıkça da statik hiperinflasyon (total akciğer kapasitesinde artış) görülür. Bunlar pletismograf ya da helyum dilüsyon akciğer volüm ölçümleriyle saptanabilir.

Oksimetri ve Arter Kan Gazı

Oksimetre, hastanın arteriyel oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği olanlarda oksimetre ile ölçüm yapılmalıdır. Periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) < %92 ise arter kan gazı bakılması önerilir^(58,59).

Egzersiz Testleri ve Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Egzersiz kapasitesindeki azalmanın en güçlü belirleyicisi laboratuvar ortamında uygulanan artan hızda egzersiz testleri ya da yürüme testleri ile hastanın kendi temposunda ölçülen yürüme mesafesindeki azalmadır. Yürüme testleri mortalite riskinin belirlenmesinde, maluliyet tayininde ve pulmoner rehabilitasyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. Hastalığın önlenmesi ve daha sağlıklı bir yaşam tarzının oluşturulabilmesi için günde 10.000 adım atılmasının etkili olduğu ileri sürüldüğünden, genel popülasyonda yürümeye teşvik etmek ve izlemek için pedometreler önerilmiştir. Günümüzde fiziksel aktivitedeki ne kadar artışın klinik olarak anlamlı olduğu net olarak tanımlanmamışsa da günlük aktivitelere ek olarak haftada en az beş gün ve günde 30 dakikalık fiziksel aktivitenin (örn. tempolu yürüyüş) hedeflenmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Kompozit Skorlar

Yürüme mesafesi ile saptanan egzersiz kapasitesi veya maksimal oksijen tüketim kapasitesi, FEV₁, kilo kaybı ve arteriyel oksijen parsiyel basıncında azalma gibi çeşitli değişkenler mortalite açısından riskli bireylerin saptanmasında kullanılır. Burada sayılan parametreleri kullanan BODE (beden kitle indeksi, obstrüksiyon, dispne ve egzersiz kapasitesi) birleşik skorlama sistemi mortalite konusunda, bu parametrelerin tek tek değerlendirilmesinden çok daha fazla belirleyicidir^(63,64).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH'tan kesin olarak ayırımı olası değildir ve bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. Astımda çoğunlukla hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür. Diğer tanıları KOAH'tan ayırt etmek daha kolaydır (Tablo 7).

Biyobelirteçler

KOAH'ta biyobelirteçlerin kullanılması konusunda hızla artan bir eğilim vardır. Biyobelirteçler normal biyolojik ya da hastalık durumunda patolojik süreçleri, tedaviye olan yanıtları değerlendiren objektif olarak ölçülen parametrelerdir. Her ne kadar alevlenmelerde balgam rengi yüksek bakteriyel yük için oldukça duyarlı ve özgül bir bulgu ise de son yıllarda yapılan çalışmalarda alevlenmeler sırasında antibiyotik kullanımını kısıtlamada C-reaktif protein ve prokalsitonin kullanımı önerilmektedir^(65,66).

Tanı ile İlgili Çalışma Grubu Görüşleri

Persistan hava akımı kısıtlılığı (sabit obstrüksiyon) sadece KOAH'ta değil, ağır astımda da görülebilir. Bu nedenle tanının doğruluğu iyi bir öykü ve tekrarlayan spirometrik ölçümlerde gösterilen kalıcı hava akımı obstrüksiyonu ile netleştirilmelidir. Bir grup hastada KOAH semptomları olmasına rağmen, postbronkodilatör FEV₁/FVC değerinin %70'in altına inmediği görülmektedir. Bu olguların yakın izlemi gerekir. Bu olgular da sigara ve diğer risk faktörlerinden kaçınılması ve fiziksel aktivitenin ısrarla önerilmesi gereklidir. Ayrıca bazı hastalarda astım-KOAH semptom ve risk faktörlerinin birlikte oluşu ya da astım-KOAH ayırıcı tanı güçlükleri nedeniyle solunum fonksiyon testlerinin yakın izlemi gereklidir. Bazı hastalarda izlem sırasında spirometrideki büyük farklılıklar nedeniyle tanı değişikliği olabilmektedir.

Türk Toraks Derneği (TTD) KOAH Çalışma Grubu; spirometrinin hem tanı hem prognoz belirlemede hem de hastalık aktivitesinin takibinde kullanılmaya devam edilmesini önermektedir. İlave olarak KOAH'ta semptom düzeylerinin spirometri ile uyumsuz olduğu durumlarda nefes darlığına neden olabilecek diğer durumların araştırılması gerekebilir. TTD KOAH Çalışma Grubu, GOLD 2021 ile paralel olarak Türkiye'de solunum fonksiyon testleri için standardizasyon ve LLN için referans değerler olmadığından tanıda sabit oran kullanımını önermektedir. Semptomların değerlendirilmesinde; günlük pratikte CAT ile mMRC arasında uyumsuzluklar görülmektedir. mMRC düşük saptanan bir hastanın CAT skorunun yüksek olmasıyla

Tablo 7. KOAH ayırıcı tanısı

Tanı	Olası özellikler
KOAH	Orta yaşta başlar. Semptomlar yavaş yavaş ilerler. Öyküde tütün kullanımı veya zararlı gaz maruziyeti vardır.
Astım	Genellikle çocukluk olmak üzere yaşamın erken dönemlerinde başlar. Semptomlar günden güne değişir. Semptomlar gece/sabah erken kötüdür. Allerji, rinit ve/veya egzema vardır. Astımla ilişkili aile öyküsü vardır. Obezite eşlik eder.
Konjestif kalp yetmezliği	Akciğer grafisinde kalp konturunda artış, akciğer ödemi vardır. Solunum fonksiyonları volüm kısıtlanması ile seyreder, hava akımı kısıtlanması yoktur.
Bronşektazi	Çok fazla miktarda pürülan balgam çıkarma vardır. Genellikle bakteriyel enfeksiyonlar eşlik eder. Akciğer grafisi/toraks BT bronşlarda dilatasyon, bronşiyal duvar kalınlaşması gösterir.
Tüberküloz	Her yaşta görülebilir. Akciğer grafisinde infiltrasyon vardır. Mikrobiyolojik doğrulama gereklidir. Yüksek bölgesel tüberküloz prevalansı vardır.
Obliteratif bronşiyolit	Genç yaşta başlar, sigara öyküsü yoktur. Romatoid artrit öyküsü veya akut duman maruziyeti vardır. Akciğer ya da kemik iliği transplantasyonundan sonra görülür. Ekspirasyon BT'sinde hipodens alanlar vardır.
Difüz panbronşiyolit	Asya kıtasında daha çok görülür. Daha çok erkek ve sigara içmeyenlerde ortaya çıkar. Hemen hemen hepsinde kronik sinüzit vardır. Akciğer grafisi ve toraks ince kesit BT'de difüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon bulguları vardır.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BT: Bilgisayarlı tomografi.

sıkça karşılaşılmaktadır. Bunun tersi de mümkün olabilir. TTD KOAH Çalışma Grubu, bu nedenle CAT kullanımını önermektedir.

Alevlenme öyküsünün hastanın ifadesine dayanması bazı kısıtlamalara neden olmaktadır. Olguların büyük bir kısmı alevlenmeleri hatırlamamakta ve sağlık kuruluşuna başvuramamaktadırlar. Ayrıca ülkemizde düzenli kayıt ve sevk zinciri sağlıklı şekilde kullanılmadığından, hastaların aynı nedenle birden çok sağlık kuruluşuna başvurması mümkündür. Bu durum sağlık verilerinde karmaşaya neden olabilmektedir. Acil servis başvuruları ülkemizde basit nedenlerle olabildiği gibi diğer komorbid durumlara bağlı da olabilir. Bu durum alevlenme

öyküsünde, başvurunun KOAH alevlenmeye mi yoksa başka bir nedene mi bağlı olduğunun ayırt edilmesi güçlüğüne beraberinde getirir. Ayrıca, KOAH'ta alevlenme dışı nedenlerden dolayı da antibiyotik kullanımı mümkündür ve hastalar bazen bu durumun ayırımına da gidememektedir. Bu nedenle TTD KOAH Çalışma Grubu; KOAH alevlenmeye bağlı acil servis başvurularının 24 saatten fazla yatış söz konusu olmadığında "orta alevlenme" olarak kabul edilmesini önermektedir. Acil servis/hastane yatışları hastadan, elektronik hastane kayıtlarından, antibiyotik ve/veya steroid kullanımına ilişkin bilgiler de E-Nabız üzerinden öğrenilebilir ve böylece daha sağlıklı şekilde orta/ağır alevlenmelerin doğru şekilde kaydedilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
2. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264-72.
3. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:29-35.
4. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24 hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes. Results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014;15:122.
5. Elliot MW, Adams L, Covcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:826-32.
6. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council Committee on Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.
7. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:662-72.
8. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1344-53.
9. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
10. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:1-5.
11. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
12. Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995;273:313-9.
13. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
14. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019;54:1900734.
15. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327:653-4.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
17. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
18. Van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV₁/FVC in COPD: patient reported outcomes from the Can COLD cohort. *Ann Fam Med* 2015;13:41-8.
19. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. GOLD or lower limit of normal definition ? A comparison with expert based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort study. *Respir Res* 2012;13:13.
20. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative accuracy of FEV₁/FVC thresholds for COPD related hospitalisation and mortality. *JAMA* 2019;321:2438-47.
21. Ulubay G, Görek Dilektaşlı A, Börekçi Ş, et al. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *Turk Thorac J* 2019;20:69-89.
22. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:306-14.
23. Schermer TR, Robberts B, Crockett AJ, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16059.
24. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010;182:673-8.
25. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in latin america. The PUMA study. *Respirology* 2016;21:1227-34.
26. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international community based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013;1:599-609.
27. Jones PW. Health status and spiral of decline. *COPD* 2009;6:599-609.
28. Han MK, Muellarova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013;1:43-50.
29. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic bronchitis. (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960;2:1662.
30. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
31. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
32. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: what do we know so far? A systematic review and meta analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest* 2016;149:413-25.
33. Miravittles M, Soriano J, Garcia-Rio F, et al. Prevalance of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily activities. *Thorax* 2009;64:863-8.

34. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011;11:42.
35. Jones PW, Adamek L, Nadeu G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013;42:647-54.
36. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007;62:198-9.
37. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
38. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
39. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
40. Jenkins CR, Jones PW, Calverly PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
41. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
42. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147:999-1007.
43. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015;3:443-50.
44. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
45. Soriano JB, Visick GT, Mullerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
46. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development in cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
47. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:15-62.
48. Brenner DR, Boffeta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012;176:573-85.
49. Agusti A, Calverly PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
50. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
51. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014;14:163.
52. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1819-27.
53. WHO meeting participants. Alpha-1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997;75:397-415.
54. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017;50.
55. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha-1 antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1172-8.
56. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
57. Klooster K, ten Hacken HN, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325-35.
58. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD. *Respir Care* 2016;61:423-7.
59. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-40.
60. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Thorac Soc* 2015;12:349-56.
61. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
62. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
63. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, et al. Large scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2018;16:33.
64. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
65. Celli BR, Anderson JA, Brook R, et al. Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomised SUMMIT trial. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000431.
66. Ni W, Bao J, Yang D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* 2019;51:639-50.



3. KOAİ'TA ÖNLEME VE İDAME TEDAVİSİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) birçok risk faktörünün rol oynadığı, karmaşık hastalık mekanizmaları sonucu ortaya çıkan bir hastalık olması nedeniyle hastalıktan korunma stratejileri de hastalığın gelişim sürecindeki bu risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Yaşamın erken dönemindeki risk faktörlerini değerlendirmek, doğumda akciğer fonksiyonunun yeterli olması, ulaşılan maksimum akciğer kapasitesindeki plato fazının uzatılmasına yönelik yaklaşımlar bu hastalığın gelişimini azaltma potansiyeline sahip olacaktır. KOAİ'ta önleme kavramını bütüncül olarak değerlendirmeye yönelik olarak ayrıntılı bir bakış açısının oluşmasında "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" raporunun elbette önemli bir rolü olacaktır. GOLD raporu önsözünde erken tanı, önleme programları için GOLD girişiminin çalışmayı sürdürüleceği ifade edilmiştir. Bu amaca yönelik olarak bundan sonraki strateji raporlarında birincil önleme konusuna yer verilmesi gerekir. Sigaranın bırakılması, aşıların uygulanması, çevresel ve mesleki maruziyetlerin azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması KOAİ'ta önleme stratejileridir. Raporu bu başlık altında hem sigaranın bırakılması ve aşılar hem de idame tedavi yaklaşımları ele alınmıştır.

TÜTÜN KULLANIMININ BIRAKILMASI

KOAİ'nin doğal seyri etkilene kapasitesi en yüksek tedavi, sigaranın bırakılmasıdır. Uzun süreli sigara bırakma oranları %25'e kadar çıkabilir. Kişisel olarak sigara bırakma girişimleri, yasal olarak uygulanan sigara uyarıları sigara bırakma oranlarını arttırmada ve çevresel sigara dumanına bağlı zararın azaltılmasında etkilidir.

Sigara Bırakma Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Tedaviler

Nikotin replasman tedavileri (NRT): Nikotin sakızı, inhaler, nazal sprey, transdermal band, sublingual tablet, lozanj formlarında uygulanabilen nikotin replasman tedavisi uzun süreli sigara

bırakma oranlarını arttırmaktadır. NRT'nin kontrendikasyonları miyokart infarktüsü ve inmedir. Akut koroner sendrom sonrası NRT'nin kontrendike olması konusu belirsizdir ve kardiyovasküler bir olay sonrası bu tedaviye başlamak için iki haftadan daha uzun bir süre geçmesi gereklidir. Sürekli nikotin sakızı çiğnenmesi sekresyon oluşmasına ve yanak mukozasından emilimden daha çok yutulmasına neden olmakta ve bulantıya yol açabilmektedir. Asitli içecekler özellikle kahve, meyve suları ve gazlı içecekler nikotin emilimi ile etkileşim göstermektedir.

GOLD raporunda bu kapsamda elektronik sigaraya yer verilmiştir. Elektronik sigaralar (e-sigara, buhar yolu) sigara bırakma yönünden değerlendirilmiş olsa da etkinliği tartışmalıdır⁽¹⁾.

E-sigaralar vaporize edilen ve dozlanabilir nikotin inhalasyonu sağlayan ürünlerdir. Sigarayı bırakmak isteyenler için bir alternatif olarak kullanılmış fakat daha önce sigara kullanmayan gençlerde artan bir kullanıma yol açtığı görülmüştür. Elektronik sigaralar 15 yıldır var olan, içinde sadece nikotin değil bitkisel glisin, propilen glikol, koku veren ajanlar, uçucu karboniller, diasetil, reaktif oksijen türleri, furonlar ve metaller gibi birçok kimyasal da içermekte ve sağlık üzerine uzun süreli etkileri bilinmemektedir. E-sigaralar üzerine bilinenler bireysel olgu veya olgu serileri şeklinde bildirimlere dayalıdır. Ciddi akut akciğer hasarı, eozinofilik pnömoni, alveoler hemoraji, respiratuvar bronşiyolit ve başka akciğer patolojilerine de yol açtığı hatta nadir olarak e-sigara ile ilgili ölüm de bildirilmiştir⁽²⁻⁴⁾. "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından elektronik sigara salgını ve bu ürünlerle ilişkili buhara bağlı akciğer hasarı araştırılmıştır. Şubat 2020 tarihine kadar elektronik sigara ürünleri kullanan kişiler arasında yapılan bir çalışmada, 2807 olguda akciğer hastalığına yol açtığı, 68 olguda ölümle ilişkili olduğu saptanmıştır⁽⁵⁾. Bu hastaların sistemik glukokortikosteroid tedavi ile düzelme gösterdiği ve uzun süreli tedavi gerektirdiği bildirilmiştir. Laboratuvar verilerine göre vitamin E asetat içeren e-sigara kullananlarda, buhara bağlı akciğer hasarı ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği

Tablo 1. Kısa klinik görüşme ile yaklaşım (5 Ö yaklaşımı)

ÖĞREN	Sigara içme durumunu öğren. Her hastanın her başvurusunda sigara kullanma durumunun sorulması ve kaydedilmesini sağlar.
ÖNER	Bırakma önerisinde bulun. Açık, güçlü şekilde her sigara kullanan kişinin bırakmasını önerir.
ÖLÇ	Bırakma kararlılığını ve nikotin bağımlılık düzeyini değerlendir. Hastanın bırakma girişimi için istekliliğini ve amacını belirler. Her sigara içen kişiye örneğin 30 gün içinde bırakmak için istekli olup olmadığını sorar.
ÖNDERLİK ET	Bırakma sürecini ve tedaviyi yönlendir.
ÖRGÜTLE	Bırakma sonrası dönemi düzenle, takip vizitlerini organize et.

ortaya konulduktan sonra Eylül 2019 tarihinden sonra bu tür yeni olgularda azalma olmuştur⁽⁶⁾. Elektronik sigaraların, sigara dumanının yol açtığına benzer şekilde hava yolunda nötrofilik enflamasyon, hava yolu iritabilitesi, siliyer parezi ve artmış mukus hipersekresyonuna yol açtığı hayvan modellerinde ve in vitro olarak insan hava yolu çalışmalarında gösterilmiştir. Bu bulgular KOAH'ın bilinen özellikleridir. Uzun süreli e-sigara kullanmanın kanser riski de dahil olmak üzere özellikle KOAH'lı hastalardaki risklerinin belirlenmesi ve e-sigaranın KOAH gelişmesi yönünden kendisinin bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi de gerekmektedir⁽⁷⁾.

Vareniklin, bupropion ve nortriptilin uzun dönem sigarayı bırakma oranlarını arttırdığı gösterilen farmakolojik tedavilerdir. Ancak tek başına sigara bırakma tedavisi olarak kullanılmaları yerine, her zaman için destekleyici bir sigara bırakma programının parçası olarak kullanılmaları gerekir. Antihipertansif bir ilaç olan klonidinin yan etkileri bu alandaki kullanımını kısıtlamaktadır.

Bilindiği üzere sigara bırakma müdahalesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından beş basamaklı bir program önerilmektedir (Tablo 1). Bu basamakların izlenmesi ile sağlık hizmeti sunuculara sigarayı bırakmak isteyen hastalarına yardımcı olabilecekleri bir çerçeve çizilmektedir. Tütün bağımlılığı kronik bir hastalık olduğu için doktorların, bırakma sürecinde relapsın sık görüldüğünü ve kronik bağımlılığın bir parçası olduğunu, bunun hasta ya da doktorun başarısızlığı anlamına gelmediğini de bilmeleri önemlidir. Sigara bırakma danışmanlığı doktor ve diğer sağlık çalışanları tarafından verildiğinde kişinin kendi kendine başlattığı bırakma girişimlerine göre bırakma oranlarını artırır. Üç dakikalık kısa görüşmenin sigara bırakma oranını arttırdığı gösterilmiştir. Danışmanlığın yoğunluğu ile bırakma başarısı

arasında bir ilişki bulunur. Görüşme süresinin uzatılması, tedavi görüşmelerinin sayısının artırılması tedaviyi yoğunlaştırmanın yöntemleridir. Doktor eğitimleri, geri bildirim danışmanlık görüşmelerine eklendiğinde sigara bırakmanın devamlılığı altıncı ayda %10.9 düzeyinde olabilmektedir. Finansal kazanımların da programda vurgulanması altı aylık bırakma oranları üstünde olumlu etki gösterebilmektedir. Özet olarak farmakoterapi ile birlikte davranışçı tedavi desteğinin verilmesi sigara bırakma başarısını artırır⁽⁸⁻¹⁰⁾.

GOLD strateji raporlarının tümünde KOAH ile ilgili önerilerin ve değerlendirmelerin yanında sigara bırakma için ayrı bir bölüm bulunmaktadır. Tüm strateji raporlarında bu bölüm "Prevention and Maintenance Treatment" başlığı altında konumlandırılmıştır. Bu bölümde sigara bırakma tedavisinin KOAH progresyonunu engelleyen önemli bir müdahale olduğu vurgulanmakta, hekim tarafından müdahalenin yapılmasının farmakoterapinin bu müdahaleye eklenmesinin sigara bırakma oranlarını arttıracığı belirtilmektedir. Klinisyen için 5Ö (Öğren, Öner, Ölç, Önderlik et, Örgütüle) stratejisi önerilmektedir. Sigara bağımlılığının kronik tekrarlayan bir klinik durum olduğunun hatırlanması ve hem klinisyen hem de hasta için nükslerin başarısızlık gibi algılanmaması vurgulanmaktadır⁽¹¹⁾.

GOLD 2021'de, e-sigaraların sigara bırakma yöntemi olarak önerilmesi için yeterli veri olmadığı, ayrıca e-sigaraların ciddi sağlık zararlarına yol açtığı bilinmesi gerektiği ifade edilmektedir. Gün geçtikçe e-sigaraların zarar azaltma yöntemi olmadığı ve konvansiyonel tütün ürünlerinden daha az zararlı olmadığını kanıtlayan çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu nedenle sonraki strateji raporlarında e-sigaraların, tütün endüstrisinin nikotin bağımlılığı üzerinden kazancını arttırmak için geliştirdiği yeni bir yol olduğunun vurgulanması gerekmektedir.

HAVA KİRLİLİĞİNİN ÖNLENMESİ

Risk faktörlerinden korunma hem önleme hem de tedavide son derece önemlidir. KOAH'lı hastaların en az %50'sini oluşturan yetersiz akciğer gelişimine bağlı, biyomasa bağlı olarak gelişen KOAH ve mesleki maruziyetlere ikincil KOAH'ın tedavisi konusunda ise yeterli bilgi bulunmamaktadır. Hava kirliliği ise hem sigara hem de diğer risk faktörlerinin yol açtığı KOAH'ta hem hastalık gelişim sürecine etkileri hem de progresyonuna etkileri bakımından önemli bir konudur. GOLD raporunda iç ve dış ortam hava kirliliğinin azaltılması, engellenmesi, biyomas maruziyetinin önlenmesi gibi girişimlerin önemine kısaca değinilmekte ve hava kirliliği konusunun ulusal, bölgesel olarak girişimleri gerektirdiği de belirtilmektedir. GOLD raporunda koruyucu yaklaşımlar konusunda biraz daha ilerici bir yaklaşımın geliştirilmesine yönelik önerilerin eksikliği göze çarpan önemli bir eksiklik olarak göze çarpmaktadır. Hastalığın doğal seyrine müdahalenin hastalığın her aşamasındaki öneminin kavranması yönünden raporda hava kirliliğinin azaltılmasına yönelik önerilerin bundan sonraki raporlarda daha ayrıntılı olarak yer almasının önemine dikkat çekmek isteriz.

MESLEKİ MARUZİYETİN ÖNLENMESİ

Mesleksel maruziyetlerin azaltılmasının KOAH yüküne etkisini gösteren çalışma olmamakla birlikte iş ortamındaki zararlı, toz, gaz, partikül maruziyetinin önlenmesine yönelik girişimlerin yararlı olacağı raporda yer almıştır⁽¹¹⁾. Dumana, mineral ve biyolojik tozlara maruz kalınan birçok mesleğin KOAH gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, iş yerlerinde partikül ve gaz yükünü azaltmaya yönelik olarak uygulanacak değişik stratejiler, KOAH gelişimini önlemede etkili olacaktır. Solunum maruziyetini önlemek amacıyla, iş yerlerinin yasal olarak belirli aralıklarda kontrolünün yapılmasını sağlamak ve bunun için gerekli alt yapının oluşturulması, riskli iş yerlerinde çalışan işçilere, endüstri yöneticilerine, sağlık çalışanlarına, birinci basamak hekimlerine ve yasa koyuculara yönelik yoğun ve sürekli bir eğitim başlatılması önemlidir. Sigara içmenin meslek hastalıkları gelişimini daha da arttırdığı ve riskli iş yerlerinde sigara içilmemesi gerektiği konularında eğitim vermek ve gerekli yasal kontrolleri yapmak, iş yerlerinde yeterli havalandırma sistemleri bulunmasını zorunlu kılmak ve riskli iş kollarında çalışan işçileri respiratuvar koruyucu gereçleri kullanmaları konusunda bilgilendirmek ve bu alandaki denetimlerin yapılmasını sağlamak gereklidir⁽¹²⁾.

AŞILAR

İnfluenza Aşısı

İnfluenza aşısı hastaneye yatış gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonları gibi ciddi hastalığı ve ölümü KOAH'lı hastalarda azaltabilir. Alevlenmeleri değerlendiren az sayıda çalışma bu-

lunmaktadır. Plasebo ile karşılaştırıldığında aşılanan hastalarda toplam alevlenme sayısının azaldığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Ölü ya da canlı inaktive virüs içeren aşilar yaşlılarda daha etkili oldukları için önerilmektedir⁽¹⁴⁾. Toplum bazlı bir çalışmanın verilerine göre, KOAH'lı hastalarda özellikle yaşlı olan hastalarda influenza yıllar boyu aşılananların iskemik kalp hastalığı riskinin de azaldığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir.

Pnömonok Aşuları

Pnömonok aşuları, PCV13 (pnömokokal konjuge aşı) ve PPSV23 (pnömokokal polisakkarit aşı) ≥ 65 yaş olan tüm hastalara önerilmektedir. PPSV23 kronik kalp hastalığı olan daha genç KOAH'lı hastalara da önerilmektedir⁽¹⁶⁾. KOAH'lı hastalarda PPSV ve PCV aşılarının etkilerine ait veriler sınırlıdır ve çelişkilidir. On iki randomize çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede, polivalan enjektabl pnömokok aşuların toplumda gelişen pnömonilere karşı koruyucu olduğu belirtilmiş, ancak aşılamanın doğrulanmış pnömokoksik pnömoni riskini azalttığı yönünde bir kanıt bulunmamıştır⁽¹⁷⁾. GOLD 2021 raporunda, pnömokok aşılamanın KOAH alevlenme riskini azalttığı ve KOAH'lı hastalarda pnömokok aşısının yararları hakkında orta dereceli kanıt olduğu belirtilmektedir. Mevcut iki aşı tipini karşılaştırmak için yeterli veri yoktur. PPSV23 aşısının, < 65 yaş, FEV₁ < %40 veya komorbiditeleri olan özellikle kardiyak komorbiditesi olan KOAH'lı hastalarda toplumda gelişen pnömoni sıklığını azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. PCV13 aşısının KOAH'lı hastalarda aşıda yer alan serotiplerde, 65 yaş üstü hastalarda, toplumda gelişen pnömoniyi %45.6 ve yine bu pnömokok tiplerine bağlı pnömokokal hastalığı %75 oranında önlediği ve bu etkisinin de en az dört yıl sürdüğü geniş çaplı bir randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

GOLD strateji raporunda sigara bırakmaya yer verilmesi ve yöntemlerin önerilmesi sevindiricidir. Ancak bu bölümün "önleme ve idame tedavisi" bölümünde yer alması sigara bırakma müdahalesinin sadece KOAH oluşmasını önleyen bir müdahale gibi algılanmasına ve KOAH'ı tedavi eden hekimlerin hastalığı yönetirken sigara bırakma müdahalesi yapmayı ikincil bir müdahale gibi algılamasına ve sigara bırakma polikliniklerinde yapılması gerektiği düşüncesine neden olabilecektir. Bu nedenle sigara bırakma müdahalesinin KOAH yönetiminde ana tedavilerden biri olduğunun vurgulanması ve ana tedavi bölümünde yer alması bu algıyı değiştirebilecektir. Çünkü KOAH'ı oluşturan sebeplerin devam etmesi KOAH'ın alevlenme sıklığını arttıracak ve solunum fonksiyon kaybının hızlanmasına neden olacaktır. Sigara bırakma müdahalesinin KOAH'ı yöneten hekim tarafından yapılması başarıyı arttıracaktır.

Sigara ve sigara dışındaki çevresel risk faktörlerinin KOAH mortalitesi üzerindeki etkilerine bakıldığında, mortaliteye etki eden sigara dışındaki dış ortam partikül madde kirliliği, dış or-

tam ozon kirliliği, iç ortam (biyomas yakıtlara bağlı) hava kirliliği, mesleki partikül madde, gaz, duman maruziyetinin oranı %47'dir^(1,2). Buradan hareket edecek olursak, sigaranın bırakılması, çevresel sigara dumanı maruziyetinin önlenmesi, iç ve dış ortam hava kirliliğinin azaltılması, mesleki maruziyetlerin kontrolünün azaltılmasına yönelik tedbirlerin alınması ve buna yönelik girişimlerin gerekliliğinin GOLD raporunda yer alması önemlidir. Ancak bu alanda raporun kısa önerilerle yetinmiş olduğu görülmüştür. Hava kirliliği konusunda olduğu gibi mesleki maruziyetlerin de KOAH seyrine etkili ve hastalık gelişimine katkısı olan risk faktörü olması nedeniyle bu alandaki önerilerin farkındalık oluşturmak üzere ayrıntılandırılmasının önemini belirtmek isteriz.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Farmakolojik tedavinin amacı, semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak ve hastaların sağlık durumunu ve egzersiz toleransını arttırmaktır. Günümüze kadar mevcut tedaviler arasında herhangi birinin KOAH'ta uzun dönemdeki akciğer fonksiyonu kaybını azalttığı gösteren bir klinik çalışma bulunmamaktadır⁽¹¹⁾. Türk Toraks Derneği (TTD) KOAH Çalışma Grubu'nun GOLD 2021 raporunda stabil dönemde farmakolojik tedavi önerileri hakkındaki ayrıntılı değerlendirme "Stabil KOAH Yönetimi" bölümünde verilmektedir. O nedenle bu kısımda sadece bronkodilatör ajanlar, antienflamatuvar tedavi ve idame tedavide antibiyotik kullanımına dair GOLD 2021 raporunda yer alan önemli noktalara değinilmektedir ve idame tedavideki hastalık değerlendirmesi ve hastaların bireysel özellikleri gözetilerek yapılmış olan tedavi önerileri ilgili bölümde ele alınmaktadır.

Bronkodilatörler

Hava yolu düz kas tonusuna etki ederek daralmış olan hava yolunun genişlemesini ve böylelikle ekspiratuvar hava akımının düzelmesini sağlar. İstirahat ve egzersiz sırasındaki dinamik hiperinflasyonu azaltarak egzersiz kapasitesinin artmasını temin eder. Özellikle ağır ve çok ağır hastalarda bu değişiklikleri istihattaki FEV₁ ölçümü ile belirlemek kolay değildir. Düzenli olarak verilmesi ve böylece semptomları azaltmak ya da önlemek üzere kullanılır. Beta2-agonistler, antikolinergik ilaçlar hakkında "Stabil KOAH Yönetimi" bölümünde Tablo 2'de kanıt düzeyleri ile birlikte hem tek başına hem de kombinasyonlar için öneriler yer almaktadır. Bu önerilerin çoğu kanıt A ve B düzeyindedir⁽¹¹⁾.

O nedenle bugüne kadar ki bilgi birikimimiz doğrultusunda, GOLD 2021 raporunda idame tedavide inhaler bronkodilatörlerin kullanımına yönelik önerilere, TTD KOAH Çalışma Grubu olarak değerlendirmemiz; inhaler bronkodilatörlerin semptomların azaltılması ve kontrolünde düzenli olarak kullanımları

esastır. Kısa etkili bronkodilatör ajanların düzenli olarak kullanımını genellikle önerilmez. Uzun etkili beta2-agonistler (LABA) ve uzun etkili muskarinik agonistler (LAMA) akciğer fonksiyonlarını, dispneyi, sağlık durumunu iyileştirdiği ve alevlenme oranlarını düzelttiği gösterilmiş tedavilerdir. Kanıt A düzeyindeki veriler doğrultusunda bu amaçlarla KOAH tedavisinin merkezinde yer alırlar. Semptomların kontrolüne yönelik olarak herhangi bir uzun etkili ajanın diğerine tercih edilmesine neden olacak etkinlik yönünden fark olduğuna dair veri yoktur. Ancak alevlenmelerin kontrolünde ise LAMA'nın LABA'dan daha etkili olduğu ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir. Kombinasyon tedavilerinin ise tekli tedaviye göre FEV₁ ve semptomlar üzerine daha etkili olduğu, alevlenmelerin azaltılmasında da daha üstün olduğuna dair sonuçlar bulunmaktadır. Teofilinin bronkodilatör etkisi düşüktür, semptomatik etkisi olabilir.

Antienflamatuvar Tedaviler

KOAH'ta antienflamatuvar tedavi kullanımının temel gerekçesi alevlenmelerin azaltılmasıdır. İnhaler kortikosteroidler (İKS), oral glukokortikoidler, fosfodiesteraz-4 inhibitörleri (PDE4), antibiyotikler, mukolitik, antioksidan ajanlar ve diğer bazı antienflamatuvar ajanlar (simvastatin, lökotrien antagonistleri) bu grupta yer alır.

İnhaler kortikosteroidler: İn vitro olarak KOAH'taki enflamasyona kortikosteroidlerin etkinliğinin sınırlı olduğunu düşündüren kanıtlar bulunmaktadır. Beta2-agonistler, teofilin, makrolidler kısmen kortikosteroid duyarlılığını artırabilir^(21,22). İn vivo verilerde, İKS'nin KOAH'ta doz-yanıt ilişkisi, uzun dönem (> 3 yıl) güvenilirliği için belirsizdir⁽¹⁸⁾. İnhaler kortikosteroidlerin tek başına etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, FEV₁'deki azalmaya ve mortaliteye etkisi olmadığı bulunmuştur⁽²³⁾. TORCH çalışmasında flutikazon propiyonatı tek başına kullanan hastalar ile plasebo veya salmeterol flutikazon propiyonat alanlar karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite eğilimi gözlemlenmiştir⁽²⁴⁾. SUMMIT çalışmasında tek başına flutikazon furoat kullananlarda mortalite artışı belirlenmemiştir⁽²⁵⁾. Orta ağırlıktaki KOAH hastalarında flutikazon furoat tek başına ya da vilanterol ile kombine olarak plasebo ile karşılaştırıldığında FEV₁ hızındaki kaybı yavaşlattığı bildirilmiştir⁽²⁶⁾.

İnhaler kortikosteroid-Uzun etkili bronkodilatör kombinasyonu: Orta-çok ağır KOAH hastalarında, alevlenmeleri olanlarda, İKS-LABA kombinasyonu tek bir komponentine göre alevlenmeleri azaltma, akciğer fonksiyonları ve sağlık durumunu iyileştirmede daha üstündür^(27,28). Mortalite üzerine bu kombinasyonun etkisi gösterilememiştir^(24,25). İKS alevlenmelerin engellenmesi amacıyla kullanımından yarar görebilecek hastaların belirlenmesinde, yakın dönemde bir biyobelirteç olarak

öne sürülen kan eozinofil sayısını da içeren GOLD 2021'de yer alan öneriler "Stabil KOAH Yönetimi bölümünde Şekil 5'te" gösterilmiştir. Özetle, ağır alevlenme öyküsü, yılda ikiden fazla orta alevlenme öyküsü, kan eozinofil sayısının $> 300/\mu\text{L}$ olması, birlikte astım olması İKS kullanılması için öneride bulunan hastalardır. Ancak yılda bir orta alevlenme, kan eozinofil sayısının $100-300/\mu\text{L}$ olduğu durumlarda İKS verilmesi düşünülebilir. Tekrarlayan pnömoni öyküsü, mikobakteri enfeksiyonu öyküsü olan, kan eozinofil sayısının $< 100/\mu\text{L}$ olduğu hastalarda ise kullanılmamalıdır.

Üçlü tedavi: LABA-LAMA-İKS içeren inhaler tedaviler, akciğer fonksiyonları, hastaların bildirdiği sonuçlar ve alevlenmelerin önlenmesinde düzelmeye sağlayabilir⁽²⁹⁻³¹⁾. Mortaliteye etkisi bakımından yakın zamanda üçlü tedavinin LABA-LAMA, LABA-İKS ve LAMA'ya göre mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir⁽³²⁾.

Oral glukokortikoidler: Akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda, acil servise başvuranlarda sistemik steroidlerin tedavi başarısızlığını, relapsı azalttığı, akciğer fonksiyonlarında düzelmeye ve nefes darlığında azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak uzun süreli kullanımıyla ilgili veriler yetersiz olup, ciddi yan etkileri olan steroidlerin uzun süreli kullanımı önerilmez.

Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörleri: Kronik bronşiti olan, ağır-çok ağır KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve orta/ağır alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir⁽³³⁾. LABA-İKS kullanan hastalarda akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve orta/ağır alevlenmeleri azalttığı bildirilmiştir⁽³⁴⁾.

Antibiyotikler: Uzun süreli azitromisin (250 mg/gün veya 500 mg haftada üç kez) veya eritromisin (500 mg günde iki kez) bir yıl süreyle kullanılmasının alevlenme riskini azalttığı gösterilmiştir^(35,36). Ancak azitromisin kullanımında bakteriyel direncin arttığı, QT aralığının uzadığı, işitme testlerinde azalma olduğu da belirlenmiştir. Post-hoc analizde aktif sigara içenlerde daha az yarar sağlandığı belirlenmiştir⁽³⁷⁾. Bir yıldan daha uzun süreli kullanımın yararı ise araştırılmamıştır.

Mukolitikler (mukokinetik, mukoregülatör) ve antioksidan ajanlar (N-asetilsistein, karbosistein, erdosteine): Inhaler steroid almayan hastalarda erdosteine, karbosistein, N-asetilsistein (NAC)'in alevlenmeleri azaltabileceği ve sağlık durumunda düzelmeye sağladığı bildirilmiştir^(38,39). Doz, çalışmadaki hasta özellikleri, beraberinde kullanılan tedaviler nedeniyle antioksidan tedaviye aday hastalar net olarak tanımlanmış değildir.

Diğer antienflamatuvar ajanlar: Simvastatin alevlenme riski artmış hastalarda alevlenmeleri azaltmamaktadır. Lökotrien antagonistlerle ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır⁽¹¹⁾.

TTD KOAH Çalışma Grubu olarak, GOLD 2021'de antienflamatuvar tedaviler hakkında yapılan önerileri değerlendirdiğimizde; İKS-LABA kombinasyonlarının, kombinasyondaki İKS veya LABA'nın tek başına kullanımından orta-ağır-çok ağır KOAH'lı hasta grubunda akciğer fonksiyonlarını düzelttiği ve alevlenmeleri azalttığına ait kanıt A düzeyinde veri olması nedeniyle alevlenme riski yüksek hastalarda kullanılabileceği görüşünü paylaşmakla birlikte, bu raporda İKS kullanımına yönelik yapılan yeni öneriyi de yararlı bulduğumuzu belirtmek istiyoruz. Çünkü İKS kullanımından yarar görebileceğine dair yeni çalışmalarda kan eozinofil düzeyinin kullanılması ve eozinofil düzeyi $> 300/\mu\text{L}$ olanlarda alevlenmeleri azaltıcı etkisinin gösterilmiş olması KOAH'ta İKS kullanılması tercih edilecek hasta grubunu tanımlamada ek bir kriter olarak dikkate alınmasını gündeme getirmiştir. Tek bir özelliğe bakarak karar vermek yerine hastanın önceki alevlenme öyküsü ve dolayısıyla gelecek alevlenme riski ile birlikte kanda kolaylıkla bakılabilen bir biyobelirtecin de tedaviyi yönlendirmesi olumlu bir yaklaşım olarak görünmektedir. İKS kullanan hastalarda gelişen pnömoniler mortalitede bir artışa neden olmamaktadır. İKS, alevlenmeleri önemli oranda önlemektedir ve eozinofilisi olanlarda önlenen alevlenme sayısı daha yüksek, olmayanlarda daha düşüktür. Pnömoni riskinin İKS kullanımıyla artabildiği dikkate alınmalı ve tedaviyi yönlendirecek karar alma aşamasında hastanın bu bakımdan tekrarlayan pnömoni öyküsü varsa İKS kullanma kararı yarar-zarar gözetilerek verilmelidir.

Antibiyotik kullanımının alevlenme riskini azaltıcı etkisine dair azitromisin ve eritromisinle yapılmış çalışmalarda seçilmiş hastalarda, yan etkileri dikkatli bir biçimde izlenerek kullanılabilir. Mukoregülatör, antioksidan ajanların uzun süreli olarak alevlenmeleri azaltmaya yönelik kullanımıyla ilgili seçilmiş hasta grubunda öneri yapılmıştır, ancak bu öneride hasta grubunun tanımlanması konusunda yetersizlik göze çarpmaktadır. Hasta bazında değerlendirmek uygun olur. PDE-4 inhibitörlerinin alevlenme riski fazla, kronik bronşit fenotipindeki hastalarda alevlenmeleri azaltma ve akciğer fonksiyonlarına olumlu etkileri vardır. Ülkemizde bu ajanın halihazırda olmaması nedeniyle kullanılması mümkün olmamaktadır.

NONFARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Bu başlıktaki yaklaşımlar ayrıntılı olarak "Stabil KOAH Yönetimi" başlıklı 4. bölümde yer almaktadır. Özetlemek gerekirse raporda KOAH'ta önleme ve idame tedavisi başlığında nonfarmakolojik tedavi önerilerinde yer verilen önemli noktalar aşağıda yer almaktadır⁽¹⁰⁾.

- *İnhaler tekniği düzenli olarak kontrol edilmelidir.*
- *Pulmoner rehabilitasyon semptomları, yaşam kalitesi, günlük aktivitelere fiziksel ve duygusal açıdan katılımı iyileştirir.*
- *Ciddi istirahat seviyesinde kronik hipoksemisi olan hastalarda, uzun süreli oksijen tedavisi sağkalımı artırır.*
- *Kronik hiperkapnik ağır hastalarda ve akut solunum yetmezliği ile hastaneye yatış öyküsü olanlarda uzun süreli noninvaziv mekanik ventilasyon mortalite ve tekrar hastaneye yatışı azaltabilir.*
- *Seçilmiş ileri düzeyde amfizemi olan ve tıbbi tedaviye rağmen semptomları kontrol edilemeyen hastalarda, cerrahi veya bronkoskopik girişimler faydalı olabilir.*
- *Palyatif yaklaşımlar ağır KOA'da semptomları kontrol etmede etkin olabilir.*

KAYNAKLAR

1. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37.
2. He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M. "Tree-in-Bloom": severe acute lung injury induced by vaping cannabis oil. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:468-70.
3. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of vaping-associated lung disease. *N Engl J Med* 2019;381:1486-7.
4. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin-Final Report. *N Engl J Med* 2020;382:903-16.
5. Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health & Human Services. Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html [accessed Oct 2020].
6. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020;382:697-705.
7. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;366:l5275.
8. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB, Group ASCGS. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:594-603.
9. Halpern SD, French B, Small DS, et al. Randomized trial of four financial-incentive programs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2015;372:2108-17.
10. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008286.
11. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). 2021 report. Available from: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Access: 01.01.2021].
12. Türkiye'de Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Yönetimi: Korunma, Tanı ve Tedavi Standartları Kılavuzu, sf: 63. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü Yayın No: 48569, İstanbul 2020.
13. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002733.
14. Edwards KM, Dupont WD, Wetrich MK, et al. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
15. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL et al. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs biomed* 2013;111:507-11.
16. Tomzyck S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:822-5.
17. Walters JA, Tang JN, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002733.
18. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
19. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
20. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
21. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:543-59.
22. Boardman C, Chachi L, Gavrila A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;29:129-43.
23. Yang JA, Clarke MS, Sim EH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
24. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
25. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
26. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate, vilanterol and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:47-55.

27. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long acting-beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD0068991.
28. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006826.
29. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
30. Singh D, Brooks J, Hagan G, et al. Superiority of triple therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592-8.
31. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, et al. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012;106:91-101.
32. Lipson DA, Criner GJ, Lomas DA, et al. Single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
33. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised trials. *Lancet* 2009;374:685-694.
34. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
35. Seemungal TA, Wilinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
36. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
37. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1503-8.
38. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015;24:451-61.
39. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD001287.

4. STABİL KOAH'IN YÖNETİMİ

A. STABİL KOAH'TA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) yönetimi, tedaviye rehberlik etmesi açısından hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi [risk faktörleri, "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" spirometrik evresi, semptom ve alevlenme riskine dayanan GOLD ABCD evrelemesi], tedavi uyumu ve komorbiditelerin değerlendirilmesiyle başlar. GOLD 2021 dokümanında KOAH yönetim sürecinde izlenilecek yol şematiğe edilmiştir (Şekil 1)⁽¹⁾. Buna göre hastaların hem semptomları hem de alevlenme durumları her vizitte ayrıntılı değerlendirilir. Başlangıç değerlendirmesinde alfa-1 antitripsin düzeyinin ölçülmesi, aşılama, fiziksel aktivite, sağlıklı yaşam, başlangıç ilaç tedavisi, inhaler tekniğın öğretilmesi, hastanın kendi kendine yapabileceği düzeydeki hastalık yönetiminin öğretilmesi ve komorbidite yönetimi dikkate alınır. Ardından bu sürecin takibi yapılır ve hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik tedavilerdeki gerekli düzenlemeler hastanın ihtiyacına göre biçimlendirilir. Takipte spirometrinin, semptom ve spirometrik değerlerin uyumsuz olduğu durumlarda ve genel olarak yılda en az bir kez yapılması önerilir. Takip dönemlerinde inhaler tedaviye uyum, inhaler tekniklerin doğruluğu, oksijen ya da noninvaziv mekanik ventilatör gereksiniminin değerlendirilmesi ve komorbidite yönetimi önemlidir (Şekil 1). Stabil KOAH tedavisinin başlıca amacı; semptomların ve risklerin azaltılmasıdır (Tablo 1)⁽¹⁾.

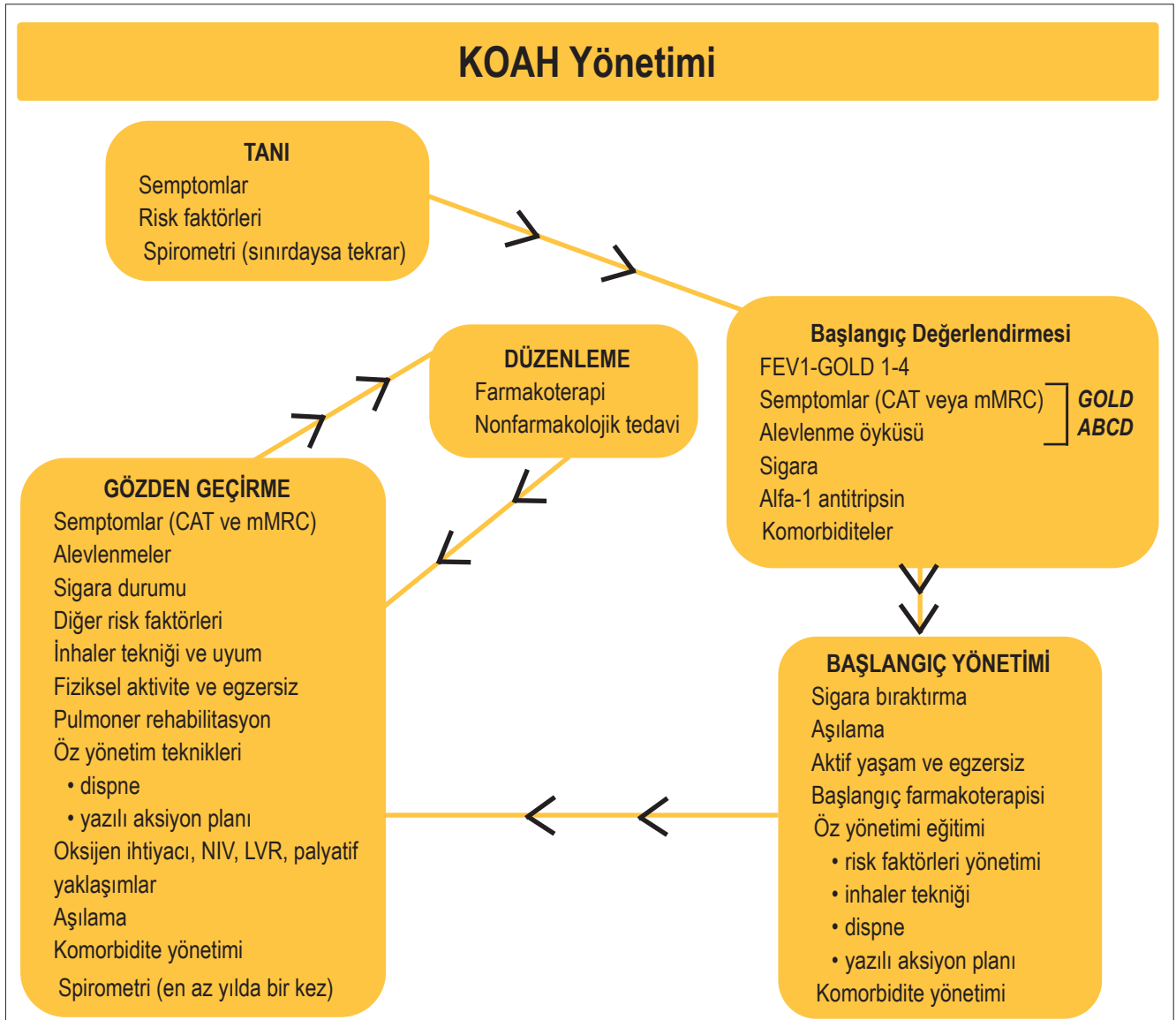
GOLD 2021 FARMAKOLOJİK TEDAVİ

KOAİ'ta, farmakolojik tedavinin semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azalttığı, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirdiği bilinmektedir. KOAH'ta ana tedavi bronkodilatör tedavidir. Bazı posthoc analizlerde saptanmış olan farmakolojik ajanların FEV₁'deki azalmayı azaltabileceği yönündeki sonuçların spesifik olarak tasarlanmış çalışmalarla test edilmesi gerekir⁽¹⁾.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ SADECE SEMPTOMATİK HASTALARDA VERİLMELİDİR. Hangi bronkodilatör ajanın seçileceği; ilacın bulunabilir olmasına, yan etki profiline ve hasta tercihine göre yapılır⁽¹⁾. Semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez. Bu kişilerde risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı ve fiziksel aktivite tavsiye edilmelidir^(1,2). Bronkodilatörler, antienflamatuvar tedaviler ve özel durumlardaki tedavilere yönelik anahtar mesajlar Tablo 2, 3 ve 4'te özetlenmiştir. Tedavi seçenekleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

GOLD 2019 raporunda kaldırılmış olan uzun etkili bronkodilatör kombinasyonlarının, inhaler steroid/uzun etkili beta2-agonist kombinasyonuna göre alevlenmeleri daha fazla azalttığına yönelik ifade GOLD 2021 raporunda da benzer şekilde yer almıştır^(1,3). GOLD 2021 raporunda da uzun etkili beta2-agonist (LABA)/uzun etkili muskarinik agonist (LAMA) kombinasyonlarının FEV₁ ve semptomları monoterapiye göre daha fazla iyileştirdiği belirtilmiş, bununla birlikte bu yoruma dayanak olan klinik çalışmalardan farklı olarak LABA/LAMA kombinasyonlarının bireysel hasta bazında semptom yanıtının daha spesifik olarak değerlendirildiği EMAX (Early Maximization of Bronchodilation for Improving COPD Stability) çalışmasına vurgu yapılarak düşük alevlenme riski olan ve öncesinde inhaler kortikosteroid (İKS) kullanmayan semptomatik KOAH hastalarında LABA/LAMA kombinasyonlarının akciğer fonksiyonları ve semptomları uzun etkili bronkodilatör monoterapisine göre daha fazla iyileştirdiği sonuçları eklenmiştir⁽⁴⁾.

GOLD 2021 raporunda önceki yıldan farklı olarak sık alevlenme geçiren hastalarda üçlü tedavinin LABA + LAMA'ya göre mortalite avantajı olabileceği belirtilmiş ve bu cümle Tablo 3 içerisine eklenmiştir⁽¹⁾.



Şekil 1. KOAH yönetimi süreci⁽⁴⁾.

CAT: KOAH değerlendirme testi, mMRC: Modifiye Medical Council, FEV₁: Zorlu ekspiriyumun birinci saniyesindeki volüm, NIV: Nonin-vaziv ventilasyon, LVR: Akciğer volüm küçültme.

Tablo 1. Stabil KOAH tedavisindeki hedefler	
Plan	Hedef
Semptomların iyileştirilmesi Egzersiz toleransının artırılması Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi	Semptom azaltma
Hastalığın ilerlemesinin engellenmesi Alevlenmelerin engellenmesi ve tedavisi Mortalitenin azaltılması	Risk azaltma
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.	

BAŞLANGIÇ VE TAKİPTEKİ DEĞERLENDİRME ALGORİTMALARINA GÖRE FARMAKOLOJİK TEDAVİ ÖNERİLERİ

GOLD 2017'de modifiye edilmiş olan ABCD evreleme sistemindeki farmakolojik tedavi kararı FEV₁ dışarıda bırakılarak sadeleştirilmiş ve semptom kontrolü ile alevlenme önlenmesine odaklanmıştır⁽⁵⁾. Yine de bütüncül tedavi kararı, prognozu değerlendirmek ve fonksiyonel kısıtlamadaki son durumu görmek için belli aralıklarla spirometre yapmak önemlidir ve Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu tarafından da önerilir. ABCD değerlendirmesine göre yapılan tedavi çalışmaları, tam olarak bu grupların özelliklerini taşıyan hastalar ile yapılmadığından

Tablo 2. Stabil KOAH'ta bronkodilatör tedavi ile ilgili temel öneriler⁽¹⁾

- İnhaler bronkodilatörler semptom tedavisinde temel rol oynar (**Kanıt A**).
- Düzenli veya gerektiğinde kullanılan SABA veya SAMA semptomları ve FEV₁'i iyileştirir (**Kanıt A**).
- SABA ve SAMA kombinasyonu her bir komponentin tekli kullanımından daha etkilidir (**Kanıt A**).
- LABA ve LAMA akciğer fonksiyonlarını, dispneyi, yaşam kalitesini ve alevlenme sayısını azaltır (**Kanıt A**).
- LAMA, LABA'ya göre alevlenmeleri önlemede daha etkilidir (**Kanıt A**), hastane yatışlarını azaltır (**Kanıt B**).
- LABA ve LAMA kombinasyonu FEV₁ ve semptomları monoterapiye göre daha fazla iyileştirir (**Kanıt A**).
- LABA ve LAMA kombinasyonu monoterapiye göre alevlenmeyi daha çok azaltır (**Kanıt B**).
- Tiotropium, pulmoner rehabilitasyonun egzersiz performansı üzerindeki etkinliğini artırır (**Kanıt B**).
- Teofilinin bronkodilatör etkisi zayıftır (**Kanıt A**), bu nedenle çok az semptomatik yarar sağlar (**Kanıt B**).

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SABA: Kısa etkili beta2-agonist, SAMA: Kısa etkili muskarinik antagonist, LABA: Uzun etkili beta2-agonist, LAMA: Uzun etkili muskarinik agonist.

Tablo 3. Stabil KOAH'ta antiinflamatuvar tedavi ile ilgili temel öneriler⁽¹⁾

İNHALER KORTİKOSTEROİDLER (İKS)

- Orta-çok ağır KOAH'ta İKS + LABA kombinasyonu her bir komponente göre akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini düzeltir, alevlenmeleri azaltır (**Kanıt A**).
- Özellikle ağır hastalarda düzenli İKS tedavisi pnömoni riskini artırır (**Kanıt A**).
- İKS/LAMA/LABA üçlü tedavisi İKS/LABA, LABA/LAMA veya LAMA monoterapisine göre akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini düzeltir, alevlenmeleri azaltır (**Kanıt A**). Son dönemde elde edilen veriler sık alevlenme geçiren grupta üçlü tedavinin LABA + LAMA'ya göre mortalite avantajı olabileceğini düşündürmektedir.

ORAL GLUKOKORTİKÖİDLER

- Uzun süreli oral glukokortikoidler birçok yan etkiye neden olur (**Kanıt A**) ve yeterli kanıt yoktur (**Kanıt C**).

FOSFODİESTERAZ-4 (PDE-4) İNHİBİTÖRLERİ

- Alevlenme öyküsü olan ağır-çok ağır KOAH'ta kronik bronşit varsa;
PDE-4 inhibitörü akciğer fonksiyonlarını düzeltir, orta-ağır alevlenmeleri engeller (**Kanıt A**).
- PDE-4 inhibitörü fiks doz İKS + LABA kullanan hastalarda akciğer fonksiyonlarını iyileştirir ve alevlenmeleri engeller (**Kanıt A**).

ANTİBİYOTİKLER

- Uzun süren azitromisin ve eritromisin tedavileri 1 yıldan fazla süreyle alevlenmeleri azaltır (**Kanıt A**).
- Azitromisin tedavisi bakteriyel direnç gelişiminde artışa (**Kanıt A**) ve iştihayı azaltmasına neden olur (**Kanıt B**).

MUKOREGÜLATUVARLAR ve ANTİOKSİDANLAR

- Mukolitiklerle (erdostein, N-asetilsistein, karbosistein) düzenli tedavi, seçilmiş popülasyonda alevlenme riskini azaltır (**Kanıt B**).

DIĞER ANTİİNFLAMATUVAR AJANLAR

- Statin endikasyonu olmaksızın kullanılan simvastatin KOAH'lılarda alevlenme riskini azaltmaz (**Kanıt A**). Kardiyovasküler endikasyonla statin alan hastada simvastatin kullanımı bazı olumlu sonuçlara yol açabilir (**Kanıt C**).
- Lökotrien düzenleyicileri KOAH'ta yeterli düzeyde çalışmamıştır.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LABA: Uzun etkili beta2-agonist, LAMA: Uzun etkili muskarinik agonist.

Tablo 4. Stabil KOAH'ta diğer tedaviler ile ilgili temel öneriler⁽¹⁾

ALFA-1 ANTİTRİPSİN YERİNE KOYMA TEDAVİSİ

- İntravenöz yolla yerine koyma tedavisi amfizem progresyonunu azaltabilir (**Kanıt B**).

ANTİTÜSİFLER

- Faydası yoktur (**Kanıt C**).

VAZODİLATÖRLER

- Sonuçları iyileştirmez hatta oksijenizasyonu bozabilir (**Kanıt B**).

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Tablo 5. Stabil KOAH tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi seçenekleri⁽¹⁾

İLAÇ VERİLME YOLU					
Genel İlaç Adı	İnhaler Tipi	Nebülizör	Oral	Enjeksiyon	Etki Süresi
BETA2-AGONİSTLERİ					
Kısa Etkili Agonistler					
Fenoterol	MDI	✓	Hap, şurup		4-6 saat
Levabuterol	MDI	✓			6-8 saat
Salbutamol	MDI & DPI	✓	Hap, şurup, yavaş salımlı tablet	✓	4-6 saat 12 saat yavaş salınım
Terbutalin	DPI		Hap	✓	4-6 saat
Uzun Etkili Agonistler					
Arformoterol		✓			12 saat
Formoterol	DPI	✓			12 saat
İndakaterol	DPI				24 saat
Olodaterol	SMI				24 saat
Salmeterol	MDI & DPI				12 saat
ANTİKOLİNERJİKLER					
Kısa Etkili Antikolinergikler					
İpratropium bromür	MDI	✓			6-8 saat
Oksitropium bromid	MDI				7-9 saat
Uzun Etkili Antikolinergikler					
Aklidinyum bromid	DPI, MDI				12 saat
Glikopironyum bromür	DPI		Solüsyon	✓	12-24 saat
Tiyotropiyum	DPI, SMI, MDI				24 saat
Umeklidinyum	DPI				24 saat
Glikopironyum		✓			12 saat
Revefenasin		✓			24 saat
TEK CİHAZDA KISA ETKİLİ BETA AGONİSTLERİ VE ANTİKOLİNERJİK KOMBİNASYONU					
Fenoterol/İpratropium	SMI	✓			6-8 saat
Salbutamol	SMI, MDI	✓			6-8 saat
TEK CİHAZDA UZUN ETKİLİ BETA AGONİSTLERİ VE ANTİKOLİNERJİK KOMBİNASYONU					
Formoterol/Aklidinyum	DPI				12 saat
Formoterol/Glikopironyum	MDI				12 saat
İndakaterol/Glikopironyum	DPI				12-24 saat
Vilanterol/Umeklidinyum	DPI				24 saat
Olodaterol/Tiyotropiyum	SMI				24 saat

Tablo 5. Stabil KOAH tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi seçenekleri⁽¹⁾ (devamı)

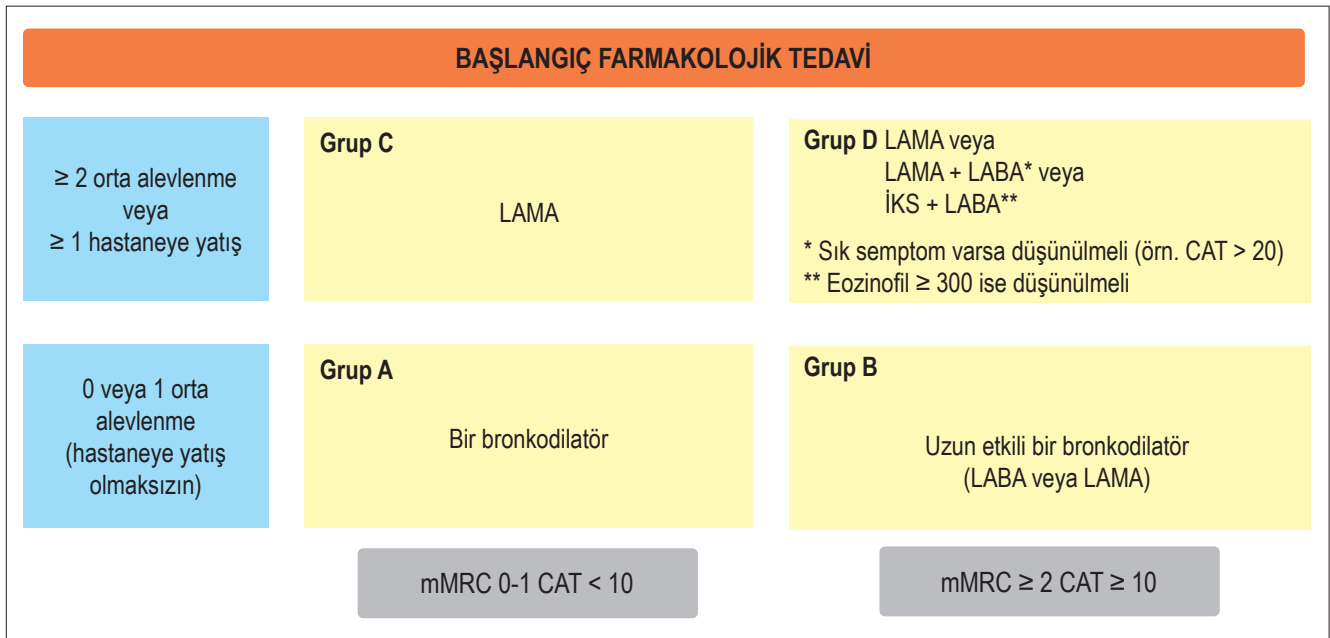
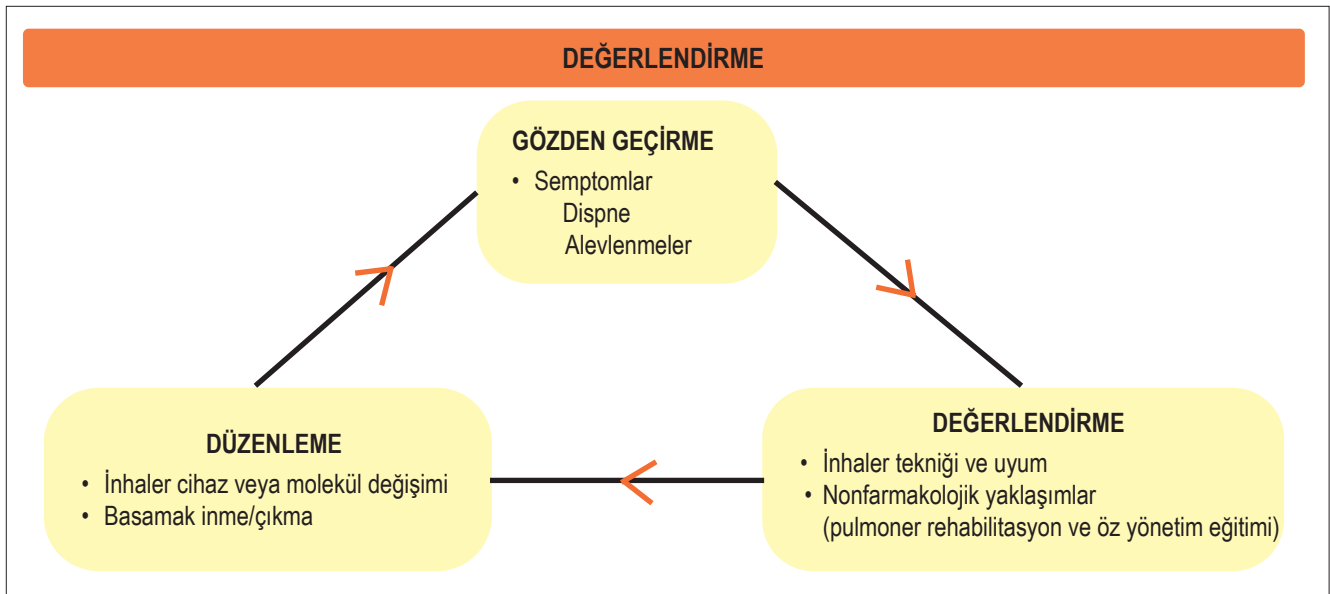
İLAÇ VERİLME YOLU					
Genel İlaç Adı	İnhaler Tipi	Nebülizör	Oral	Enjeksiyon	Etki Süresi
METİLKSAANTİN					
Aminofilin			Solüsyon	✓	24 saate kadar değişken
Teofilin			Hap	✓	24 saate kadar değişken
TEK CİHAZDA UZUN ETKİLİ BETA AGONİSTLERİ VE KORTİKOSTEROİD KOMBİNASYONU					
Formoterol/Beklometazon	MDI, DPI				12 saat
Formoterol/Budesonid	MDI, DPI				12 saat
Formoterol/Mometazon	MDI				12 saat
Salmeterol/Flutikazon	MDI, DPI				12 saat
Vilanterol/Flutikazon furoat	DPI				24 saat
TEK CİHAZDA ÜÇLÜ KOMBİNASYONU					
Flutikazon/Umeklidinyum/Vilanterol	DPI				24 saat
Beklometazon/Formoterol/Glikopironyum	MDI				12 saat
FOSFODİESTERAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ					
Roflumilast			Hap		24 saat
MUKOLİTİK AJANLAR					
Erdostein			Hap		12 saat
Karbosistein			Hap		
Asetilsistein			Hap		

yorumlama zorluklarına yol açmaktadır. Başlıca çelişkilerden biri önerilen tedaviler için yapılan araştırmaların çoğunda hala birincil sonlanım parametresinin FEV₁'deki değişim olmasıdır. Oysa gerçek hayatta tedavi yanıt değerlendirmesinde semptom ve alevlenmelerin kontrol altına alınıp alınmadığına bakılmaktadır. Yine bu çalışmalarda mMRC 2 ve üzeri hastalar çalışmaya alındığı için A veya C grubu hastalara yönelik önerilerin kanıt düzeyi düşüktür. Çoğu çalışma yıllık orta-ağır alevlenme sayısı en az 1 olan hastalarda yapıldığı için D grubu önerileri de aslında çoğunlukla B grubu olgularda yapılan çalışmalardan oluşmuştur. Bu sorun GOLD farmakolojik tedavi önerilerinin kanıt düzeyinin düşük olmasına ve oluşan dokümanın bu nedenle bir rehberden çok bir strateji dokümanı olarak isimlendirilmesine neden olmaktadır. GOLD 2019 ile ilk defa başlangıç tedavisi

ve idame tedavisi ayrı algoritmalarla değerlendirilmiştir⁽³⁾. İdame tedavisinin başlangıç tedavisinden bağımsız olarak planlanması gerektiği ve verilen tedavinin dispne ya da alevlenme bazında yeterli olup olmadığına göre modifiye edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Başlangıç tedavisi için sadece ilk tanı alan hastaları içeren randomize kontrollü çalışmalar olmadığından bu stratejinin önerilmesine yönelik kanıtlar düşüktür. Öte yandan GOLD 2021 raporunda da bu öneri aynı şekilde devam etmiştir (Şekil 2-4)^(1,3).

A.1. Başlangıç Farmakolojik Tedavisi

Tüm hastalara gerektiğinde kullanılmak üzere kısa etkili bronkodilatör tedavi önerilir.

Şekil 2. GOLD 2021'ye göre farmakolojik tedavi önerileri⁽¹⁾.Şekil 3. Tedavi yönetimi⁽¹⁾.

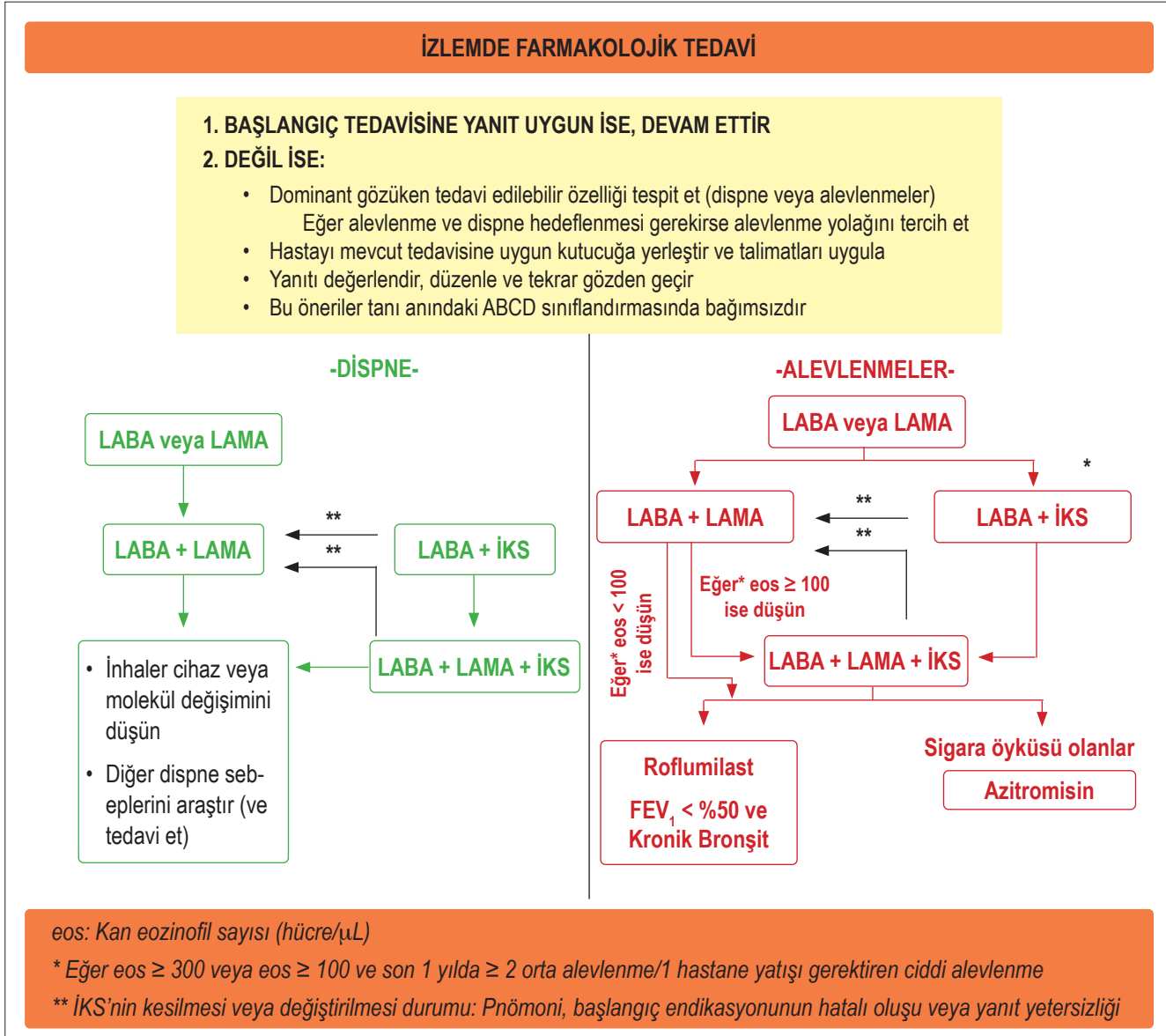
Grup A

GOLD 2021 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide nefes darlığı düzeyine göre kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir⁽¹⁾.

Öte yandan Grup A için yapılan öneriler, çok daha semptomatik olan ve alevlenme profilleri bakımından da heterojen olan hasta gruplarında yapılmış çalışmaları baz almaktadır. Ayrıca FEV₁'in

%80'in üzerinde olduğu düşük semptomlu hastalara randomize kontrollü çalışmaların büyük bir kısmında yer verilmediği dikkate alınır A grubuna ait önerilerin kanıt düzeyinin çok düşük olduğu anlaşılır. Burada vurgulanması gereken nokta çok düşük semptomlu olguları gereksiz düzenli tedaviye mecbur kılmamaktır.

TTD KOAH Çalışma Grubu GOLD 2021 A grubu önerilerinin Türkiye için de uygun ve uygulanabilir olduğunu düşünmektedir.



Şekil 4. İzlemdeki farmakolojik tedavi⁽¹⁾.

Grup B

GOLD 2021 raporuna göre bu gruptaki hastalara herhangi bir uzun etkili bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması önerilmektedir⁽¹⁾. Seçilecek bronkodilatör sınıfına yönelik herhangi bir tercih yoktur ve hastanın özelliklerine göre karar verilmelidir. Çok semptomatik bir hastada ikili kombinasyon tedavisi (LABA + LAMA) başlanması akciğer fonksiyonları, semptomlar ve alevlenmeler üzerine daha etkilidir⁽⁶⁾. B grubu hastalarda sıkça rastlanan komorbiditelerin semptom artışına neden olabileceği ve prognoza etki edebileceğinden aktif olarak araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır^(7,8).

TTD KOAH Çalışma Grubu, grup B olgularda bir uzun etkili bronkodilatör ile tedaviye başlanması gerektiği ve yetersiz ya-

nit durumunda ikili kombinasyona geçilebileceği önerisini Türkiye için de uygun bulmaktadır.

Grup C

GOLD 2021'e göre başlangıç tedavisinin tek bir uzun etkili bronkodilatör ile yapılması önerilmektedir. Başa baş karşılaştırmanın yapıldığı iki çalışmada LAMA'nın alevlenmelerin önlenmesinde LABA'ya göre daha etkin olduğunun gösterilmesi nedeniyle tedaviye bu grup hastalarda LAMA ile başlanması önerilmiştir^(9,10).

Grup C, az semptomlu olup sık alevlenen hastalardır. Oysa refere edilen her iki çalışma çok semptomatik hastalarda ve çalışmaya giriş kriteri olarak 1 ve üzeri alevlenmesi olanlarda yapılmıştır. C grubu kriterlerini karşılayan spesifik bir araştırma-ya ihtiyaç vardır.

TTD KOAH Çalışma Grubu daha spesifik veriler elde edilene kadar C grubu için başlangıç LAMA tedavisinin Türkiye için de kabul edilebilir olduğunu düşünmektedir.

Grup D

GOLD 2021 raporuna göre D grubu hastada başlangıç tedavisi olarak tek LAMA veya CAT skoru 20'nin üzerinde olan olgularda LABA + LAMA veya kan eozinofil düzeyi $\geq 300/\text{mm}^3$ olan olgularda İKS + LABA kullanılması önerilmiştir (Şekil 2).

İKS kullanım önerileri Şekil 5'te belirtilmiştir⁽¹⁾. İKS + LABA kullanımının pnömoni riskini arttırdığı da vurgulanmış ve bu konuda risk yarar hesabı yapılması gerektiği belirtilmiştir.

GOLD 2021'deki grup D başlangıç tedavi önerilerine baz olan araştırmaların hasta popülasyonları büyük oranda bugünkü grup D hastalarını temsil etmemektedir. Ayrıca araştırmalardaki "hiç tedavi almamış" hasta oranı çok düşüktür. Bu durum, yorumlama ve uyarılma güçlükleri yaratmaktadır. D grubu hastalarda başlangıç tedavisi olarak LABA + LAMA'nın önerilmesi SPARK ve FLAME çalışmalarının sonuçlarından kaynaklanmaktadır^(11,12). SPARK çalışmasına göre LABA + LAMA kombinasyonu tek LAMA'ya göre alevlenmeleri daha belirgin azaltmaktadır⁽¹¹⁾. FLAME çalışmasında alevlenme önlenmesinde LAMA + LABA, İKS + LABA'ya üstünlük göstermesine rağmen ağır alevlenen hastaların oranında iki grup arasında istatistiksel

fark yoktur⁽¹²⁾. LAMA'nın, LABA + İKS ile başa baş karşılaştırıldığı INSPIRE çalışmasında ise giriş kriteri olarak 1 ve üzeri alevlenme sayısı alınmış ve bir yıllık süreçte iki ilaç alevlenme sayısı üzerinde benzer etki göstermiştir⁽¹³⁾. LABA + LAMA'nın alevlenme sayısını azaltmada LAMA'ya üstünlüğü DYNAGITO çalışmasında gösterilmemiştir⁽¹⁴⁾. IMPACT çalışmasında İKS + LABA, LABA + LAMA'ya göre alevlenmeleri daha büyük oranda engellemektedir⁽¹⁵⁾. Toplum bazlı bir çalışmada İKS + LABA, alevlenme üzerinde LABA + LAMA ile benzer etkinlik gösterirken daha fazla pnömoniye neden olmaktadır⁽¹⁶⁾. Bu çalışmaların çoğunda İKS kullanan hastalarda pnömoni riskinin arttığı ancak gelişen pnömonilerin mortalitede bir artışa neden olmadığı da gösterilmiştir.

GOLD 2021 önerilerinde çok tartışılan konulardan biri de bir biyobelirteç olarak kan eozinofil düzeyidir⁽¹⁾. Eozinofilin bir belirteç olarak kullanımına baz teşkil eden çalışmalar, yüksek alevlenme riski olan hastalarda yapılmış çalışmaların posthoc analizleridir. Bu analizlerde kan eozinofil düzeyleri arttıkça İKS'nin etkinliğinin arttığı gösterilmiştir^(17,18). Öte yandan eozinofil düzeyi $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan olgularda İKS içeren rejimlerin etkili olmadığı görülmüştür⁽¹⁷⁾. Gerçek yaşam çalışmasında KOAH olgularında kan eozinofil $> 300/\text{mm}^3$ olduğunda İKS + LABA'nın alevlenmeyi engellemede LAMA'ya göre daha etkili olduğu bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Kopenhag çalışmasında kan eozinofil $>$

İKS BAŞLARKEN GÖZ ÖNÜNDE BULUNDURULMASI GEREKEN FAKTÖRLER

İKS tedavisine bir veya iki uzun etkili bronkodilatör ile kombinasyon halinde başlanırken göz önünde bulundurulması gereken faktörler (İKS'nin kesilmesi söz konusu olduğunda senaryonun farklı olduğunu unutmayın):

KULLANILMASI GÜÇLÜ ÖNERİLEN	KULLANILMASI DÜŞÜNÜLEBİLİR	KULLANILMASI ÖNERİLMİYEN
<ul style="list-style-type: none"> Alevlenme sebebiyle hastaneye yatış öyküsü Yılda ≥ 2 orta derecede KOAH alevlenmeleri* Kan eozinofil > 300 hücre/μL Eşlik eden astım tablosu veya astım öyküsü oluşu 	<ul style="list-style-type: none"> Yılda 1 kez orta derecede KOAH alevlenmesi* Kan eozinofil 100-300 hücre/μL 	<ul style="list-style-type: none"> Tekrarlayan pnömoni vakaları Kan eozinofil < 100 hücre/μL Mikobakteri enfeksiyonu

Uygun uzun etkili bronkodilatör idame tedavisine rağmen

* Kan eozinofil düzeyleri düzenli kontrol edilmeli, değerler yaklaşık kesim noktalarıdır; eozinofil sayıları dalgalanma gösterebilir.

Şekil 5. İKS kullanım önerileri⁽¹⁾.

0.34×10^9 hücre/L olmasının ağır alevlenme riskine işaret ettiği bulunmuştur⁽²⁰⁾. “Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene)” ve “Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)” kohortları kullanılarak yapılan çalışmada kanda $300/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde eozinofili olanlarda daha fazla alevlenme olduğu bulunmuştur⁽²¹⁾. Bir başka post-hoc analizde kan eozinofil düzeyinin 150 veya $100/\text{mm}^3$ kesim noktası kullanıldığında tekrarlanabilirliği %86 bulunmuştur. İKS kullanımı için 150 ya da $100/\text{mm}^3$ kesim noktası önerilmiştir⁽²²⁾. Ayrıca kan eozinofil düzeylerinin coğrafi bölge, sigara durumu, parazit, ilaç kullanımına göre nasıl değiştiği daha iyi araştırılması gereken konulardır.

Bu kapsamda çok sayıda belirsizliğe rağmen TTD KOAH Çalışma Grubu olarak semptom düzeyi, alevlenme sıklığı ve kan eozinofil düzeyi baz alınarak yapılacak tedavi seçiminin Türkiye'de de uygulanabilir bir yöntem olduğu, gereksiz ve hatalı ilaç seçimi sorununa olumlu yönde katkıda bulunabileceği görüşündeyiz. Çünkü yapılan çalışmalarda Türkiye'de tüm evrelerde yüksek oranda üçlü tedavi ve İKS temelli tedavi kullanıldığı belirlenmiştir^(23,24). Bu noktada yeni tedavi verilecek hastalarda kan eozinofil için $300/\text{mm}^3$, izlemde ise sık alevlenme geçiren hastalarda $100/\text{mm}^3$ kesim rakamının kullanılması yukarıda özetlenen çalışmalar ışığında uygundur.

A.2. Takipteki Farmakolojik Tedavi

Tedavi takibi ve değerlendirilmesi

GOLD 2021'de de başlangıç tedavisi ve takipteki tedavi algoritmaları birbirinden ayrılmış ve takip sürecinde hastanın nasıl değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Şekil 4). Buna göre takibe gelen hastada hem semptom hem de alevlenme durumu sorgulanarak tedavi yoluyla kararlaştırılır. Takip tedavisine karar verilirken hastanın hangi GOLD evresinde olduğundan bağımsız karar verilir. Buradaki en önemli unsurlardan biri ilaç etkinliğine karar vermeden önce inhaler ilaç tekniğinin her vizitte kontrol edilmesidir^(1,2).

Dispne yoluyla

Tek başına LABA veya LAMA tedavisi alan hastada dispne devam ediyorsa o zaman LABA + LAMA tedavisine geçilebilir. Tedavi değişikliği kararı vermeden önce inhaler tekniği iyice kontrol edilmeli ve nefes darlığı yapabilecek ek hastalıklar araştırılıp doğru biçimde tedavi edilmelidir. İKS + LABA içeren rejimler kullanan hastalarda dispne artışı olduğu zaman LAMA eklenebilir. Tedavi artışına rağmen nefes darlığında iyileşme olmayan bir hastanın tedavisi tekrar azaltılabilir ve etken madde ya da cihaz değişikliğine gidilebilir. Bu kişilerde komorbidite, ilaç

uyumu çok iyi araştırılmalıdır. Öte yandan başlangıç tedavisinin hatalı seçildiği düşünülüyorsa (örn. alevlenme riski olmayan bir hastaya İKS'li bir rejim verildiyse) etkisiz tedavi veya yan etki çıkması halinde tedavi azaltılabilir ve İKS kesilebilir. Alevlenme riski olmayan hastalarda İKS kesilebileceğine yönelik veriler mevcuttur^(25,26).

Alevlenme yoluyla

Tek başına LABA veya LAMA kullanan bir hasta alevleniyorsa her iki ilaç kombine edilebilir⁽¹⁶⁾. Son bir yılda bir alevlenme geçiren ve eozinofil sayısı $\geq 300/\text{mm}^3$ olan bir hastada İKS + LABA'ya geçilebilir. LABA + LAMA başlanan bir hastada son bir yılda ≥ 2 orta alevlenme veya ≥ 1 ağır alevlenme varsa ve kan eozinofil sayısı $\geq 100/\text{mm}^3$ ise İKS + LABA denenebilir. İKS + LABA veya LABA + LAMA tedavisine rağmen, alevlenmesi devam eden ve periferik kan eozinofil düzeyi $> 100/\text{mm}^3$ olan hastada İKS + LABA + LAMA'ya geçilebilir⁽¹⁾.

İKS + LABA + LAMA kombinasyonu ile LABA + LAMA ve LABA + İKS tedavilerini karşılaştıran az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Buna göre üçlü kombinasyon her iki tür ikili kombinasyona göre alevlenme sayısını daha fazla azaltır^(15,27,28). Öte yandan toplum bazlı bir çalışmada İKS + LABA + LAMA kombinasyonu, LABA + LAMA ile benzer etkinlik gösterirken bu grupta daha fazla pnömoni izlenmiştir. Eozinofilisi olan ve sık alevlenen hastalarda İKS + LABA + LAMA kombinasyonu LABA + LAMA'ya göre daha etkili bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Bir meta-analizde, LABA + LAMA tedavisi altında iken halen alevlenmeleri devam eden ve eozinofil $> 300/\text{mm}^3$ olan hastalarda üçlü tedaviye geçilebileceği sonucuna varılmıştır⁽²⁹⁾. Başlangıçtaki İKS + LABA endikasyonunun uygun olmadığı düşünülüyorsa, İKS'ye bağlı yan etki görüldüyse veya tedavinin etkisiz olduğu düşünülüyorsa LABA + LAMA tedavisi verilebilir. İKS + LABA + LAMA başlanmış bir bireyde yine başlangıç endikasyonu uygun değilse, İKS'ye bağlı yan etki görüldüyse ya da eozinofil $100/\text{mm}^3$ 'ün altında ise İKS + LABA + LAMA üçlü tedavisinden LABA + LAMA'ya basamak düşülebilir⁽¹⁾.

WISDOM çalışmasında en az bir orta/ağır alevlenme öyküsü olan hastalarda üçlü kombinasyondan İKS'nin çekilmesinin ilk alevlenmeye kadar geçen sürede bir artışa yol açmadığı, aynı araştırmanın posthoc analizinde ise $300/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde kan eozinofil düzeyine sahip kişilerde İKS kesilmesinin alevlenme artışına neden olduğu gösterildi^(18,30). GLUCOLD çalışmasında İKS kesilmesinin FEV₁ azalmasına yol açtığı gösterilmiştir⁽³¹⁾. SUNSET çalışmasında üçlü tedaviden İKS'nin kesilmesi kan eozinofil düzeyi $300/\text{mm}^3$ 'ün üstünde olan olgularda alevlenme sayısında artışa yol açmıştır⁽³²⁾.

İKS içeren tedavi rejimlerinin birincil sonlanım noktası olarak mortalite üzerindeki etkisini araştıran TORCH ve SUMMIT gibi büyük çalışmalar olumsuz sonuçlanmıştır^(33,34). Öte yandan sık alevlenen ve semptom düzeyleri fazla olan çok sayıda hastanın alındığı IMPACT çalışmasında ikincil sonlanım parametresi olan mortalitede üçlü tedavi ile %42'lik risk azalmıştır⁽¹⁵⁾. ET-HOS çalışmasının posthoc analizi, üçlü tedavinin semptomatik ve çok alevlenen hastalarda mortaliteyi azaltabileceği yönündedir⁽²⁷⁾. Bu analizler nedeniyle üçlü tedavilerin mortalite avantajı sağlayabileceği ilk kez GOLD 2021 versiyonuna eklenmiştir.

Eğer hastada eozinofil sayısı 100/mm³'ün altında ise, İKS'nin etkili olması beklenmediğinden bu gruba PDE-4 inhibitörü olan roflumilast ya da makrolid tedavisi verilebilir⁽¹⁾. Roflumilast, FEV₁ < %50 olan, kronik bronşitik fenotipi olan ve son bir yılda en az bir hastane yatışı gerektiren alevlenme öyküsü olan hastalarda önerilir⁽³⁵⁾.

Makrolid tedavileri içinde azitromisin en çok kullanılan ajan olup sigarayı bırakmış hastalarda daha etkilidir. Haftada üç gün 500 mg/gün azitromisin bir yıl süreyle önerilir. Azitromisine karşı direnç gelişimi, uzamış QTC süresi ve işitme kaybı gelişebilir⁽³⁶⁾.

KOAH alevlenmelerde çalışılan diğer tedaviler anti-IL-5 monoklonal antikor (mepoluzimab) ve anti-IL-5 reseptör alfa antikor (benraluzimab) ağır KOAH'lı olan, sık alevlenen, kanda eozinofili bulunan hastalarda çalışılmış, ağır alevlenme sayılarında bir azalma olmasına rağmen bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır^(37,38). FEV₁, yaşam kalitesi değerlerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bir posthoc analize göre sık alevlenen hasta grubunda sık oral steroid kullanan hastaların bu tedavilerden daha fazla yararlanacağını düşündürmektedir. Bu tedavilerin etkili olacağı hasta gruplarının iyi araştırılması gereklidir.

Takip tedavisi için raporda herhangi bir sabit süre bildirilmemiştir. Dispne artışı herhangi bir kantitatif metoda göre ifade edilmemiştir. Alevlenme artışı değerlendirilirken hastanın bulunduğu GOLD evresi oldukça önemlidir. Çünkü bir sonraki yıl alevlenme riskini kullandığı tedaviden daha çok bu durum belirlemektedir. Bu nedenle GOLD evresinden tamamen bağımsız bir takip yolu Türkiye için uygun görünmemektedir. TTD KOAH Çalışma Grubu her aşamada hastada başlanan tedavinin orijinal GOLD grubuna uygun olup olmadığının kontrol edilmesi ve uygunsuz başlanan tedavilerin kesilmesini önerir. Bu özellikle sık alevlenmeyen bir hastaya İKS kullanım örneği için geçerlidir.

ÖZET

GOLD 2021 strateji raporunun stabil KOAH için önerdiği ilaç tedavi yaklaşımı, fenotipik ve kısmen bireyselleştirilmiş bir yaklaşımdır ve tedavinin amacı semptomları, yaşam kalitesi-

ni, egzersiz kapasitesini ve alevlenmeleri iyileştirmektir. GOLD 2021'deki birleşik değerlendirme yaklaşımı (ABCD), bu gruba uygun tedavi önerileri ve tedavide ilaç artırma veya azaltma stratejisi güçlü bilimsel kanıtlara dayanmamakla birlikte bunun bir strateji raporu olduğu, sunulan yaklaşımların her düzeyde uygulanabilir ve oldukça basit olduğu göz önüne alındığında; TTD Çalışma Grubu olarak GOLD önerilerinin özellikle sahadaki KOAH yönetimi açısından uygun bir yaklaşım olduğu görüşündeyiz.

B. NONFARMAKOLOJİK TEDAVİLER

B.1. EĞİTİM, ÖZ YÖNETİM VE ENTEGRE BAKIM

EĞİTİM VE ÖZ YÖNETİM

KOAH'ta hasta "eğitimi" genellikle bilgilendirme ve tavsiye verme şeklinde uygulanmakta ve davranış değişikliğine yol açacağı düşünülmektedir. Tek başına hasta eğitiminin davranış değişikliğine yol açmadığı, egzersiz performansı ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede etkisinin olmadığı bilinmelidir⁽³⁹⁾. Ancak eğitim; beceri, hastalıkla başa çıkma ve sağlık durumunun iyileşmesinde rol oynayabilir⁽⁴⁰⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yapılandırılmış eğitimin KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir⁽⁴¹⁾. Eğitim, bireysel ve/veya grup eğitim seansları şeklinde uygulanabilir.

Eğitim programlarında üzerinde durulması gereken konular arasında, KOAH hakkında temel bilgiler, sigara bırakma, tedavi yaklaşım ve özellikleri (inhaler cihaz kullanımı), dispneyi azaltma stratejileri, alevlenmelerin erken tanınması, karar verme ve harekete geçme, yardım istenmesi gereken zamanı bilme, yaşam sonu planlanması gibi konular yer almalıdır. Bireyselleştirilmiş eğitim ve öz yönetim girişimleri kişiye özel durumların göz önünde bulundurulması (ihtiyaçlar, tercihler, hedefler) uygun sağlık davranışlarının geliştirilmesinde daha yararlı olur.

Sistemik derlemelerde öz yönetim girişimlerinin KOAH'ta sonuçları iyileştireceğine ait kanıtlar ortaya konulmuştur. Cochrane derlemelerinde semptomlarda artış için oluşturulan yazılı eylem planlarının solunumsal ve diğer nedenlere bağlı yatış riskini azalttığı öne sürülmüştür. Ancak, geleneksel bakıma göre öz yönetim girişim grubunda solunum ilişkili mortalitede küçük ama istatistiksel anlamlı bir artış saptanmış; ölüm nedenlerinde yanlış sınıflamalar olabileceğine dikkat çekilerek öz yönetim girişimlerinin tüm nedenlere bağlı ölümü arttırmadığı belirtilmiştir^(42,43). Son yayınlanan bağımsız, iyi tasarlanmış iki çalışmada (COMET ve PIC-COPD) öz yönetim girişimlerini içeren entegre olgu yönetiminin mortaliteyi azaltmaktaki potansiyeli ortaya konulmuştur^(44,45). Bu programlarda erken uygun atak tedavisi bazı fatal komplikasyonların engellenmesini sağlamış olabilir. Yeni yayın-

lanan bir randomize klinik çalışmada, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneden yeni taburcu olmuş hastalarda uygulanan üç aylık öz yönetim eğitiminin, altı ay içinde neredeyse iki kat fazla KOAH nedenli acil servis başvurusu ve hastaneye yatışa neden olduğu gözlenmiş ve yeni taburcu olan hastalarda öz yönetim stratejilerinin daha fazla sağlık bakımı servisi kullanımına neden olabileceği sonucuna varılmıştır⁽⁴⁶⁾. Çalışmalardaki heterojenite, öz yönetim bileşenlerinin net bir biçimde tanımlanmaması nedeniyle KOAH'ta herhangi bir öz yönetim girişiminin içeriği ve en etkili formu ile ilişkili açık öneriler formüle etmek zordur.

ENTEGRE BAKIM PROGRAMLARI

KOAH çok sayıda bakım vericinin bir arada çalışmasının gerekli olduğu kompleks bir hastalıktır. Teletıp ile uygulanan entegre bakımın belirgin bir etkisi henüz saptanamamıştır⁽⁴⁷⁾.

KOAH'ta öz yönetim, palyatif ve yaşam sonu bakım prensipleri 2017 GOLD ile gündeme gelmiş, entegre bakım kavramı ise GOLD 2020 ile ortaya konulmuştur. Güncel koşullarda koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi göz önüne alındığında öz yönetim, palyatif ve yaşam sonu bakım ile ilgili prensiplerinin oluşturulmasının hastalığın teletıp ile entegre yönetiminde uygun olacağı görülmektedir.

B.2. FİZİKSEL AKTİVİTE

KOAH'ta fiziksel aktivite azalmaktadır. Fiziksel aktivitenin azalması; yaşam kalitesinin azalması, hastaneye yatış ve ölüm oranlarının artmasıyla sonuçlanmaktadır. Teknoloji tabanlı girişimler hastaları sağlıklı yaşam değişiklikleri için eğiterek, motive edebilir ve bireysel egzersiz etkinliğini arttırmada faydalı olabilir⁽⁴⁸⁾.

B.3. PULMONER REHABİLİTASYON

Pulmoner rehabilitasyon, "Kronik solunumsal hastalığı olan kişilerde fiziksel ve psikolojik durumu düzeltmek ve sağlığı iyileştirici davranışlara uzun dönem uyumu teşvik etmek için tasarlanmış, egzersiz eğitimi, eğitim ve davranışsal değişiklikleri içeren ama bunlarla sınırlı kalmayan, kapsamlı, hastaya göre düzenlenmiş, girişim temelli bir uygulamadır"⁽⁴⁹⁾. Pulmoner rehabilitasyon entegre hasta bakımının bir parçası olarak kabul edilmelidir, kapsamlı olabilmesi için farklı sağlık bakımı profesyonelleri bir arada yer almalıdır. Pulmoner rehabilitasyon programına dahil edilmeden önce hastaların hedefleri, özgün sağlık bakımı ihtiyaçları, sigara içme durumları, nütrisyonel sağlıkları, öz yönetim kapasiteleri, sağlık okur yazarlıkları, psikolojik sağlık ve sosyal durumları, komorbid durumları ve egzersiz sınırlanmaları ve yapabilirlikleri dikkatli bir değerlendirmeden geçmelidir⁽⁵⁰⁾. Optimum yarar, haftada en az iki kez gözetimli tedavi ile

6-8 hafta süren programlardan elde edilir, 12 haftaya uzatılmasının ek katkısı mevcut kanıtlarla gösterilememiştir.

Pulmoner rehabilitasyon programında dayanıklılık (endurans) eğitimi ve güçlendirme (kuvvet) eğitimine, üst ve alt ekstremiteler dahil edilmelidir. Yürüme egzersizleri, fleksibilite, inspiratuvar kas eğitimi ve nöromusküler elektriksel simülasyon da eklenebilir. Her durumda rehabilitasyon girişiminin (içerik, amaçlar, sıklığı ve yoğunluğu) kişisel fonksiyonel kazanımların maksimum olması için bireyselleştirilmelidir⁽⁵¹⁾.

KOAH hastalarının pulmoner rehabilitasyondan faydalanımları belirgindir ve rehabilitasyonun nefes darlığı, sağlık durumu ve egzersiz toleransını iyileştirmede etkili tedavi olduğu gösterilmiştir⁽⁵²⁾. Kanıtlar orta ve ağır KOAH'lı hastalar için kuvvetli olsa da fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve sağlıklı yaşam kalitesinde iyileşme tüm KOAH ağırlık düzeylerinde gösterilmiştir. Pulmoner rehabilitasyonun KOAH akut alevlenmeleri sonrasında etkinliğine dair sınırlı sayıda kanıt olsa da son sistematik derlemeler hastane yatışından sonra ≤ 2 hafta içinde başlanan pulmoner rehabilitasyonun yeniden başvuru ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^(53,54).

Kronik hipoksemisi olmayan KOAH hastalarında egzersiz sırasında indüklenen oksijen desatürasyonu bir problem olabilir. Yüksek egzersiz yoğunluğu sağlayabilmek için oksijen desteği uygulanması pulmoner rehabilitasyonda sık kullanılan bir pratiktir. Katılanların ve eğitmenlerin kör olduğu büyük bir randomize kontrollü çalışmada oksijen desteğinde çalışan KOAH hastalarında medikal hava verilen gruba göre oksijene bağlı ek fayda gözlenmediği ve yan etkilerin ağırlığı ve sıklığının benzer olduğu belirtilmiştir⁽⁵⁵⁾. Egzersiz eğitiminin oksijen ile yapıldığı, uzun dönem oksijen tedavisi kullanmakta olan ağır KOAH hastalarında, alternatif olarak 20-60/L dakika akım hızıyla nazal nemlendirilmiş hava oksijen karışımının "yüksek akımlı oksijen tedavisi (YAOT)" kullanımı son dönemde ilgi çeken bir konu haline gelmiştir. YAOT solunum kas yükünü ve solunum sayısını azaltır ve ekspirasyon süresini uzatır. Başka bir randomize klinik çalışmada, egzersiz sırasında YAOT uygulamasının konvansiyonel oksijen desteğine göre endurans süresi ve sağlık durumunda iyileşme sağlamadığı, ancak 6 dakika yürüme testinde iyileşme olduğu gözlenmiştir⁽⁵⁶⁾.

Pulmoner rehabilitasyonda toplum temelli ve ev temelli programlar hastane temelli programlar kadar etkili bulunmuştur. Ülkemizde ev tabanlı pulmoner rehabilitasyon uygulamalarından olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾. *Her ne kadar gözetimli geleneksel pulmoner rehabilitasyon bakım standardında ilk sıra seçenek olsa da uzaktan süpervizyonla yönetilen ev tabanlı pulmoner rehabilitasyon programlarının taburculuk sonrası er-*

ken ulaşımı kolaydır ve daha maliyet-etkin olabilir⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. GOLD 2021'de yeni olarak COVID-19 pandemisi ile beraber pulmoner rehabilitasyon programlarının fiziksel mesafe kuralları ile alternatif şekilde uygulanması gündeme gelmiştir. Bu konuda Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği'nin COVID-19'da pulmoner rehabilitasyon rehberinden yararlanılabilir⁽⁶¹⁾.

Pulmoner rehabilitasyonla ilişkili zorluklar arasında fayda görece hastaların yönlendirilmesinde, alınmasında ve tedaviyi tamamlamalarındaki sonucu kaynaklı ilgisizlik ve hasta kaynaklı bilinçsizlikle ilişkili kısıtlılıklar gelmektedir. Ülkemizde de pulmoner rehabilitasyonla ilişkili en önemli kısıtlılıkların başında sınırlı sayıda merkezin olması ve hastaların yönlendirilmesindeki yetersizlik ve bilgi eksikliğidir. Sanal gerçeklik pulmoner rehabilitasyon geleneksel egzersiz programları ile birleştirilerek veya tek başına bir alternatif olabilir ve pulmoner rehabilitasyon programları dört haftayla sınırlı olan ülkelerde ilgi çekebilir⁽⁶²⁾. Başka bir önemli nokta rehabilitasyonun yararlarının aktivite veya olumlu uyum davranışları devam ettirilmediğinde zamanla kaybolmasıdır. Mevcut 11 randomize kontrollü çalışma ile düşük yoğunluklu, düşük sıklıklı egzersiz programlarının uzun süreli fayda sağlamak için devamını önermek için yetersiz kanıt vardır⁽⁶³⁾. GOLD 2021'de ilk pulmoner rehabilitasyon programındaki iyileşmeyi takiben fiziksel veya fonksiyonel sağlık durumunda bir yıl veya sonrasında bozulma olursa hastayı bir kez daha pulmoner rehabilitasyon programına yönlendirmenin uygun olacağı eklenmiştir. Yine pulmoner rehabilitasyonun anksiyete ve depresyon semptomlarını azaltabileceği GOLD 2021'de vurgulanmıştır^(1,64).

Hastaların pulmoner rehabilitasyona yönlendirilmesinin uygun olduğu kilit noktalar tanı, alevlenme sonrası hastaneden taburcu olurken ve semptomlar ilerleyici olarak kötüleşirken olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

B.4. DESTEK, PALYATİF, YAŞAM SONU TEDAVİLER

Semptom Kontrolü ve Palyatif Bakım

Palyatif bakım terimi, semptom kontrolü yanında ölümün kıyısındaki hastaların yönetimini de anlatan geniş bir tanımlamadır. KOAH semptom temelinde palyatif tedavi gerektiren yorgunluk, dispne, depresyon, anksiyete ve uykusuzluk gibi birçok bileşenden oluşan oldukça semptomatik bir hastalıktır. KOAH hastalarının akciğer kanseri hastalarına göre bu konularda daha az hizmet aldıklarına dair kanıtlar mevcuttur⁽⁶⁵⁾.

KOAH'ta Palyatif Tedaviler

Dispenin palyatif tedavisi: Opiyatlar, nöromusküler elektriksel stimülasyon, göğüs duvarı vibrasyonu, yüze hava üfleyen

fanlar nefes darlığına faydalı olabilir⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Hasta hipoksemik olmasa da oksijenin faydası olabilir⁽⁶⁹⁾. Pulmoner rehabilitasyon ve noninvaziv ventilasyon da nefes darlığını azaltabilir. Benzodiazepinler, nefes rahatlama teknikleri ve psikoterapinin faydasına dair kanıt yoktur. Akupunktur ve akubasınc ağır KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesi ve nefes darlığını daha iyi hale getirebileceğine dair raporlar çıkmıştır⁽⁷⁰⁾.

Beslenme desteği: Düşük beden kitle indeksi, özellikle yağsız kitle indeksi KOAH'lı hastalarda kötü sonuçlanma noktaları ile ilişkilidir. KOAH'lı malnütre hastalarda beslenme desteği kilo alımı, solunum kaslarında güçlenme ve yaşam kalitesinde iyileşme belirgin iyileşmeye yol açar⁽⁷¹⁾.

Panik, anksiyete ve depresyon: Pulmoner rehabilitasyon depresyon ve anksiyetenin azaltılmasında yardımcı olabilir. Anti-depresanların KOAH'ta etkisi tartışmalıdır. Kognitif davranışsal tedavi, beyin vücut girişimleri (yoga, rahatlama) anksiyete ve depresyonu azaltmada rol oynayabilir⁽⁷²⁾.

Yorgunluk: Öz yönetim, pulmoner rehabilitasyon, beslenme ve beyin vücut girişimleri ile iyileştirilebilir.

Yaşam sonu ve hospis bakımı: İlerleyici solunum yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve diğer hastalıklar alevlenme ile yatan hastalarda primer ölüm nedenidir⁽⁷³⁾. Kronik hayatı kısıtlayıcı hastalıklardan biri olan KOAH'ta hastalar kritik derecede hasta olacakları ve kendileri veya yakınlarının yoğun bakım ile ilişkili tedavi süreçlerini kabul etme konusunda karar vermek durumunda kalacakları hakkında bilgilendirilmelidir. Yaşam sonu bakımı kavramı içinde hasta ve yakınları ile resüsitasyon, ileri uygulamalara bakış açısı ve ölüm mekânı hakkındaki tercihler tartışılmalıdır.

Çok ileri evre veya terminal hastalarda hospis hizmetleri ek fayda sağlayabilir. Ülkemizde henüz KOAH hastaları için yaşam sonu ve palyatif bakım kavramı yaygınlaşmamış olsa da bu konuda çalışmalara ve bilincin artırılmasına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

B.5. OKSİJEN TEDAVİSİ

Kronik solunum yetmezliği ve istirahat hipoksemisi olan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi günde 15 saat ve üzerinde uygulandığında sağkalımı artırır. Uzun süreli (günde 15 saatten fazla) oksijen tedavisi (USOT) endikasyonları GOLD 2021'de de önceki raporların benzeridir, ancak egzersizle desatüre olan hafif hipoksemik veya nonhipoksemik olan hastalar için bir ekleme yapılmıştır. Stabil KOAH'ta dinlenme ve egzersizle ilişkili arteriyel oksijen desatürasyonu varlığında uzun süreli oksijen tedavisinin ölüme kadar geçen süre veya ilk yatışa kadar ge-

çen süre veya KOAH ile ilgili herhangi bir sonlanım noktasında fayda sağladığı gösterilememiştir. Hafif hipoksemik veya nonhipoksemik olan hastalarda ev oksijen tedavisi günlük yaşamda nefes darlığını azaltsa da birçok çalışmada yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığı ortaya konulmuştur^(74,75).

Uzun süreli oksijen tedavisi verilen hastalar oda havasında veya önerilen düzeyde oksijen kullanırken PaO₂ veya SpO₂ ile 60-90 gün içinde tekrar değerlendirerek halen oksijen kullanma endikasyonunun devamı açısından gözden geçirilmelidir.

Ülkemizde alevlenme sırasında veya eşlik eden hastalıklar sonucunda solunum yetmezliği nedeniyle reçetelenen uzun süreli oksijen tedavisinin bu faktörler ortadan kalktıktan sonra yenden gözden geçirilmesini sağlamak ve gereksiz oksijen kullanımını önlemek açısından evde uzun süreli oksijen tedavisi önerilen hastaların yılda bir kez tedavinin devamı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Uçak yolculuğu kronik solunum yetmezliği olan ve uzun süreli oksijen tedavisi kullanan hastaların birçoğu için güvenlidir ancak uçuş esnasında 50 mmHg (6.7 kPa) PaO₂ düzeyinin sağlanması önerilmektedir. Bu düzey deniz seviyesinde orta/ağır hipoksemisi olan hastalarda nazal kanül ile 3 L/dakika (veya venturi maskesiyle %31) oksijen uygulamasıyla sağlanabilir. Oksijen saturasyonu, dinlenme sırasında > %95 olan ve 6 dakika yürüme testinde > %84 olan hastalar daha ileri bir inceleme-ye gerek kalmadan uçak yolculuğu yapabilirler⁽⁷⁶⁾.

B.6. SOLUNUM DESTEĞİ

KOAH Alevlenmesi

Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NPPV) formunda noninvaziv ventilasyon (NIV) KOAH alevlenmesi ile yatan ve akut solunum yetmezliği olan hastalarda morbidite ve mortalitenin azaltılmasında standart bakım prensibidir.

Stabil KOAH

Kronik solunum yetmezliği üzerine eklenen akut solunum yetmezliği tedavisinde, persistan hiperkapni hastane yatışını takiben evde kronik olarak NPPV kullanım gerekliliğini etkileyebilir. Yeni yayınlanan 13 merkezin katıldığı prospektif bir randomize kontrollü çalışmada, akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatıştan 2-4 hafta sonra persistan hiperkapni (PaCO₂ > 53 mmHg) olan 116 KOAH hastasında evde oksijen ile beraber NIV tedavisinin etkileri sadece oksijen tedavisi ile karşılaştırılmış ve yeniden başvuru ve ölüm süresi değerlendirilmiştir⁽⁷⁷⁾. *Bu bulgular 2017 GOLD'da kronik hiperkapnik KOAH'ta evde NIV kullanımının yaşam süresi ve yeniden başvuru üzerindeki*

etkisi hakkında çelişkili bilgiler olduğu yorumunu NIV kullanımının yararına değişmesini sağlamıştır. Bu konudaki çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizinde NIV kullanımının mortalite ve hastane yatış riskini azalttığı ortaya konulmuştur⁽⁷⁸⁾.

Gündüz hiperkapni olan stabil çok ağır KOAH'lı hastalarda evde NIV önerilebilir. Hem KOAH hem de obstrüktif uyku apnesi olanlarda CPAP önerilmelidir.

B.7. GİRİŞİMSEL TEDAVİLER

CERRAHİ GİRİŞİMLER (AVAC)

Akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC); hiperinflasyonu azaltıp solunum kaslarının mekanik etkinliklerini iyileştirerek daha etkin çalışabilmesini sağlamak için akciğerlerin bir kısmının çıkarıldığı bir cerrahi girişimdir. AVAC elastik geri çekim basıncını arttırarak ekspiratuvar akım hızlarını iyileştirir, dolayısıyla alevlenmeleri azaltır. Üst lob tutulumu olan ağır amfizemli hastaların rehabilitasyon sonrası değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada AVAC ile medikal tedaviye göre sağkalımda uzama olduğu belirtilmiştir. FEV₁ ≤ %20 olan ağır amfizem hastaları ile yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide homojen amfizemi olan veya DLCO ≤ %20 olan hastalarda AVAC medikal tedaviye göre daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur⁽⁷⁹⁾.

BÜLLEKTOMİ

Büllöz amfizemde uygulanan, gaz değişimine katılmayan ve komşu akciğer parankimine baskı yaparak komplikasyonlara yol açan büyük bir bölün uzaklaştırılmasıdır.

AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

Çok ağır KOAH'ı olan seçilmiş uygun hastalarda, akciğer transplantasyonunun sağlık durumu ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiği ancak yaşam süresini uzatmadığı gösterilmiştir. KOAH hastalarında yapılan akciğer transplantasyonlarının %70'i çift akciğer transplantasyonudur. KOAH hastalarında yaşam süresi bilateral akciğer transplantasyonlarında ortalama yedi yıl, tek akciğer transplantasyonlarında ortalama beş yıldır.

Akciğer transplantasyonu için yönlendirme kriterleri⁽⁸⁰⁾:

- Bronkoskopik veya cerrahi volüm azaltıcı yöntemler için uygun olmayan ileri evre KOAH
- BODE indeksi 5-6
- PaCO₂ > 50 mmHg (6.6 kPa) ve/veya PaO₂ < 60 mmHg (8.0 kPa)
- FEV₁ < %25 tahmini değeri

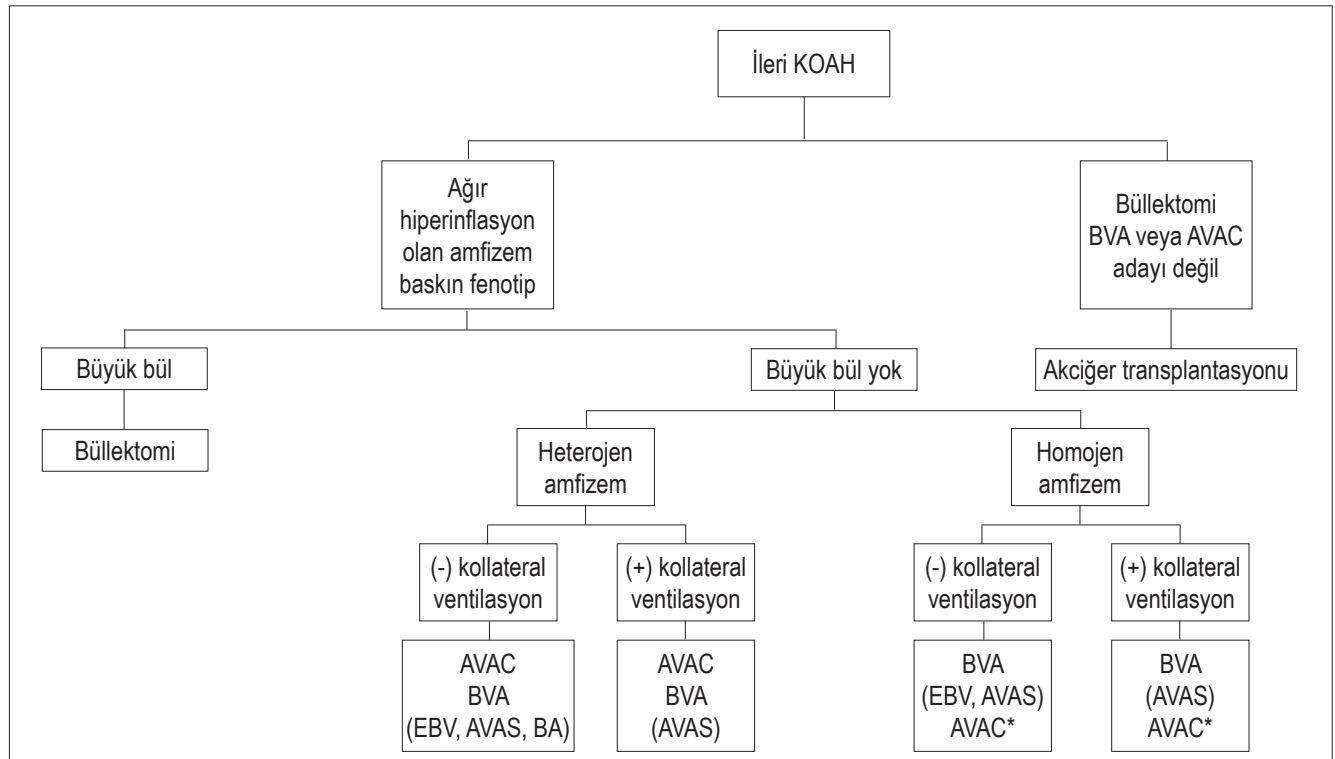
BRONKOSKOPIK GİRİŞİMLER

Büyük birçok merkezli çalışmada, endobronşiyal valf yerleştirilmesinin girişimden altı ay sonra FEV₁ ve 6 dakika yürüme testinde istatistiksel anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak gözlenen iyilik klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Başka bir çalışmada, interlobar kollateral ventilasyon yokluğunda yine altıncı ayda FEV₁ ve 6 dakika yürüme testinde istatistiksel anlamlı artışlar olduğu raporlanmıştır. Homojen amfizemi olan hastalara göre heterojen amfizemi olan hastalarda faydalanım daha fazla izlenirken, pnömotoraks, valvin çıkması veya yer değiştirmesi gözlenen komplikasyonlardır⁽⁸¹⁾. Başka çok merkezli bir prospektif, randomize klinik çalışmada hedef lob tedavisi için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile fissür bütünlüğüne dayalı seçilen hastalarda gruplar arasında bazale göre anlamlı ortalama FEV₁ artışı (0.101 L) gösterilmiştir. Sonuçların 12 ay boyunca kalıcı olduğu saptanmıştır. Endobronşiyal valv grubunda hiperinflasyon ve dispnede de belirgin azalma izlenmiştir. Endobronşiyal valv tedavisi artık klinik olarak uygulanabilir durumdadır ve kollateral ventilasyon olmayan, fissürleri sağlam hastaların tedavisinde birçok ülkede kullanım için onay almıştır⁽⁸²⁾.

Diğer girişimsel yöntemler fissür bütünlüğüne veya kollateral ventilasyonun olmamasına bağlı değildir. Prospektif bir randomize klinik çalışmada termal buhar ablasyonunun altıncı ayda klinik anlamlı ve istatistiksel önemli fonksiyonel iyileşmelere neden olduğu raporlanmıştır. KOAH alevlenmeleri en sık ciddi yan etkidir. Değişikliklerin 6-12 ay devam ettiği belirtilmektedir⁽⁸³⁾.

İki çok merkezli çalışmada nitinol sarmalların homojen ve heterojen amfizemde 6 dakika yürüme testi, akciğer fonksiyonları ve sağlık durumu üzerine etkisi standart bakımla karşılaştırılmış, her iki çalışmada da 6 dakika yürüme testi, FEV₁ ve yaşam kalitesinde artış raporlanmıştır. Ana komplikasyonlar arasında pnömoni, pnömotoraks, hemoptizi ve KOAH alevlenmesi belirtilmiştir. Bu tedavinin klinik ulaşılabilirliği sınırlıdır^(84,85).

Üst lob baskın heterojen amfizemde AVAC veya bronkoskopik volüm azaltıcı yöntemlerden biri uygulanabilir. Bu yöntemlerden sadece buhar ablasyonu lobar değil segmenter olarak da başarılabılır olan tek tedavidir (Şekil 6).



Şekil 6. KOAH'ta cerrahi veya bronkoskopik girişimsel tedaviler⁽¹⁾.

AVAC: Akciğer volüm azaltıcı cerrahi, BVA: Bronşiyal volüm azaltma, EBV: Endobronşiyal valf, AVAS: Akciğer volüm azaltıcı sarmal, BA: Buhar ablasyonu.

* Sadece bazı merkezlerde yapılabilir.

NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ PRENSİPLERİ

Sonuç olarak GOLD 2021 raporunda, nonfarmakolojik tedaviler açısından 2017'de yer alan önerilerin bir kısmı korunmuştur. Ancak bazı yeni öneriler de gündeme gelmiştir:

1. GOLD 2020 ile beraber 2021'de de yeni önerilen KOAH yönetim şemasında hastanın başlangıç değerlendirilmesinin ardından farmakolojik tedavilerin yanında nonfarmakolojik tedaviler özellikle "öz yönetim eğitimi" ön plana çıkmaktadır.
2. GOLD'daki önemli yeniliklerden biri aynı farmakolojik tedavide olduğu gibi nonfarmakolojik tedavide de izlem değerlendirilmesinin yapılmasıdır. Bu değerlendirmede yine "öz yönetim" ve palyatif yaklaşımlar önceki raporlardan farklı olarak göze çarpmaktadır. Bu öneriler 2021'de de korunmuştur. İzlem değerlendirme önerileri aşağıda özetlenmiştir.
3. Girişimsel tedavilerde sarmal teller ve buhar ablasyonu Kanıt B düzeyi olarak değerlendirmeye alınmışsa da bronşiyal volüm azaltıcı uygulamaların yaşam süresi veya diğer uzun dönem sonuçları veya akciğer volüm azaltıcı cerrahi ile karşılaştırılmaları bilinmemektedir. Bu tedavilerin bazılarının tüm ülkelerde klinik bakımda onay almamış olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum 2021'de de geçerliliğini sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) 2021 report. Available from: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>[Access: 25.NOV.2020].
2. Kocabaş A, Atış B, Çöplü L ve ark. Türk Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı koruma, tanı ve tedavi raporu (2014). Turk Thorac J 2014;15:S1-S76.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> Date last accessed: March 6, 2019.
4. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX trial. Respir Res 2019;20:238.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. GOLD 2017 report. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
6. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline symptom score impact on benefits of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler in COPD. Chest 2017;152:1169-78.
7. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:975-81.
8. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. Eur Respir J 2013;42:636-46.
9. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364:1093-103.
10. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. The Lancet Respir Med 2013;1:524-33.
11. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of COPD exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199-209.
12. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34.
13. Wedzicha JA, Calverly PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19-26.
14. Calverly PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. Lancet Respir Med 2018;6:337-44.
15. Lipson DA, Criner GJ, Lomas DA, et al. Single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med 2018;379:592-3.
16. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-LAMA vs. LABA-ICS treatment of COPD in real-world clinical practice. Chest 2019;155:1158-65.
17. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med 2018;6:117-26.
18. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. Lancet Respir Med 2016;4:390-8.
19. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. Lancet Respir Med 2018;6:855-62.
20. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in COPD. The Copenhagen Population Study. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:965-74.
21. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with COPD. J Allergy Clin Immunol 2018;141:2037-47.

22. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018;52:1800427.
23. Misirligil Z, Çimrin A, Günen H, et al. Real life profile of asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients in Turkey. *Tuberk Toraks* 2017;65:169-79.
24. Sen E, Guclu SZ, Kibar I, et al. Adherence to GOLD guideline treatment recommendations among pulmonologists in Turkey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2657-63.
25. Rossi A, Guerriero M, Corrado A, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014;15:77.
26. Rossi A, van der Molen T, Del Olmo R, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1548-56.
27. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
28. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
29. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD. *Chest* 2019;155:758-70.
30. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
31. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV₁ decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest* 2015;148:389-96.
32. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with COPD (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39.
33. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
34. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
35. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe COPD uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
36. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361-8.
37. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-29.
38. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:1023-34.
39. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980;46:23-7.
40. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991;16:199-202.
41. Öztürk BÖ, Alpaydın AÖ, Özalevli S, et al. Self-management training in chronic obstructive lung disease improves quality of life. *Turk Thorac J* 2020;21:266-73.
42. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD011682.
43. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002990.
44. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018;51:1701612.
45. Rose L, Istanbulian L, Carriere L, et al. Program of integrated care for patients with chronic obstructive pulmonary disease and multiple comorbidities (PIC COPD+): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018;51:1701567.
46. Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a hospital-initiated program combining transitional care and long-term self-management support on outcomes of patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1371-80.
47. Gregersen TL, Green A, Frausing E, et al. Do telemedical interventions improve quality of life in patients with COPD? A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:809-22.
48. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, et al. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;48:69-81.
49. Wan ES, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med* 2020;162:105878.
50. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-64.
51. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive pulmonary disease: review of selected guidelines: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36:75-83.
52. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003793.
53. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD005305.
54. Kjaergaard JL, Juhl CB, Lange P, Wilcke JT. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial. *ERJ Open Res* 2020;6:00173-2019.

55. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019;53:1802429.
56. Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, et al. High-flow oxygen therapy during exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia: a multicenter randomized controlled trial. *Phys Ther* 2020;100: 249-59.
57. Candemir I, Ergun P, Kaymaz D, et al. Comparison of unsupervised home-based pulmonary rehabilitation versus supervised hospital outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:1195-203.
58. Nolan CM, Kaliaraju D, Jones SE, et al. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study. *Thorax* 2019;74:996-8.
59. Burge AT, Holland AE, McDonald CF, et al. Home-based pulmonary rehabilitation for COPD using minimal resources: an economic analysis. *Respirology* 2020;25:183-90.
60. Lahham A, McDonald CF, Moore R, et al. The impact of home-based pulmonary rehabilitation on people with mild chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Clin Respir J* 2020;14:335-44.
61. Kurtaiş Aytür Y, Köseoğlu BF, Özyemişçi Taşkıran Ö, et al. Pulmonary rehabilitation principles in SARS-COV-2 infection (COVID-19): a guideline for the acute and subacute rehabilitation. *Turk J Phys Med Rehabil* 2020;66:104-20.
62. Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, et al. Virtual reality rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:117-24.
63. Guell MR, Cejudo P, Ortega F, et al. Benefits of long-term pulmonary rehabilitation maintenance program in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:622-9.
64. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on symptoms of anxiety and depression in copd: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2019;156:80-91.
65. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Center to Advance Palliative Care Hospice and Palliative Nurses Association Last Acts Partnership National Hospice and Palliative Care Organization. national consensus project for quality palliative care: Clinical practice guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004;7:611-27.
66. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1079-92.
67. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, et al. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014;108:609-620.
68. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:831-8.
69. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, et al. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015;70:492-4.
70. von Trott P, Oei SL, Ramsenthaler C. Acupuncture for breathlessness in advanced diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2020;59:327-38.e3.
71. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000998.
72. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015;84:37-50.
73. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
74. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016;375:1617.
75. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, et al. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD006429.
76. Ergun B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev* 2018;27:180030.
77. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:2177-86.
78. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, et al. Association of home noninvasive positive pressure ventilation with clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020;323:455-65.
79. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
80. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (accessed 14 October 2019).
81. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325-35.
82. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1151-64.
83. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12-month results. *Lancet Respir Med* 2016;4:e44-e5.
84. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: The REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:175-84.
85. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2178-89.

5. ALEVLENMELERİN YÖNETİMİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) alevlenmeleri, sağlık durumunu, hastaneye yatış ve yeniden başvuru oranlarını ve ayrıca hastalığın seyri olumsuz etkilediğinden KOAİ yönetiminde önemli olaylardır. Güncel GOLD rehberlerinde, KOAİ alevlenme ayırıcı tanısında KOAİ hastalarında solunum semptomlarında kötüleşmeye neden olabilen pnömoni, pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner emboli, kalple ilişkili durumlara bağlı pulmoner ödem, kardiyak aritmiler (atriyal fibrilasyon/flutter) gibi akut durumlarda hangi ön testlerin yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

GOLD 2021'de KOAİ alevlenme tanımı önceki raporda olduğu gibi "solunum semptomlarında ek tedavi gerektirecek şekilde akut bir kötüleşme" olarak belirtilmiş, KOAİ'taki patogenetik mekanizmalardan enflamasyon, mukus artışı ve hava hapsinin alevlenme sırasındaki dispnenin oluşumundaki önemi üzerinde durulmuştur⁽¹⁾.

Bununla birlikte bu tanımlama olaya dayalı bir tanımlama olup, daha çok ilaç çalışmalarında kullanılmıştır ve gerçek yaşamda standardize edilmesi zordur. Genel olarak farklı ülkelerde ve aynı ülkede bile farklı sağlık kurumlarında uygulanan tedavi yaklaşımı değişebileceğinden hastanın semptom değişikliklerinden bağımsız olarak yalnızca uygulanan tedavi ve olaya dayalı tanım getirilmesi bazı sorunlar doğurabilir. KOAİ alevlenmesi tanımlarında değerlendirmenin hasta tarafından mı yoksa hekim tarafından mı yapılması konusu tartışmalıdır. Hasta tarafından günlük semptom kartlarının tutulması bildirilmeyen alevlenmelerin belirlenebilmesi için daha iyi bir yol olabilir^(2,3).

Alevlenme şiddetinin sınıflandırılması da yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir. Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır⁽¹⁾. Bu alevlenme şiddeti sınıflamasında başlıca sorun, "ek tedavi gereksinimi" farklı sağlık sistemlerinde değişebilir, bu da alevlenme şiddetinin farklı sınıflanmasına neden olabilir. On üç Avrupa ülkesinde farklı hastanelerde

KOAİ alevlenme tanısıyla yatırılan 16.000 KOAİ'lı hastaya rehber önerilerine göre tedavi yaklaşımı değerlendirildiğinde, rehberde yer alan 10 öneriye uyum oranı yalnızca %15'lerde bulunmuştur. "COPD Audit" çalışmasında özellikle antibiyotik kullanımının rehber önerilerine uyumsuzluk gösterdiği saptanmıştır^(3,4). KOAİ alevlenmesinde öncelikle tanının doğrulanması ve etiolojinin belirlenmesi gerekir. Alevlenmeler esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenirler, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de alevlenmeleri başlatabilir ve/veya şiddetini artırabilir. En sık izole edilen virüsün soğuk algınlığının sebebi olan insan rinovirüsü olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir. Farklı etiolojilerle ortaya çıkan alevlenmeler KOAİ alevlenme fenotipinde belirleyici olabilir⁽¹⁾. GOLD 2021'de, hava kirliliğinin alevlenmelerdeki önemine atıfta bulunularak ince taneciklere (PM_{2.5}) kısa süreli maruziyetin akut alevlenmelerle hastaneye yatışlar ve KOAİ mortalitesinde artış ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır⁽¹⁾. KOAİ alevlenmesi olan olguların bir kısmında alevlenmeler sırasında eozinofil sayıları nötrofiller ve diğer enflamatuvar hücrelerle birlikte artmaktadır. Balgamda eozinofilinin olması daha çok viral enfeksiyona duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışıyla birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroidlere daha iyi yanıt verebilecekleri ileri sürülmüştür^(3,5).

KOAİ alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanır, ancak bazı olaylar daha uzun sürebilir. Sekizinci haftada hastaların %20'si alevlenme öncesi durumlarına geri dönmemiş durumdadırlar. KOAİ alevlenmelerinin hastalığın ilerlemesine katkıda buldukları iyi bilinmektedir. Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise hastalığın ilerlemesi daha olasıdır. Alevlenmeler ayrıca zaman içerisinde kümelenebilirler. Bir KOAİ hastası alevlenme geçirdiğinde, başka bir olaya daha çok yakınlık gösterecektir⁽¹⁾. Sık alevlenme riski yüksek

olan hastalar, bütün hastalık ağırlığı ile ilgili gruplarda bulunabilirler. GOLD 2021'de, bireyin alevlenme semptomlarına artmış duyarlılığının kesin nedeni büyük oranda bilinmemekle birlikte, sık alevlenmeli hastalarda nefes darlığı algısının sık olmayan alevlenmeli hastalara göre daha fazla olduğu, bunun da alevlenmelerdeki solunum semptomlarını tetiklemede fizyolojik ve nedensel faktörlere katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en güçlü prediktörü bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenmelerin sayısıdır⁽⁶⁾. Hastaların önemli bir bölümünün alevlenme sıklığının, özellikle kötüleşen FEV₁ ile birlikte değiştiği gösterilmiş olsa da bu hastaların orta derecede stabil bir fenotip oluşturduğu bilinmektedir⁽⁷⁾.

Artmış akut alevlenme ve/veya alevlenme şiddeti riskiyle ilişkili olan diğer faktörler pulmoner arter/aorta kesit yüzey boyutları arasındaki oranda artış (yani oran > 1), toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile amfizem veya hava yolu duvar kalınlıklarında daha büyük bir yüzde bulunması ve kronik bronşitin varlığıdır^(1,3). GOLD 2021'de, immünmodülatör bir role sahip olan D vitamininin alevlenmelerin fizyopatolojisi ile ilişkisi olduğu, diğer bütün kronik hastalıklarda olduğu gibi KOAH'ta sağlıklı bireylere göre D vitamini düzeylerinin düşük bulunduğu, ciddi eksikliği olanlarda yerine koyulması ile alevlenmeler ve hastaneye yatışlarda %50 azalma olduğu, bu nedenle alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan tüm olgularda değerlendirilmesi ve ciddi eksikliği olanların araştırılması (< 10 ng/mL veya < 25 nM) gerekirse yerine koyulması önerilmektedir^(1,8).

KOAH alevlenmesi için hastaneye yatırılmanın ardından uzun dönem prognoz kötüdür ve beş yıllık mortalite hızı yaklaşık %50'dir^(1,9). Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler; ileri yaş, düşük beden kitle indeksi, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalıklar veya akciğer kanseri), KOAH alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ihtiyacı olmasıdır. Akut bir alevlenmeyi takiben, solunum semptomları sıklığı ve ciddiyeti fazla olan hastalar,

kötü yaşam kalitesi olan hastalar, düşük akciğer fonksiyonu olanlar, düşük egzersiz kapasitesi, toraks BT'de düşük akciğer dansitesi veya hava yolu duvar kalınlığı artışı olanlar artmış mortalite riski taşır. Güncel GOLD rehberinde, mortalite riskinin soğuk hava dönemlerinde daha belirgin olduğu, bir Cochrane analizine göre kısa eğitim bileşeni ile KOAH alevlenme aksiyon planının kullanılmasının, hastanede sağlık bakım harcamalarında azalma yaptığı bilgisine yer verilmiştir^(1,10,11).

KOAH ALEVLENMELERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Alevlenmenin ve/veya altında yatan hastalığın şiddetine bağlı olarak bir alevlenme hastaneye yatırılmadan veya yatırılarak tedavi edilebilir. Alevlenmelerin %80'inden daha fazlası bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerden oluşan farmakolojik tedavilerle poliklinik bazında yönetilmektedir. Bir KOAH alevlenmesi sırasında hastaneye yatırılma gereksinimini değerlendirmek için olan endikasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir⁽¹⁾.

Acil servise geldiklerinde, destek oksijen verilmeli ve alevlenmenin hayati tehdit edici olup olmadığı, solunum işinin artıp artmadığı veya bozulmuş gaz değişiminin noninvaziv ventilasyon (NIV) gerektirip gerektirmediği değerlendirilmelidir⁽¹⁾.

Hastaneye yatan hastalarda alevlenme şiddetinin önceki raporda olduğu gibi hastanın klinik belirtilerine göre belirlenmesi önerilmekte ve üç grupta sınıflandırılmaktadır⁽¹⁾.

Solunum yetmezliği yok: Solunum hızı: 20-30 soluk/dakika; yardımcı solunum kasları kullanımı yok; mental durum değişikliği yok; venturi maskesiyle solunan havanın %28-35 oranında (FiO₂) oksijen desteği ile hipoksemide düzelme; PaCO₂'de artış olmaması.

Akut solunum yetmezliği-hayati tehdit edici değil: Solunum hızı: > 30 soluk/dakika; yardımcı solunum kaslarının kullanımı mevcut; mental durum değişikliği yok; venturi maskesiyle solunan havanın %24-35 oranında (FiO₂) oksijen desteği ile hipoksemide düzelme görülmesi; hiperkarbi mevcudiyeti (PaCO₂'nin bazal değere göre artması veya 50-60 mmHg'a yükselmesi).

Tablo 1. Hastaneye yatış için olan değerlendirmede potansiyel endikasyonlar*

- İstirahat dispnesinde ani kötüleşme, yüksek solunum hızı, azalmış oksijen saturasyonu, konfüzyon, uykuya meyilli olma
- Akut solunum yetmezliği
- Yeni fizik bulguların ortaya çıkması (örn. siyanoz, periferik ödem)
- Alevlenmenin başlangıçta uygulanan medikal tedaviye cevap vermemesi
- Ciddi komorbiditelerin bulunması (örn. kalp yetmezliği, yeni oluşan aritmiler vs.)
- Yetersiz ev desteği

* Yerel kaynaklar göz önüne alınmalıdır.

Akut solunum yetmezliği-hayatı tehdit edici: Solunum hızı: > 30 soluk/dakika; yardımcı solunum kaslarının kullanımı mevcut; akut mental durum değişikliği var; venturi maskesiyle hipokse-mide düzelleme yok veya $FiO_2 > \%40$ gerektirmesi; hiperkarbi mevcudiyeti ($PaCO_2$ 'nin bazal değere göre artması veya > 60 mmHg olması ya da asidoz bulunması ($pH \leq 7.25$)).

KOAH alevlenmelerinin farmakolojik tedavisinde en sıklıkla kullanılan üç ilaç sınıfı bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.

Klinik çalışma olmamakla birlikte, alevlenme sırasında uzun etkili bronkodilatörlere (beta2-agonistler veya antikolinerjikler veya kombinasyonları), inhale edilen kortikosteroidlerle birlikte ya da olmaksızın devam edilmeli ya da hastaneden taburcu olmadan önce mümkün olan en kısa zamanda bu ilaçlara başlanmalıdır. İntravenöz metilksantinler (teofilin veya aminofilin) önemli yan etkilerinden dolayı bu hastalarda uygun değildir. GOLD 2021'de, ek olarak bronkodilatör ajanın nebulizasyon şeklinde verilmesi durumunda, oksijenle çalışan nebulizasyon şeklinin $PaCO_2$ 'i artırıcı potansiyel riski nedeniyle hava ile çalışan bronkodilatör nebulizasyonun tercih edilmesi önerilmiştir^(1,12).

Sistemik kortikosteroidlerin alevlenmelerde iyileşme süresini kısaltıp akciğer fonksiyonunu (FEV₁) iyileştirdiği, oksijenasyonu düzelttiği, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azalttığı bilinmektedir. Önceki raporda olduğu gibi, oral ve intravenöz verilme yollarının eşit etkiye sahip olduğu, 40 mg dozda prednizon tedavisinin beş gün süreyle verilmesi önerilmiştir. Bazı hastaların alevlenmelerinin tedavisinde tek başına nebulizasyonla verilen budesonid, oral kortikosteroidlere bir alternatif olabilir. GOLD 2021'de, KOAH alevlenmelerinde gözlemsel bir çalışma sonucuna göre daha uzun süreli oral kortikosteroid verilmesinin pnömoni ve mortalite riskini arttırabileceği bildirilmiştir^(1,13).

Bu uygulamalar arasında seçim yaparken yerel ekonomik maliyetin dikkate alınması uygundur. Ek olarak, üst solunum yolu enfeksiyonu başladığında 10 gün süreyle inhale kortikosteroid (İKS)/uzun etkili beta2-agonist (LABA) kombinasyonu dozunun artırılması özellikle ağır hasta grubunda alevlenmelerde azalmayla birlikte olabilmektedir. Kortikosteroidlerin kısa süreli uygulamaları bile daha sonra pnömoni, sepsis ve ölüm riskinde artma ile ilişkili bulunduğundan belirgin alevlenmesi olan hastalara saklanması gerektiği vurgulanmıştır. Glukokortikoidler daha düşük kan eozinofil seviyeleri olan hastalardaki alevlenmelerde daha az etkindir⁽¹⁾.

KOAH alevlenmesi olan hastada: üç kardinal semptom (dispne-de artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da kardinal semptomların ikisi mevcut olup

bunların birisi balgamın pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotikler verilmesi, antibiyotik tedavisi süresinin 5-7 gün olması önceki raporla benzerdir. GOLD 2021'de ek olarak balgam renginin gözlenerek balgamın beyaz veya açık olmasına göre antibiyotik tedavisinin güvenle ayarlanabileceği, balgamın pürülansının %94.4 duyarlılık ve %52 özgüllükle bakteriyel yükü nedensel faktör olarak tanımlayabileceği belirtilmiştir. Ayaktan hastalarda oral kortikosteroidlere doksisislin eklenmesinin gelecek alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmadığı bildirilmiştir.

Önceki raporda C-reaktif protein (CRP)'in hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edilmiştir, bu nedenle bu durumda kullanılması önerilmemiştir. Ancak GOLD 2021'de Birleşik Krallık ve Hollanda'da yapılan iki çalışma sonucuna göre, birinci basamakta ayaktan KOAH alevlenmelerinde CRP dikkate alındığında, tedavi başarısızlığı olmadan antibiyotik reçete edilmesinde belirgin azalma olduğu vurgulanmış, ancak bu öneriyi genellemeden önce bu bulguların doğrulanması gerektiği belirtilmiştir⁽¹⁴⁾.

CRP düşük olduğunda antibiyotik kullanımının güvenle %77.4'ten %47.7'ye kadar azaldığı bildirilmiştir^(1,15). Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç prokalsitonindir. Bu bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerli olabilir, ancak bu test hem pahalı hem de kolay erişilebilir değildir. Önceki GOLD rehberinde, mevcut klinik çalışmaların meta-analizinde antibiyotik kullanımında prokalsitonin temelli protokollerin, klinik sonuçları etkilemeden (örn. tedavi başarısızlığı, hastanede kalış süresi, mortalite) antibiyotik reçetelenmesinde ve total antibiyotik maruziyetinde anlamlı azalmayla birlikte olduğu bildirilmiş, ancak bu bulgunun titiz bir metodoloji ile yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde KOAH alevlenme ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir çalışmada, prokalsitonin temelli antibiyotik tedavisi ile standart antibiyotik rejimi karşılaştırıldığında, prokalsitonin temelli yaklaşım daha yüksek mortalite oranına sahiptir⁽¹⁶⁾.

GOLD 2021'de KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda yapılan bir meta-analiz sonucunda prokalsitonin temelli yaklaşımın antibiyotik maruziyetinde anlamlı bir azalma oluşturmadığı bildirilmiştir^(1,17).

Ek tedaviler: Hastanın klinik durumuna bağlı olarak, uygun bir sıvı dengesi, klinik olarak endikasyonu olduğunda diüretik kullanımı, antikoagülanlar, komorbiditelerin tedavisi, beslenme, sigaranın bırakılmasının gerekliliği, tromboembolizm için koruyucu önlemler göz önünde bulundurulmalıdır.

KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisi hastane tedavisinin ana bileşenidir. Destek oksijen hastanın hipoksemisini %88-

92 satürasyon hedeflenecek şekilde ayarlanmalıdır. Oksijen başlandığında, kan gazları, CO₂ retansiyonu ve/veya asidozda kötüleşme olmaksızın yeterli oksijenizasyonun temin edildiğinden emin olmak için sık sık kontrol edilmelidir. GOLD 2021'de, gözlemsel çalışmalarla yüksek akım oksijen tedavisi (YAOT)'nin solunum hızı ve çabasında azalma, solunum işinde azalma, gaz değişiminde iyileşme, akciğer volümlerinde, dinamik kompliyans, transpulmoner basınç ve homojenitede iyileşme gibi fizyolojik yararları ortaya konulmuştur. Bu nedenle, akut ve kronik hipoksemik/hiperkapnik KOAH olgularında YAOT'nin etkisini araştıran çok merkezli, randomize iyi planlanmış çalışmalara gerek olduğu, akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda, YAOT'nin, standart oksijen tedavisine veya noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyona bir alternatif olabileceği belirtilmiştir⁽¹⁾.

Önceki raporda olduğu gibi, mutlak kontrendikasyonu olmayan akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında, ventilasyon yöntemi olarak NIV'in, gaz değişimini düzeltten, solunum iş yükünü ve entübasyon gereksinimini azaltan, hastanede yatış süresini kısaltan ve sağkalımı iyileştiren etkileri nedeniyle invaziv ventilasyondan önce tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir. GOLD 2021'de, hastalarda düzelmeye ve en azından dört saat solunum desteği olmadan tolere edebildiklerinde, "weaning" dönemine ihtiyaç duyulmadan NIV tedavisinin doğrudan kesilebileceği belirtilmektedir⁽¹⁾.

Taburcu edilme kriterleri ve takip için öneriler, önceki raporla benzer olup "COPD Audit" verilerine göre belirlenmiştir. Bu

öneriler hasta bakımı konusunda yapılması gereken bazı toplu önerileri (care bundle) içermektedir.

Bir alevlenmeyi takiben, alevlenmeleri önlemek için uygun tedbirlere ve alevlenmeleri azaltan girişimlere hemen başlanmalıdır. Bu girişimler tablo şeklinde belirtilmiş, önceki rapordan farklı olarak D vitamini de eklenmiştir (Tablo 2)⁽¹⁾.

Türk Toraks Derneği (TTD) KOAH Çalışma Grubu, GOLD 2021'de yer alan KOAH alevlenmeleriyle ilgili önerilere genel olarak katılmaktadır. Önceki yıllarda olduğu gibi, KOAH alevlenme tanımının olaya dayalı bir tanımlama olması nedeniyle, gerçek yaşamda bu tanıma dayalı alevlenme yönetiminin standardize edilmesi zordur. Hasta tarafından bildirilmeyen alevlenmelerin belirlenebilmesi için günlük semptom kartlarının tutulması iyi bir yol olabilir.

GOLD 2021, hava kirliliğinin alevlenmelerdeki önemine atıfta bulunarak ince taneciklere (PM_{2.5}) kısa süreli maruziyetin akut alevlenmelerle hastaneye yatışlar ve KOAH mortalitesinde artışla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. TTD KOAH Çalışma Grubu, ülkemizde de hava kirliliğine karşı gerekli önlemlerin alınmasının KOAH'ın oluşturacağı sağlık ve ekonomik yükün azaltılmasında önemli olacağı görüşündedir.

GOLD 2021'de yer alan sağlıklı bireylere göre D vitamini düzeylerinin alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda değerlendirilerek ciddi eksikliği olanlarda yerine koyulması önerisine çalışma grubumuz da katılmaktadır.

Tablo 2. KOAH alevlenmelerini azaltan girişimler

Girişimin Sınıfı	Girişim
Bronkodilatörler	LABA LAMA LABA + LAMA
Kortikosteroid içeren tedaviler	LABA + İKS LABA + LAMA + İKS
Antienflamatuvarlar (steroid olmayan)	Roflumilast
Antienfektifler	Aşılar Uzun dönem makrolidler
Mukoregülatörler	N-asetilsistein Karbosistein
Diğerleri	Sigaranın bırakılması Rehabilitasyon Akciğer volüm azaltılması D vitamini

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LABA: Uzun etkili beta2-agonist, LAMA: Uzun etkili muskarinik agonist, İKS: İn hale kortikosteroid.

GOLD 2021'de, KOAH alevlenmelerinde CRP dikkate alınarak yapılan tedavi yaklaşımlarında, tedavi başarısızlığı olmadan antibiyotik reçete edilmesinde belirgin azalma olduğu vurgulanmış, ancak ileri çalışmaların gerekliliği üzerinde durulmuştur. Prokalsitonin temelli yaklaşım konusunda ise, hastaneye yatan hastalarda yapılan bir meta-analiz sonucuna göre, antibiyotik maruziyetinde anlamlı bir azalma oluşturmadığı bildirilmiştir. Çalışma grubumuzun önerisi, CRP düzeyinin antibiyotik konusunda klinik bulgularla birlikte değerlendirilebileceği, prokalsitonin temelli bir yaklaşımın ise rutin olarak yapılmasının uygun olmayacağı şeklindedir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. Erişim tarihi: 06 Aralık 2020
2. Vijayarathna K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008;133:34-41.
3. Köktürk N, Gürgün A, Şen E, et al. The view of the Turkish Thoracic Society on the report of the GOLD 2017 global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. *Turk Thorac J* 2017;18:57-64.
4. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Hartl S; European COPD Audit team. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax* 2013;68:1169-71.
5. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:48-55.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
7. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013;14:79.
8. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45.
9. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011;37:508-15.
10. Chen J, Yang J, Zhou M, et al. Cold spell and mortality in 31 Chinese capital cities: definitions, vulnerability and implications. *Environ Int* 2019;128:271-8.
11. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD005074.
12. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018;18:157.
13. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016;121:39-47.
14. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J* 2019;53:1802014.
15. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:111-20.
16. Daubin C, Valette X, Thiollere F, et al.; BPCTrea Study Group. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018;44:428-37.
17. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for antibiotic prescription in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: systematic review, meta-analysis, and clinical perspective. *Pulm Ther* 2020;6:201-14.

6. İZLEM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)'nda izlem önemlidir. "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" 2021 raporunda her vizitte yapılması önerilen rutin izlem parametreleri: hastalığın progresyonu, komplikasyonların gelişimi, farmakoterapi, komorbid hastalıklar, cerrahi ya da girişimsel tedavi ihtiyacı ve nonfarmakolojik tedavidir⁽¹⁾.

Hızlı akciğer fonksiyon kaybının belirlenmesi amacıyla en az yılda bir kez spirometri yapılmalıdır⁽¹⁾. Altı dakika yürüme testi ve arter kan gazı prognoza yönelik bilgi verebilir^(2,3). Her vizitte yapılması gereken semptom sorgusunda KOAİ değerlendirme testi objektif bir ölçüt olarak kullanılabilir⁽¹⁾. Önceki kontrolden

bu yana alevlenmelerin sıklığı, ağırlığı, tipi ve olası nedenlerinin belirlenmesi ve alevlenmelerin sınıflanmasında Anthonisen kriterlerinin kullanılması önerilmektedir⁽⁴⁾. Görüntüleme sadece semptomların kötüleşmesi halinde önerilmektedir. İlaçlar, dozları, tedavi uyumu, inhaler tekniği ve yan etkileri sorulmalı ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır⁽¹⁾. Sigara içme durumu sorgulanmalı, sigaranın bırakılması için uygun girişimler yapılmalıdır.

Komorbiditelerin takibi KOAİ'nin takibi kadar önemlidir. Rapor da kalp yetmezliği, aritmiler, iskemik kalp hastalığı, osteoporoz, anksiyete, depresyon ve akciğer kanserinin takibi önerilmektedir⁽¹⁾.

Tablo 1. Nonfarmakolojik tedavide izlem konusunda GOLD 2021'in önerisi

EĞER BAŞLANGIÇ TEDAVİSİNE YANIT YETERLİ İSE	
DEVAM ET VE ÖNER	
<ul style="list-style-type: none">• Pnömonokok, boğmaca aşılı, her yıl influenza (grip) aşısı• Öz yönetim eğitimi• Davranışsal risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (sigara içimi, çevresel maruziyet)	
EMİN OL	
<ul style="list-style-type: none">• Egzersiz programı ve fiziksel aktivitenin idamesi• Yeterli uyku ve sağlıklı diyet	
EĞER BAŞLANGIÇ TEDAVİSİNE YANIT YETERLİ DEĞİL İSE, HEDEF OLARAK PREDOMİNANT TEDAVİ EDİLEBİLİR ÖZELLİĞİ SEÇ	
DİSPNE	ALEVLENME
ÖZ YÖNETİM EĞİTİMİ (yazılı aksiyon planı)	ÖZ YÖNETİM EĞİTİMİ (yazılı aksiyon planı)
<ul style="list-style-type: none">• Nefes ve enerji koruma teknikleri• Stresle baş etme stratejileri	<p>Aşağıdaki durumlar dikkate alınarak kişiye özelleştirilmeli</p> <ul style="list-style-type: none">• Tetikleyen faktörlerden uzak durulması• Semptomların ve kötüleşmesinin izlemi• Alevlenme olduğunda iletişim kurulacak kişinin bilgileri
PULMONER REHABİLİTASYON VE/VEYA PULMONER REHABİLİTASYON SONRASI İDAME EGZERSİZ PROGRAMI	

Tüm ileri KOAİ hasta ve yakınlarında semptom kontrolünü optimize etmek, geleceği planlamak ve bilinçli seçimler sağlamak için yaşam sonu ve palyatif bakım göz önünde bulundurulmalıdır.

KOAH'lı hastaların postoperatif pulmoner komplikasyonlar açısından takibi önerilmektedir⁽⁵⁾. Komplikasyon riskini arttıran başlıca faktör cerrahi bölgenin diyafragma yakınlığıdır, diğer faktörler yaş, sigara, obezite, kötü sağlık durumu ve KOAH'ın ağırlığıdır⁽⁶⁾. Lokal anestezinin genel anestezideye göre daha az riskli olduğu belirtilmekte ve entübasyonun KOAH'lı hastalarda riski arttırabileceği vurgulanmaktadır^(1,7). Ameliyat öncesi semptom artışı varsa tedavi yoğunlaştırılmalıdır⁽¹⁾. Akciğer rezeksiyon cerrahisi sonrasında postoperatif akciğer fonksiyonlarında (FEV₁ veya DLCO < %30-40) ve egzersiz kapasitesinde (pikVO₂ < 10 mL/kg/dakika veya %35) azalma riski vardır. Akut alevlenme varsa operasyonun ertelenmesi önerilmektedir⁽¹⁾.

Nonfarmakolojik tedavide izlem konusunda GOLD 2021'in önerisi Tablo 1'de özetlenmiştir⁽¹⁾.

GOLD 2021'de KOAH'lı hasta izleminde önceki yıllardan farklı bir öneri yapılmamıştır. İzlem konusundaki mevcut öneriler, ülkemiz şartlarında uygulanması mümkün yaklaşımlar gibi görünmektedir. Nonfarmakolojik tedavi yaklaşımlarının uygulanması ve izleminin, en az farmakolojik tedavi kadar gerekli ve etkin olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015;90:206-10.
3. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192: 1373-86.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
5. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:97-113.
6. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-44.
7. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:997-1005.

7. KOAİ'TA KOMORBİDİTELER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)'nda komorbiditeler; hastalıkla ilgili semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini olumsuz etkilemekte, tedaviye uyumu güçleştirmektedir. KOAİ'ta en sık kardiyovasküler, endokrinolojik, psikolojik komorbiditeler ve akciğer kanseri saptanır. KOAİ olgularının en az %50'sinde üç veya daha fazla komorbidite bulunmaktadır. Türkiye'de yapılan 406 KOAİ'lı hastanın değerlendirildiği çalışmada; hipertansiyon %22.0, koroner kalp hastalığı %8.9, diabetes mellitus %7.4, kanser %6.4, kalp yetmezliği %4.9 ve serebrovasküler hastalıklar %2.0 oranında bulunurken; 122 merkez ve 776 yeni tanı KOAİ hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise; %52.8 hastada en az bir ek hastalık izlenmiş; hipertansiyon %21.1, koroner kalp hastalığı %13.6 ve diabetes mellitus %10.1 oranında saptanmıştır^(1,2).

KOAİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

KOAİ'ta iskemik kalp hastalığı prevalansı %16-53 arasında bulunmuştur. İskemik kalp hastalığı riskini arttıran faktörler; ileri yaş, sigara kullanımı, sistemik enflamasyon, endotelial disfonksiyon, akut alevlenmeler sırasında artan enflamasyon olarak tanımlanabilir. Eşlik eden iskemik kalp hastalığı varlığında, akut KOAİ alevlenmeleri sırasında ve sonrasında en az 90 gün boyunca ölüm, miyokardiyal enfarktüs, inme, unstabil anjina ve geçici iskemik atak riski artar. Alevlenmeler sırasında kardiyak troponin düzeyi yüksek olan hastalarda erken ve geç mortalitede artış saptanmıştır. KOAİ'ta iskemik kalp hastalığı tedavisi farklılık göstermez. Tedavi ulusal veya uluslararası rehberlere göre planlanmalıdır⁽³⁻⁷⁾.

Periferik arter hastalığı görülme sıklığı da KOAİ olgularında (KOAİ olmayanlara göre) beş kat daha yüksek olup daha kötü fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesiyle ilişkili saptanmıştır⁽⁸⁾.

KOAİ'ta kalp yetmezliği prevalansı %20-70 arasında bulunmuştur. Kalp yetmezliği KOAİ prognozunu kötüleştiren önemli faktörlerden birisidir. Günümüzde beta-1 blokerlerin kalp yetmezliği

tedavisinde önemli yeri vardır. Beta-1 blokerler kalp yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini uzatır. Kalp yetmezliği saptanan KOAİ olgularında özellikle selektif beta-1 bloker kullanımının güvenli olduğu öne sürülmektedir. Kalp yetmezliği ve KOAİ'in birlikte saptandığı olgularda klasik tedavilerle birlikte noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması hem solunum yetmezliği hem de akut pulmoner ödem tedavisinde iyi yönde sonuç alınmasına katkı sağlamaktadır⁽⁹⁻¹³⁾.

KOAİ olgularında hipertansiyona sık rastlanır. Yaşlanmanın hızlanması, bağ dokusu kaybı ve "arterial stiffness" artışının hipertansiyonun ortaya çıkmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. KOAİ olgularında hipertansiyon tedavisinde değişiklik yapılmaz. Tedavi rehberlere uygun olarak düzenlenmelidir^(3,14,15).

KOAİ'ta atriyal fibrilasyon en sık görülen aritmidir. Prevalansı %23.3 olarak bulunmuştur ve hipoksemi, asidoz ve birinci saniiyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) kaybı ile ilişkilidir. KOAİ tedavisinde kullanılan bronkodilatörler potansiyel olarak aritmeye neden olan ilaçlardır. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre uzun etkili beta2-agonist, uzun etkili antikolinerjik ve inhaler steroidlerin aritmi açısından daha güvenli olduğu öne sürülmektedir. Kısa etkili beta2-agonist ve teofilin aritmi açısından en fazla dikkat edilmesi gereken ilaçlardır^(3,14,16-18).

KOAİ VE GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ

Yapılan çalışmalarda KOAİ olgularında gastroözefageal reflü (GÖR) prevalansı %8-30 arasında değişmekte ve KOAİ alevlenmeleri için önemli bir risk oluşturmaktadır. İleri yaş, kadın cinsiyet ve inhaler antimuskarinik haricinde KOAİ tedavisinde kullanılan beta2-agonist bronkodilatörler ile teofilin ve benzeri farmakolojik ajanlar GÖR riskini arttıran faktörlerdir. KOAİ varlığında GÖR tedavisinde değişiklik söz konusu değildir. Hatta asit süpresyon tedavisinin daha agresif yapılması önerilmektedir. Ancak asit süpresyonunun alevlenmeleri azalttığına dair yeterli kanıt yoktur⁽¹⁹⁻²³⁾.

KOAH'TA ANKSİYETE VE DEPRESYON

KOAH'ta anksiyete ve depresyon çok sık görülen komorbiditelerdir. Anksiyete prevalansı %6-74, depresyon prevalansı ise %8-80 arasında değişmektedir. KOAH'ta anksiyete ve depresyon prevalansının diğer kronik hastalıklara göre daha yüksek olmasında; başkalarına bağımlı olma duygusu, fiziksel yetersizlik, efor kapasitesinde azalma, kronik enflamasyon, sigara kullanımının beyin fonksiyonlarına etkisi, egzersiz kapasitesinde azalma gibi faktörlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca dinamik hiperinflasyon ve hiperventilasyonun da etkisinin önemli olduğu ileri sürülmektedir. KOAH'ta anksiyete ve depresyon varlığı; yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde azalma, hastaneye yatma, alevlenme sıklığı ve mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur. KOAH varlığı anksiyete ve depresyon tedavisinde değişiklik yapılmasını gerektirmez. Anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepressanlar, benzodiazepinler ve mirtazapin solunum merkezini inhibe ettiğinden karbondioksit retansiyonu olan orta ve ağır KOAH olgularında dikkatli kullanılmalıdır^(3,14,19,24,25).

KOAH VE UYKU BOZUKLUKLARI

KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu birlikteliği mortalite artışına neden olur. "Sleep Heart Health" çalışmasında 40 yaş üstü KOAH olgularında obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı %14 olarak bulunmuştur. Mortalitedeki artış; alevlenme sayısı, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komorbiditelerdeki artış ile ilgilidir. KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu birlikteliğinde rutin tedavide değişiklik söz konusu değildir. Ancak bu hastalara oksijen tedavisi önerildiğinde CO₂ retansiyonu açısından yakın takip gerekebilir^(3,14,19,26).

Ülkemizde yapılan ve 970 obstrüktif uyku apne sendromu tanılı olgunun değerlendirildiği çalışmada, %7.6 olguda KOAH saptanmıştır. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında apne-hipopne indeksi ve oksijen desatürasyon indeksi kriterlerinde belirgin bir fark izlenmezken, minimum oksijen düzeyi, KOAH eşlik eden obstrüktif uyku apne sendromlu olgularda daha düşük bulunmuştur⁽²⁷⁾.

KOAH VE AKCİĞER KANSERİ

KOAH'ta akciğer kanseri prevalansı %9 olarak bulunmuştur. Akciğer kanseri olan olgularda ise KOAH prevalansı daha yüksektir. Tütün maruziyetinin yanında genetik yatkınlık, DNA metilasyonundaki epigenetik değişiklikler, lokal pulmoner kronik enflamasyon ve KOAH'ta bulunan anormal akciğer onarım mekanizmalarının da akciğer kanseri gelişimine en önemli potansiyel katkılar olduğu düşünülmektedir⁽²⁸⁻³²⁾.

Tablo 1. Akciğer kanseri gelişimi için risk faktörleri

- Yaş > 55
- > 30 paket-yıl sigara kullanım öyküsü
- Toraks bilgisayarlı tomografide amfizem varlığı
- Hava akımı kısıtlılığının varlığı FEV₁/FVC < 0.70
- Beden kitle indeksi < 25 kg/m²
- Ailede akciğer kanseri öyküsü

KOAH, akciğer kanseri için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiş, orta veya şiddetli obstrüktif akciğer hastalığının varlığı, daha yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Akciğer kanseri ile amfizem derecesi arasındaki ilişki, akciğer kanseri ile hava akımı obstrüksiyon derecesi arasında var olandan daha güçlüdür ve en büyük risk bilgisayarlı tomografi ile teşhis edilen amfizem ve spirometri ile belirlenen hava akımı obstrüksiyonu kombinasyonu olan kişilerde gözlenmektedir⁽³³⁻³⁵⁾.

Akciğer kanserinin erken tanısı ve kansere bağlı ölüm oranlarının azaltılması için düşük doz tomografi ile tarama yöntemi KOAH'lı hastaların büyük kısmını kapsar. Ayrıca amfizem saptanan hastaların da tarama kapsamına alınmasının gerekli olduğu öne sürülmektedir (Tablo 1). KOAH varlığı akciğer kanseri tedavisinde değişikliğe yol açmaz. Ancak ileri evre KOAH olgularında akciğer fonksiyonlarında kayıp cerrahi girişimlerde ve radyoterapide kısıtlamaya neden olabilir⁽³⁶⁻³⁹⁾.

KOAH VE OSTEOPOROZ

KOAH'ta osteoporoz prevalansı %4-59 arasında değişmektedir. KOAH'ta osteoporoz riskini arttıran faktörler yaş, oral veya inhaler steroid kullanımı, enflamasyon, vitamin eksikliği, anemi, sigara kullanımı ve hipogonadizmdir. Osteoporoz; amfizem, beden kitle indeksi ve "yağsız" beden kitle indeksinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Osteoporozu olan olgularda alevlenme sırasında mümkün ise oral steroidlerden kaçınılmalıdır. KOAH hastalarında uzun süre inhaler steroid kullanımının kemik kırıkları ile ilişkili olabileceği saptanmasına rağmen rehberlerde inhaler steroidlerin kullanımının devam edebileceği belirtilmektedir. KOAH olgularında osteoporoz tedavisinde değişiklik yoktur. Ulusal ve uluslararası rehberlere göre tedavi önerilmelidir^(3,14,19,40-43).

KOAH'TA METABOLİK SENDROM VE DİABETES MELLİTUS

KOAH olgularında metabolik sendrom prevalansı %30, diabetes mellitus prevalansı ise %10-19 arasında bulunmuştur. Diabetes mellitus KOAH'ta prognozu kötü yönde etkiler. KOAH'ta

kronik ve sistemik enflamasyonun varlığının diabetes mellitusun ortaya çıkmasında önemli olduğu düşünülmektedir. İleri yaş, sigara kullanımı, düşük doğum ağırlığı gibi risk faktörleri hem KOAH hem de diabetes mellitus için ortak risk faktörleridir. Diabetes mellitusta oluşan pulmoner mikroanjyopatinin difüzyon bozukluğuna neden olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca diabetes mellitus olgularında frenik siniri etkileyen nöropati, diyafragma disfonksiyonuna neden olarak KOAH olgularında efor kapasitesinde daha fazla bozulmaya yol açar. Diabetes mellitusun alevlenme riskini artırarak KOAH mortalite ve morbiditesinde artışa yol açtığı saptanmıştır. Özellikle KOAH alevlenmelerinin tedavisinde kullanılan oral steroidler diabetes mellitus riskini artırır. Bazı çalışmalarda oral steroid kullanan KOAH olgularının %11'inde diabetes mellitus geliştiği saptanmıştır. Bunlara ilaveten KOAH tedavisinde kullanılan yüksek doz inhaler steroidlerin de diabetes mellitus riskini arttırdığı ve glukoz kontrolünü zorlaştırdığı belirtilmektedir. KOAH'lı hastalarda metabolik sendrom ve diabetes mellitus tedavisi farklılık göstermez^(3,14,19,44,45).

KOAH'TA KOGNİTİF BOZUKLUKLAR

Kognitif bozukluklar KOAH'lı hastalarda yaygındır. Erken yaşta gelişen KOAH'ta kognitif bozukluk gelişme riski daha yüksek bulunmuş ve KOAH'ın demans gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Kognitif bozukluklar tüm KOAH gruplarında benzer oranlarda saptanmış ve stabil KOAH'lı hastalarda düşük satürasyon düzeyi, düşük egzersiz kapasitesi ve daha yüksek C-reaktif protein seviyelerinin kognitif bozukluk gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur. Kognitif bozuklukların KOAH ile bir arada bulunması, hastalığa özgü yaşam kalitesinde azalma; günlük yaşam aktivitelerinde yardım ihtiyacında, yetersiz inhaler kullanımında ve hastaneye yatış oranlarında artış, akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatışlarda hastanede kalış süresinde uzama ile ilişkilendirilmiştir⁽⁴⁹⁻⁵³⁾.

Türk Toraks Derneği (TTD) KOAH Çalışma Grubu'nun düzenlediği; altı farklı il ve 13 farklı merkezde yürütülen KOAH atak nedeniyle yatan 434 olgunun değerlendirildiği çalışmada ise; olguların %82'sinde en az bir komorbidite saptanmış olup, komorbidite varlığının yatış süresini uzattığı (p= 0.016) bulunmuştur. En sık saptanan komorbiditeler; %54.1 hipertansiyon, %32.9 koroner arter hastalığı ve %28.1 ile diabetes mellitustur⁽⁵⁴⁾.

KOAH'ta komorbiditelerin öneminin anlaşılması ile birlikte bu konu rehber ve uzlaşi raporlarında yer almaya başlamıştır. Kardiyovasküler hastalıklar, iskelet kas disfonksiyonu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, anksiyete ve akciğer kanseri sık görülen komorbiditelerdir. Komorbiditeler; hafif, orta ve ağır hava akımı kısıtlanmasında ortaya çıkabilir, hastalıktan bağım-

sız olarak hastaneye yatışları ve mortaliteyi etkileyebilir, spesifik tedavi gerektirebilir. B grubu hastaların KOAH'tan ziyade komorbiditeler nedeniyle kaybedildikleri bilinmektedir. Alevlenme semptomları bazen komorbiditeler nedeniyle olabilmekte ve gerçek alevlenme ile karışabilmektedir. Alevlenmelerde ölüm nedeni komorbiditelere bağlı olabilmekte ve KOAH tedavisi komorbiditelerden etkilenebilmektedir. KOAH'ta hastane yatışları, ekonomik yük ve ölüm FEV₁'den ziyade komorbidite türü ve sayısı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle TTD KOAH Çalışma Grubu, GOLD 2021 raporu ile paralel olarak KOAH'ta komorbiditelerin her olguda ayrıntılı olarak değerlendirilmesini ve uygun şekilde tedavi edilmesini önermektedir.

KAYNAKLAR

1. Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD. *Tuberk Toraks* 2004;52:52-5.
2. Suerdem M, Gunen H, Akyildiz L, et al. Demographic, clinical and management characteristics of newly diagnosed COPD patients in Turkey: a real-life study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:261-7.
3. Dursunoğlu N, Köktürk N, Baha A, et al. Turkish Thoracic Society-COPD Comorbidity Group. Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* 2016;64:292-301.
4. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A posthoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51-7.
5. Wang M, Lin EP, Huang LC, et al. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation. *Chest* 2020;158:973-85.
6. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac troponin I and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1126-37.
7. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;66:775-81.
8. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and systemic consequences-comorbidities network study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:189-97.
9. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013;162:237-51.
10. Matamis D, Tsagourias M, Papatheanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014;29:315.e7-14.

11. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016;4:138-48.
12. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019;381:2304-14.
13. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016;16:97.
14. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:95-109.
15. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. Beta-blocker therapy and clinical outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. An observational substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:608-14.
16. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-6.
17. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
18. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
19. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:871-88.
20. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:647-62.
21. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1453-7.
22. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016;21:883-90.
23. Benson VS, Mullerova H, Vestbo J, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015;109:1147-54.
24. Cafarella PA, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology* 2012;17:627-38.
25. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e60532.
26. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
27. Saraç S, Afşar GÇ. Evaluation of the sleep quality and the risk of obstructive sleep apnea in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2017;4:43-7.
28. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
29. Divo M, Cote C, de Torres J, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-61.
30. Caramori G, Casolari P, Cavallese GN, et al. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:1030-44.
31. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2012;9:74-9.
32. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:233-45.
33. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States data from the First National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-80.
34. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007;132:1932-8.
35. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, et al. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011;6:1200-5.
36. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
37. Sanchez-Salcedo P, Wilson DO, JP de-Torres JP, et al. Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:924-31.
38. Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM, et al. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *Chest* 2014;145:1006-15.
39. Lin H, Lu Y, Lin L, et al. Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer? A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14837.
40. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:209-18.
41. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:885-90.

42. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651-7.
43. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93.
44. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, et al. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2003;50:663-7.
45. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2016;13:399-406.
46. van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, Schols A. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:1061-74.
47. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:549-55.
48. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:403-8.
49. Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2018;15:91-102.
50. von Siemens SM, Perneczky R, Vogelmeier CF, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019;20:257.
51. Baird C, Lovell J, Johnson M, et al. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Med* 2017;129:130-9.
52. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1839-46.
53. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013;144:119-27.
54. Köktürk N, Baha A, Yapar D ve ark. Zor yönetilen KOAH alevlenmede risk faktörleri. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Türk Toraks Derneği 23. Yıllık Kongresi, 2020, Sözlü Sunu.

8. KOAH VE COVID-19, UZAKTAN İZLEM

Koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) pandemisi, yüz yüze konsültasyonlarda azalma, spirometri uygulanmasında güçlük ve geleneksel pulmoner rehabilitasyon ve ev bakımı programlarında kısıtlılıklar nedeniyle KOAH tanısını ve rutin yönetimini zorlaştırmıştır. Aynı zamanda, hastalar ilaç temininde de birtakım sorunlar yaşamışlardır⁽¹⁻³⁾.

SARS-CoV-2 ile Enfeksiyon Riski

Viral tutunma sırasında, virüsün "spike" proteini konak hücrelere anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) ile bağlanmakta ve viral giriş transmembran proteaz serin-2 (TMPRSS2) ile de kolaylaştırılmaktadır⁽³⁾. ACE2 mRNA ekspresyonu KOAH'ta artar ve inhale kortikosteroid (İKS) kullanımı ile değişebilir⁽⁴⁻⁶⁾.

COVID-19 ile yatırılan hastalarda yapılan birçok çalışmada, KOAH sıklığı genel toplum prevalansından daha düşük oranda gözlenmiştir^(7,8); ancak örneklem genelde küçüktür ve komorbidite kayıtlarında eksiklikler vardır. Çok sayıda hasta içeren ve komorbiditelerin kapsamlı olarak araştırıldığı bir çalışmada yatan hastalarda KOAH prevalansı yüksek (%19) bulunmuştur⁽⁹⁾. Bir başka birinci basamak kohort çalışmasında 8.28 milyon hasta değerlendirilmiş ve KOAH hastane yatışları için bağımsız bir risk faktörü (Hazard Ratio 1.55 (%95 güven aralığı 1.46-1.64) olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Türkiye'de yapılan tek merkezli çalışmalarda KOAH prevalansı %3-6 arasında bildirilmiştir⁽¹¹⁻¹³⁾.

KOAH varlığı bazı çalışmalarda ağır hastalık ve ölüm riskini bağımsız olarak artırırken, bazılarında böyle bir ilişki gözlenmemiştir^(9,14-16). Pandemi döneminde KOAH hastalarında hastane yatışları azalmıştır^(17,18).

Özetle, mevcut kanıtlara göre KOAH hastaları, SARS-CoV-2 ile enfekte olma açısından artmış riske sahip gibi görünmemekle beraber bu durum koruyucu stratejilerin bir yansıması olabilir. KOAH hastalarında COVID-19 için hastaneye yatış riski artmıştır ve ağır hastalık ve ölüm riskinde de artış olabilir.

TETKİKLER

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Testi

Solunumsal semptomlar, ateş veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunu düşündüren diğer semptomlarla başvuran KOAH hastalarında semptomlar hafif bile olsa enfeksiyon açısından test yapılmalıdır. Bilinen COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerle temas durumunda, KOAH hastaları sağlık bakımı sağlayıcıları ile irtibata geçmelidir.

SARS-CoV-2 saptanması diğer solunumsal patojenlerle koenfeksiyon riskini ekarte etmez⁽¹⁹⁾. Mevsim ve klinik tabloya göre diğer solunumsal patojenler açısından da test yapılması önerilmektedir.

Bazı hastalarda uzun süreli virüs taşımanın sonucu reaktivasyon olabilir veya reenfeksiyon gelişebilir ve bu durum komorbiditeler veya immün yanıtı değiştiren ilaçlarla ortaya çıkabilir⁽²⁰⁾.

KOAH hastalarında akciğer mikrobiyomu sağlıklı kişilerden daha farklıdır⁽²¹⁾. Akciğer mikrobiyomu viral enfeksiyonlara verilen immün yanıtları modifiye edilebilir, ancak şimdiye kadar yapılan insan ve hayvan çalışmalarında akciğer mikrobiyomunun COVID-19 modifikasyonunda rolü veya KOAH hastalarındaki etkilerine dair bir kanıt bulunamamıştır⁽²²⁾.

Spirometre ve Solunum Fonksiyon Testleri

Test sırasında öksürük ve damlacık oluşumu nedeniyle solunum fonksiyon testleri SARS-CoV-2 bulaşına yol açabilir. Spirometri, toplumda COVID-19 prevalansının yüksek olduğu dönemlerde, yalnızca KOAH tanısı için acil ve mecburi ise ve/veya girişimsel işlemler veya cerrahi değerlendirme için gerekli ise yapılmalıdır. "American Thoracic Society (ATS)" ve "European Respiratory Society (ERS)" test ve alınması gereken önlemleri ortaya koymuşlardır⁽²³⁾. Spirometre yapılamadığı durumlarda, evde tepe ekspiratuvar akım (PEF) ölçümü, geçerliliği olan bir anketle birleştirilerek KOAH tanısını destekleyebilir veya ekarte edilebilir⁽²⁴⁾. Ancak PEF, spirometri sonuçları ile uyumlu değil-

dir, özgülüğü düşüktür ve obstrüktif ve restriktif akciğer fonksiyon bozukluklarını ayırt edemez⁽²⁵⁾. Hava akımı kısıtlanması olan hastalara kişisel portabl elektronik spirometreler verilerek, kullanımı tarif edilerek videokonferans teknolojisiyle evlerinde kullanımları gözlenebilir⁽²⁶⁾.

Bronkoskopi

COVID-19 enfeksiyon durumu bilinmeyen ve acil bronkoskopi gereken hastalara pozitif gibi yaklaşılmalıdır⁽²⁷⁾.

Radyoloji

Akciğer grafisi hafif ve erken COVID-19'da duyarlı değildir ve asemptomatik bireylerde tarama testi olarak rutin olarak kullanımı önerilmez⁽²⁸⁾. Orta ve ağır dereceli COVID-19 semptomu olan ve solunumsal durumu bozulan KOAH hastalarında akciğer grafisi endikedir⁽²⁹⁾.

COVID-19'u olan KOAH hastalarında bilgisayarlı tomografi (BT)'de buzlu cam opasiteleri, lokal yamalı gölgelenmeler ve interstisyel anormallikler KOAH olmayanlara göre sıktır⁽³⁰⁾. COVID-19 hastalarında derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişiminin arttığı bildirildiğinden pulmoner emboliden şüpheleniyorsa BT anjiyografi yapılmalıdır⁽³¹⁾.

KOAH HASTALARI İÇİN KORUYUCU STRATEJİLER

KOAH hastaları temel enfeksiyon kontrol önlemlerini takip etmelidir. Sosyal mesafe, el yıkama, maske veya yüz koruyucu enfeksiyon yayılma riskini azaltabilir⁽³²⁾.

Sıkı oturan N95 maskeler ek olarak inspiratuvar bir direnç oluşturabilir. Solunum sayısı, periferik oksijen satürasyonu ve ekshale CO2 düzeyleri N95 maske takan KOAH hastalarında altı dakika yürüyüş sonrası on dakikalık dinlenme sürecinde olumsuz etkilenmektedir⁽³³⁾; ancak cerrahi maskeler ağır hava akımı sınırlanması olan hastalarda bile ventilasyonu etkiliyor gibi görünmemektedir⁽³⁴⁾.

Uçak yolculuğu planlanan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) için normal kurallara uyulmalıdır, çok mecburiyet yoksa hava yolculuğundan kaçınılmalıdır⁽³⁵⁾. Oksijen desteği üzerine cerrahi maske takılarak nazal kanülle uygulanmalıdır.

Eğer KOAH hastaları evde kalacaksa ve tam kapanma olursa aktif olmaları ve egzersiz yapmaları için tavsiyelerde bulunulmalıdır. Besin, ilaç, oksijen gereksinimleri için ve destekleyici sağlık hizmetleri için plan yapılmalıdır. Düşük orta gelirli ülkelerde yüksek riskli hastalar için ayrı bir oda ayırlanması veya bu kişilerin gelirin veya desteğine ihtiyaç duyulabilmesi karantinanın başlıca zorluklarıdır⁽³⁶⁾.

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN

KOAH GÜNLÜK SEMPTOMLARINDAN AYIRICI TANISI

Öksürük ve nefes darlığı COVID-19 hastalarının %60'ında bulunabilir ancak COVID-19 ile birliktelik varsa genellikle ateş (>

%60 hastada), halsizlik, konfüzyon, ishal, bulantı, kusma, kas ağrıları, anozmi ve baş ağrısı da eşlik eder⁽⁹⁾.

Zaten azalmış akciğer kapasitesi olan hastalarda hafif semptomların prodromunun algılanmaması erken tanıyı geciktirir. Alevlenme tanımlayan ve COVID-19'dan şüphelenilen KOAH hastalarının çok azında test yapıldığı bazı ön çalışma raporlarında belirtilmektedir⁽³⁷⁾. Alevlenme semptomları ile başvuran KOAH hastalarında özellikle de ateş, bozulmuş tat ve koku duyusu veya gastrointestinal semptomlar varsa COVID-19'dan kuvvetle şüphelenilmelidir (Şekil 1).

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA FARMAKOLOJİK TEDAVİNİN DEVAMI

COVID-19 pandemisi esnasında KOAH'ta korunma ve tedavide inhale ve sistemik kortikosteroidlerin kullanımı tartışmalıdır. İnhale kortikosteroidlerin (İKS) alevlenme öyküsü olan KOAH hastalarında KOAH alevlenmelerine karşı koruyucu etkisi vardır. Ancak, İKS kullanımı artmış pnömoni riski ile ilişkilidir, bu nedenle İKS ile immünsüpresyonunu bazı kişilerde enfeksiyona duyarlılığı arttıracığı endişesi mevcuttur.

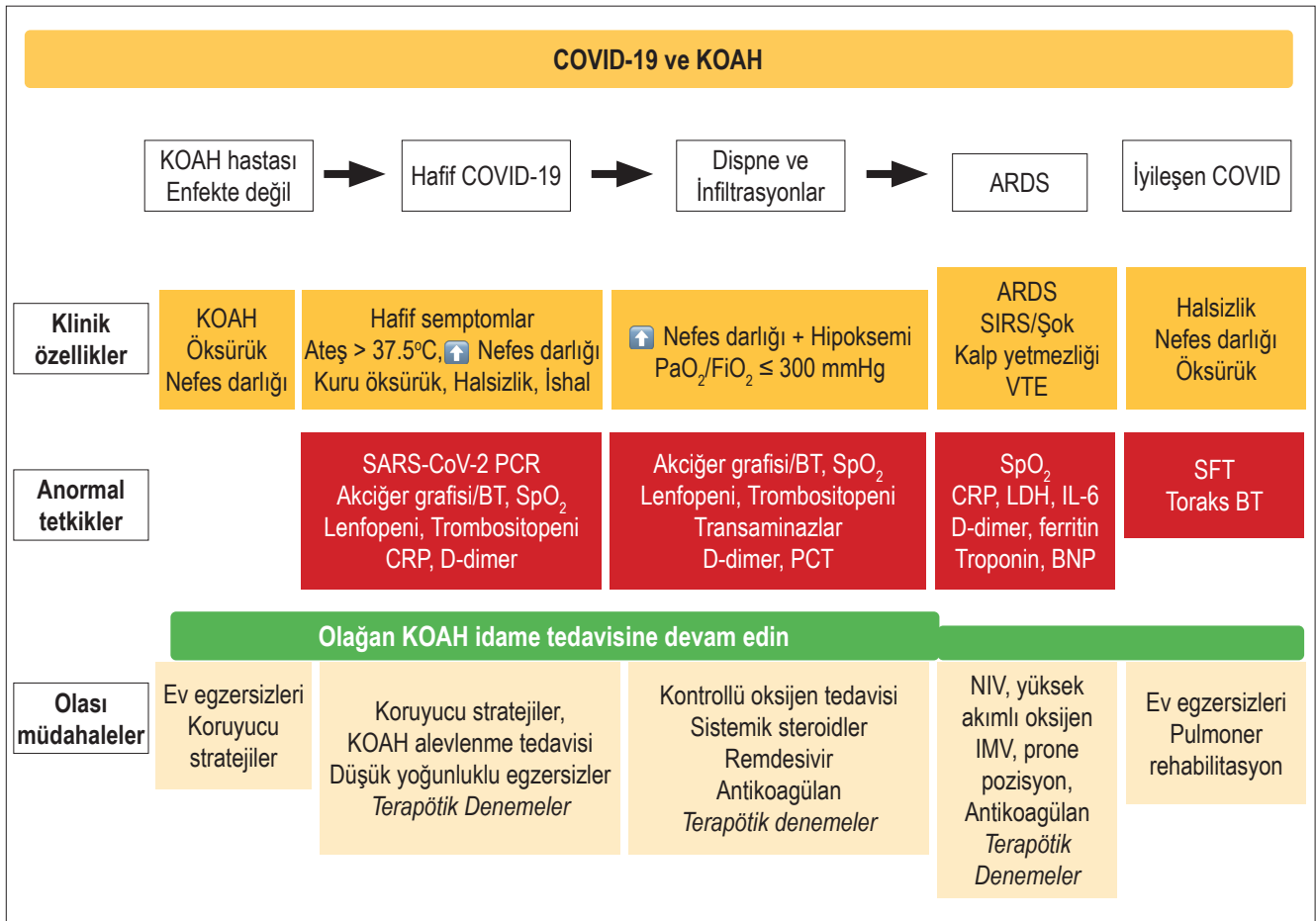
İKS'nin COVID-19'a karşı potansiyel koruyucu etkilerini gösteren laboratuvar deneylerine karşın klinik çalışmalarla bu durumun geçerliliği gösterilememiştir⁽³⁸⁾. Yeni yapılan bir çalışmada KOAH'ta İKS kullanımının koruyucu olmadığı tam tersine COVID-19 gelişme riski olasılığını arttırdığı belirtilmiştir, ancak sonuçlar İKS kullanım endikasyonları nedeniyle yoruma açıktır^(39,40). İdame KOAH tedavisinde COVID-19 gelişme riskini azaltmak veya farmakolojik tedavinin COVID-19 gelişimini arttıracığı yönündeki kaygılar nedeniyle değişikliğe gitmek açısından kesin bir bilgi yoktur.

Benzer şekilde uzun etkili bronkodilatörlerin (LAMA veya LABA), roflumilast ve makrolidlerin KOAH'lı hastalarda klinik sonuçları ve/veya SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski konusunda veri yoktur, bu nedenle kanıt ortaya çıkmadıkça bu hastalar KOAH için gerekli ilaçlarına devam etmelidirler.

Nebülizer Kullanımı

Aerosol tedavisi damlacık oluşumunu ve hastalık bulaşma riskini artırır. SARS-CoV-2'nin aerosollerin içinde üç saate kadar canlı yaşayabildiği gösterilmiştir ve COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılmış ve nebülizer tedavi alan hastalardan sağlık çalışanlarına bulaş bildirilmiştir^(41,42). Mümkün olan durumlarda nebülizer yerine ölçülü doz inhaleler (ÖDİ), kuru toz inhaleler (KTİ) ve yumuşak buhar inhaleler (SMİ) kullanılmalıdır. Hastaların evlerinde nebülizer tedavinin diğer insanlara enfeksiyon yayma riskini en aza indirmek için, kimsenin olmadığı ortamlarda, açık pencerenin veya havalandırmanın iyi olduğu alanlarda kullanılmalıdır⁽⁴³⁾.

Ventilatör desteği gerektiren kritik COVID-19 hastalarında nebülizer kullanımına ihtiyaç olabilir. Bu durumda devrenin bütün-



Şekil 1. KOAH ve COVID-19 birlikteliği⁽⁴¹⁾.

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, BNP: B-tipi natriüretik peptid, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-19, CRP: C-reaktif protein, BT: Bilgisayarlı tomografi, IL-6: İnterlökin-6, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LDH: Laktat dehidrojenaz, NIV: Noninvaziv ventilasyon, PCT: Prokalsitonin, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu-2, SIRS: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, SFT: Solunum fonksiyon testleri, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, PR: Pulmoner rehabilitasyon, SpO₂: Periferik oksijen satürasyonu, VTE: Venöz tromboembolizm.

lüğüne dikkat edilmelidir. Ventile edilen hastalarda ağa bağlı bir nebülizer kullanımı ilaç uygulaması sırasında devrenin açılmasını engelleyerek ilacın eklenebilmesini sağlar.

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

KOAH'lı hastalar nonfarmakolojik tedavilerine devam etmeli, sosyal mesafe koruma stratejileri kapsamında zorlayıcı olsa da yıllık influenza aşılarını yaptırmalıdır. COVID-19 nedeniyle palyatif girişimlerde bir değişiklik yapılmamalıdır.

Pandemi süresince, pulmoner rehabilitasyon SARS-CoV-2 yayılımını engellemek için durdurulmuştur. Olgu sayıları fazla olduğundan, merkez temelli programlar uygun değildir. Hastalar, evde aktif kalmaları için cesaretlendirilmeli ve ev temelli pulmoner rehabilitasyon programlarının uygulanması için desteklenmelidir. Programlar yeniden başlarsa, enfeksiyon kontrol prensipleri uygulanmalıdır⁽⁴⁴⁾.

Web temelli ya da akıllı telefon uygulamaları gibi teknoloji temelli çözümler, pandemi sırasında ev rehabilitasyonunu desteklemek için uygundur⁽⁴⁵⁾.

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA KOAH'LI OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

SARS-CoV-2'nin yayılmasını engellemek için sağlık sistemleri yüz yüze ziyaretleri azaltmış ve çevrim içi, telefon ve video bağlantıları ile uzaktan konsültasyon ve eğitimleri önermiştir. KOAH'lı hastaların değerlendirilmeleri uzaktan yapılmalıdır⁽⁴⁴⁾.

KOAH'LI HASTALARDA COVID-19 TEDAVİSİ

Ağır COVID-19'lu hastalar için sistemik steroidler ve antiviral ilaç remdesevir dahil, bazı çalışmalar olumlu sonuçlar bildirmiştir⁽⁴⁶⁾. Bu çalışmalarda, KOAH'lı hastaların alt grup analizleri bildirilmemiştir. Alt grup analizlerinin olmadığı bu durumda; diğer COVID-19 hastaları gibi KOAH'lı COVID-19 hastalarının da

aynı şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir (Şekil 1). Solunum yetmezliğinde yüksek akım oksijen ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Önemli bir bilgi olarak, inhale tedaviler ile remdesevir arasında bilinen ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Ayrıca, COVID-19 çalışmalarına KOAH'lı hastaların alınması ve böylece KOAH'lı hastalarda alt grup analizlerinin yapılabilmesi önerilmektedir. COVID-19 sonrası uygun izlemin sağlanması ve rehabilitasyon planlanması önemlidir.

KOAH ALEVLENMELERİ

COVID-19 enfeksiyonu, alevlenmelerin önlenmesinde ve tedavisinde kendine özgü engeller oluşturmuştur⁽¹⁶⁾. Ancak aynı zamanda, sokağa çıkma yasakları nedeniyle endüstriyel aktivitelerde de azalma, hava kirlenmelerinin azalması ve hava kalitesinin artmasına ve dolaylı olarak KOAH'lıların avantajına bir durum olmuştur⁽⁴⁷⁾.

Koronavirüsler, KOAH alevlenmelerini tetikleyen solunum virüslerindedir⁽⁴⁸⁾. COVID-19'a bağlı semptomların tipik bir KOAH alevlenmesinden ayırt edilmesi, semptomların ortak olması nedeniyle oldukça zor olabilir. COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenildiğinde; polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi yapılmalıdır. COVID-19 enfeksiyonu konfirme edildiğinde, KOAH'tan bağımsız olarak tedavisi düzenlenmelidir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu; vasküler hasarlanma, hipoksi ile seyreden pnömonitis, koagülopati, yüksek düzeyde sistemik enflamasyon (sitokin fırtınası) ve multiorgan tutulmuşu gibi farklı fizyopatolojik değişikliklere neden olmaktadır^(49,50). Ateş, anoreksi, miyalji ve gastrointestinal semptomlar COVID-19'da KOAH alevlenmesine göre daha fazla görülürken balgam çıkarma ise daha az bildirilmektedir (Şekil 1).

Sistemik Kortikosteroidler

COVID-19'u olan hastalarda yaygın bir şekilde sistemik kortikosteroidlerin kullanılması, ilacın kullanımında dikkat edilme gerekliliğini gündeme getirmiştir⁽⁵¹⁾. Randomize kontrollü büyük bir çalışmada; hastaneye yatan, invaziv mekanik ventilasyon ya da sadece oksijen alan COVID-19 hastalarında 10 günlük, 6 mg/gün olacak şekilde deksametazon uygulanmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir⁽⁵²⁾. Diğer çalışmalarda da invaziv mekanik ventilasyon ya da basınç desteğinde olmayan, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin 28 günde mortaliteyi azaltma etkileri gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Sistemik steroidler; KOAH alevlenmelerinde, olağan KOAH alevlenme endikasyonlarına göre kullanılmalıdır çünkü bu yaklaşımın SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlığı arttırdığı ya da prognozu değiştirdiğine dair kanıt yoktur (Şekil 1).

Antibiyotikler

KOAH alevlenmesinde antibiyotik tedavisi; artmış balgam pürülansını da kapsayan üç önemli semptomdan en az ikisinin

olması veya mekanik ventilasyon gereksinimi durumunda uygulanmalıdır. COVID-19 enfeksiyonunda bakteriyel koenfeksiyonlar siktir⁽⁵⁴⁾. Bu risk, COVID-19 ciddiyeti ile paralel olarak artmaktadır. Yoğun bakıma yatırılan COVID-19'u olan KOAH'lı hastaların incelendiği küçük bir kohort çalışmada; hastalardan alınan örneklerin %46'sına ulaşan bir oranda multi-PCR yöntemi ile bakteriyel koenfeksiyonların saptanabildiği gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. Kritik COVID-19 hastalarında koenfeksiyonu saptamak klinik veriler, biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleriyle zor olabilir. Bu nedenle de genellikle ampirik antibiyotik başlanması önerilmektedir. Güncel Dünya Sağlık Örgütü kılavuzları, ağır COVID-19 hastalarında, lokal/ulusal kılavuzlar önerileri doğrultusunda, hafif COVID-19 olgularında ise eğer bakteriyel enfeksiyon şüphesi yüksekse geniş spektrumlu antibiyotikler önermektedir. KOAH alevlenmelerinde antibiyotikler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı olsun ya da olmasın, olağan endikasyonlara göre uygulanmalıdır. Çünkü özellikle de COVID-19 geçiren KOAH'lı olgularda bakteriyel ya da mantar enfeksiyonlarının daha sık rastlanan koenfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

PULMONER VE EKSTRAPULMONER KOMPLİKASYONLAR

Erişkin akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), COVID-19 enfeksiyonunun en önemli komplikasyonu olarak bilinmektedir. Bazı erken raporlar, COVID-19'da gelişen akut akciğer hasarlanmasının tipik ARDS'den farklı olduğunu vurgulamaktadır⁽⁵⁶⁾. Bundan sonraki çalışmalar farklı şiddetlerde klasik ARDS bulgularının da olabileceğini göstermişler ve klasik ARDS ile COVID-19 hastalarında örtüşen birçok özellik olduğunu bildirmişlerdir⁽⁵⁷⁾. Bu ARDS tipinin uzun dönem sonuçlarının, daha önce tanımlanmış olan fibrotik lezyonlardan ne kadar farklı olduğu henüz bilinmemektedir⁽⁵⁸⁾. Solunum sistemi, COVID-19'un temel hedefi olmasına rağmen, ekstrapulmoner tutulum siktir ve morbidite, sakatlık ve mortaliteye neden olmaktadır. Böbrek, kalp, sinir sistemi, deri, karaciğer ve gastrointestinal sistem bulguları ortaya çıkabilir^(50,59). Bu bulguların, SARS-CoV-2'nin direkt etkisi mi yoksa solunum sisteminin fonksiyonlarının bozulması sonucu ortaya çıkan uygunsuz ya da fazla immün yanıt, anjiyopati, tedavi etkisi ya da iskemiye mi bağlı olduğu net değildir.

Antikoagülasyon

COVID-19 artmış pıhtılaşma eğilimi ile giden bir hastalıktır. Anfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboprofilaksi uygulanmasına rağmen, COVID-19 hastalarında servis ya da yoğun bakım izleminde 2-4 kat daha fazla venöz tromboembolizm saptanmıştır⁽⁶⁰⁾. KOAH'lı hastalar da aynı zamanda venöz tromboembolizm için yüksek riskli hastalardır. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışı uygun görülen KOAH'lılarda tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Şekil 1). Profilaktik tedavilere rağmen venöz tromboembolizmin yüksek oranlarda görülmesi nedeniyle, tromboprofilaksi için birçok merkezde orta yoğunlukta (örn. günde iki kez düşük molekül ağırlıklı heparin)

ya da tedavi dozunda uygulamalar yapılmıştır⁽⁶¹⁾. Genel olarak, anfraksiyone heparin ile karşılaştırıldığında, sağlık çalışanlarının daha az maruziyetlerini sağlamak amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparinin tercih edildiği görülmektedir.

COVID-19 PNÖMONİSİ OLAN KOAH'LI OLGULARDA SOLUNUM DESTEĞİ

COVID-19'u olan hastalarda hipoksik solunum yetmezliği gelişim riski yaklaşık %19'dur. Ciddi hipoksemisi olan hastalarda solunum desteği yaklaşık %20 oranında kullanılmaktadır ve bu olguların yaklaşık %5'inde ileri solunum desteği ve yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır⁽⁶²⁾. KOAH'ın solunum yetmezliği gelişimini ve yoğun bakım için riski arttırdığını bildiren çalışmalar vardır⁽¹⁴⁾. Her ne kadar erken bildirilerde farklı sonuçlar raporlansa da, yüksek akım oksijen tedavisi entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon oranlarını azaltmıştır^(63,64). Hipoksik solunum yetmezliğinde, konvansiyonel oksijen tedavisine yanıt alamayan olgularda, düşük başarısızlık oranları nedeniyle noninvaziv mekanik ventilasyon seçenek olarak düşünülebilir^(64,65). Hipoksemik, bilinci açık ve entübe olmayan hastalarda yüzüstü pozisyon önerilmektedir⁽⁶⁶⁾.

Akut solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı olgularda, noninvaziv mekanik ventilasyon normal standart uygulamadır. Noninvaziv mekanik ventilasyon, COVID-19 pnömonisi olan hiperkapnik solunum yetmezlikli KOAH'lı olgularda yararlı olabilir ancak yüksek transpulmoner basınçlar ve tidal volümler nedeniyle akciğer hasarlanmasını kötüleştiren bir potansiyele de sahiptir. Yüksek akım oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalar; diğer ARDS şekillerindeki gibi kötüleşme, erken entübasyon ve koruyucu önlemler ile invaziv mekanik ventilasyon açısından yakından izlenmelidir^(67,68). COVID-19'da ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) hakkındaki kanıtlar retrospektif ve yetersizdir. COVID-19 endikasyonları diğer ARDS endikasyonları ile benzerdir ve oksijenizasyon veya ventilasyon hedefleri sağlanamadığında ECMO düşünülmelidir^(69,70).

Üst ya da alt solunum sistemine herhangi bir ek basınç uygulandığında aerosol üretimi artabilir. Noninvaziv uygulanmasıyla ortaya çıkabilecek aerosol saçılımı konusundaki veriler kısıtlıdır^(71,72). Ancak sağlık çalışanları uygun koruyucu ekipman ile giyinmeli ve invaziv ya da noninvaziv cihazlarının ekshalasyon çıkışlarına virüs filtreleri yerleştirilmelidir. Çalışan maruziyetini azaltmak için izolasyon başlıkları da önerilmektedir.

REHABİLİTASYON

COVID-19 enfeksiyonu olan KOAH'lı olgular nutrisyonel durumda bozulma ve iskelet kas kaybı için risk grubundadırlar. Bu nedenle hastane tedavisinde, beslenme desteği ve erken mobilizasyon önerilmektedir. Rehabilitasyon, özellikle COVID-19'dan daha çok etkilenen ve yoğun bakımda izlenen has-

talarda uygulanmalıdır. Bu konuda çalıştay raporu, hastanede yatış sırasında erken rehabilitasyon ve taburculukta ve yaklaşık 6-8 hafta sonrasında rehabilitasyondan fayda görecektir olguların taranmasını önermektedir⁽⁷³⁾.

COVID-19 GEÇİREN KOAH'LI OLGULARIN İZLEMİ

COVID-19 geçiren hastaların izlemleri konusunda uzun dönem çalışma verileri yeni yeni oluşmaktadır ve bu hastaların izlemleri için yapılandırılmış izlem şemaları henüz tam olarak şekillenmemiştir. Bu nedenle, COVID-19 geçiren KOAH'lı hastaların izlemi halen uzman görüş ve fikir birliği raporlarına dayanmaktadır. İzlemin yoğunluğu, COVID-19 enfeksiyonunun ağırlığına göre değişir. Hafif COVID-19 geçiren hastaların izlemi rutin KOAH izlem protokollerine göre yapılmalıdır. Hastane yatışı gerektiren ve solunum yetmezliği olmaksızın pnömonisi olan orta şiddette COVID-19 geçiren hastalar, daha yakın monitörize edilmeli, özellikle oksijen tedavisi açısından genel KOAH'lı olguların izlemine göre daha dikkatli izlenmelidir. Eğer taburculukta akciğer grafisindeki radyolojik bulgular gerilemedi ise, altı ay ile bir yıl arasında akciğer grafisi veya toraks tomografisi düşünülmelidir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında ve sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar da izlenmelidir.

GOLD 2021'de KOAH'lı hastalarda COVID-19 enfeksiyonu için yapılan öneriler özetlenecek olursa; KOAH hastalarının SARS-CoV-2 ile enfekte olma riskinin daha fazla olup olmadığı açıklığa kavuşmamıştır. Spirometri, toplumda COVID-19 prevalansının yüksek olduğu dönemlerde, yalnızca KOAH tanısı için mecburi ise ve/veya girişimsel işlemler veya cerrahi değerlendirme için gerekli ise yapılmalıdır. KOAH hastaları sosyal mesafe, el yıkama ve maske gibi standart enfeksiyon kontrol yöntemlerine uymalıdır. Özellikle yıllık grip aşısı olmak üzere uygun aşılarını güncel olarak yenilemelidirler. Veriler sınırlı olsa da inhale kortikosteroidler, uzun etkili bronkodilatörler, roflumilast veya kronik makrolid kullanımı stabil KOAH yönetimi için endike olduğu şekliyle kullanılmalıdır. KOAH alevlenmelerinde sistemik steroidler ve antibiyotikler her zamanki endikasyonlarına göre kullanılmalıdır. COVID-19 enfeksiyonu semptomlarını devam eden kronik semptomlardan ya da akut alevlenmeden ayırt etmek zor olabilir. COVID-19 şüphesi varlığında SARS-CoV-2 testi düşünülmelidir. Orta veya ağır dereceli COVID-19 enfeksiyonu geçirenler, yatan hastalarda ve pnömoni gelişenlerde gelişen farmakoterapötik yaklaşımlara göre remdesevir, deksametazon ve antikoagülanlar uygunluk durumuna göre kullanılmalıdır. KOAH ve ağır ARDS olan hastalarda akut solunum yetmezliği uygun oksijen desteği, prone pozisyon, noninvaziv ventilasyon ve akciğer koruyucu stratejiler ile tedavi edilmelidir. Asemptomatik veya hafif COVID-19 olan hastalarda genel KOAH protokolleri uygulanmalıdır. Orta ve ağır COVID-19 geçiren hastalar genel KOAH hastası bakımından daha sık ve dikkatli takip edilmeli ve özellikle oksijen tedavisi yönünden dikkat gösterilmelidir.

TÜRKİYE VERİLERİ İŞİĞİNDE ÖNERİLERİMİZ

Mart-Temmuz 2020 tarihleri arasında, Türk Toraks Derneği (TTD) öncülüğünde 1500 COVID-19 hastasının ortak veri tabanına kaydedilip havuzlanmasıyla gözlemsel retrospektif bir kayıt çalışması yapılmış, ancak henüz verileri yayın haline dönüştürülemediği. Bu çalışmada olgularda ölüm riskini arttıran faktörler istatistiksel olarak araştırıldığında ek hastalıklardan KOAH'ın ölüm riskini beş kat arttırdığı gözlenmiştir⁽⁷⁴⁾.

Sonuç olarak, TTD KOAH Çalışma Grubu olarak, GOLD 2021 önerilerinin pandemi döneminde Türkiye için de uygulanabilir olduğunu, bu konuda halen daha çok bilinmeyen nokta olduğunu ve ulusal öneriler için ulusal veri tabanının değerlendirildiği büyük çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmektedir. Bu süreçte KOAH hastalarının sağlık bakım ihtiyaçları en optimal şekilde karşılanırken, COVID-19 açısından da risklerini arttırmadan uzaktan sağlık hizmetlerinin hızla sağlık sistemine adapte edilmesi öncelikli alanlar olmalıdır.

COVID-19 PANDEMİ KISITLAMALARI ALTINDA KOAH HASTALARININ UZAKTAN İZLEMİ

GOLD komitesi COVID-19 pandemisi sırasında, KOAH hastalarıyla etkileşim için yeni yaklaşımların gerektiğinin farkında olduğundan, bu bölümü 2021 GOLD güncellemesinde eklemiştir. Uzaktan konsültasyonlar koronavirüs bulaşının en aza indirgenmesinde bir süre gerekliliğini koruyacaktır.

Bu kısa belge, birinci veya ikinci basamakta izlenen KOAH'lı hastalar için uzaktan etkileşime kılavuzluk etmek üzere hazırlanmıştır. Uzaktan izlem sırasında iyi kayıt ve klinik pratiğin temellerine dikkat edilmelidir:

- Hastalara etik ahlaki kurallar çerçevesinde davranılmalıdır.
- Kişilerin mahremiyetine ve gizlilik haklarına saygı duyulmalıdır.
- Hastaların ihtiyaçları dinlenmeli ve buna göre hareket edilmelidir.
- Öneriler eldeki verilere göre en iyi şekilde şekillendirilmelidir.

UZAKTAN İZLEMİN DÜŞÜNÜLECEĞİ DURUMLAR

- Hasta veya hastaya bakım sağlayan süreci anlayabilir ve açık ve net bilgi verebilir konumdaysa,
- Düzenli KOAH takibi veya bilinen bir durum ile takip edilen hastaysa,
- Medikal belgeler ve laboratuvar sonuçları sağlık bakımı profesyonellerine ulaştırılabiliyorsa,
- Reçeteleme ve ilaca ulaşım mümkünse ve gerektiğinde reçetenin takibi yapılabiliyorsa.

UZAKTAN KOAH İZLEMİ İÇİN ÖNERİ VE TALİMATLAR

Normalde yüz yüze izlemde olduğu gibi tüm vizit yazılı olarak belgelenmelidir. Belgelendirme bu vizitin uzaktan izlem (telefon veya sanal/online) olduğunu yansıtmalı ve bilginin nasıl elde edildiği konusunda belirleyici olmalıdır.

1. Aramayı-çağırımı başlatın.

- a. Kendinizi tanıyın, eğer gerekiyorsa size eşlik eden diğer sağlık bakımı profesyonellerini de tanıyın (öğrenci, araştırma görevlisi vb.).
- b. Kiminle konuştuğunuzu doğrulayın (hasta adı ve doğum tarihi) ve uzaktan izlem için hasta onamını alın.
- c. Uygunsa, konuşma kitinin açık olduğu hakkında bilgi verin.

2. Hastaya karşılama yapın.

- a. Teknik konuları gözden geçirin.
- b. Hastaya sizi duyup duyamadığını sorun.
- c. Bağlantı bozulursa ne yapılacağını anlatın.

3. Bunun bir uzaktan vizit olduğunu ve nedenini anlatın.

4. Başka dinleyiciler olup olmadığını kontrol edin ve orada bulunanlara hastanın onam verip vermediğini kontrol edin.

5. Ajandanızı ayarlayın (tartışılacak konular, süre vb.).

6. KOAH izlem kontrol listesine göre izlem vizitenizi yapın. Hastanın üzerinde durduğu konulara odaklamayı unutmayın.

7. Viziti özetleyerek sonlandırın.

- a. Hastadan tartışılan ve üzerinde durulan konuları özetlemesini isteyin, üzerinde anlaşılacak herhangi bir aksiyon planı veya girişim varsa üstünden geçin.
- b. İkinci bir izlem viziti planlayın.
- c. Görüşmeyi sonlandırma konusunda anlaşın.

TTD KOAH Çalışma Grubu olarak görüşümüz, teletipin geleceğin sağlık bakımı modaliteleri arasında yer alacağıdır. Ülkemizde de bir teletip altyapısının oluşturulması kaçınılmaz gibi görünmektedir. KOAH hastalarının izleminde uzaktan vizitler özellikle pandemi dönemi için uygulamaya geçirilmelidir. Bu takiplerde ekte Türkçe çevirisi bulunan "KOAH Hasta İzlem Kontrol Listesi" kullanılabileceği gibi jenerik bir standart form oluşturulabilir. Sağlık bakımı sağlayıcısına uzak yaşayan hastalar için tele konsültasyon hizmetlerinden yararlanılması düşünülmelidir. Tele konsültasyon ile en yakın sağlık kuruluşunda yapılan fizik muayene, radyoloji, laboratuvar sonuçlarının değerlendirilerek gerekli yönlendirmeler yapılabilir. Tüm bu projeksiyonlar için "Teletip Görev Grubu" oluşturularak gerekli planlamaların yapılması bu uygulamaları hayata geçirmek için hazır bulunurluğa katkıda bulunacaktır.

KOAH HASTA İZLEM KONTROL LİSTESİ					
Yüz yüze izlem <input type="checkbox"/>		Telefon izlemi <input type="checkbox"/>		Sanal/Online izlem <input type="checkbox"/>	
TARİH:			TANI:		
1. BAZAL YAKINMALAR					
Normal günde nefes darlığı: (mMRC)					
Günlük balgam çıkarma: <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var		Renk:			
Düzenli öksürük: <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var					
SEMPТОMLARDA YENİ ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİK			İDAME TEDAVİ VE UYUM		
<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var			<input type="checkbox"/> SABA <input type="checkbox"/> LABA/LAMA		
Eğer varsa süresi:			<input type="checkbox"/> LABA <input type="checkbox"/> LABA/İKS		
<input type="checkbox"/> Balgam rengi: <input type="checkbox"/> Balgam miktarı ↑ = ↓		<input type="checkbox"/> LAMA			
<input type="checkbox"/> Nefes darlığı ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Yorgunluk ↑ = ↓		<input type="checkbox"/> İKS/LABA/LAMA			
<input type="checkbox"/> Öksürük ↑ = ↓		<input type="checkbox"/> Diğer:			
<input type="checkbox"/> Hiperkapni bulguları:		Diğer Nonfarmakolojik Tedaviler:			
<input type="checkbox"/> Diğer:		O ₂ :		BiPAP:	
CAT:		CPAP:		BiPAP:	
2. COVID-19, eğer hasta kendini iyi hissetmiyorsa diğer semptomları sorgula					
<input type="checkbox"/> Ateş		<input type="checkbox"/> Boğaz ağrısı		<input type="checkbox"/> Tat/Koku kaybı	
<input type="checkbox"/> Diğer					
COVID-19 pozitif biri ile temas var mı?		<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var			
COVID-19 için test yapıldı mı?		<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet		Evet ise <input type="checkbox"/> pozitif <input type="checkbox"/> negatif	
3. YAZILI AKSİYON PLANI <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var					
Talimatlar ve ek tedaviler: _____					
En son ne zaman kullanıldı? (tarih): _____					
4. YAKIN ZAMANDA HASTANEYE YATIŞ VEYA ACİL SERVİSE BAŞVURU					
Hastane/Acil Servis	Yer	Tarih	Süre	Neden	Yorum
5. KOAH ÖZ YÖNETİMİ (sağlıklı yaşam biçimi)					
Hasta kendi hayatında bu yaklaşımları kullanıyor mu?					
Dumansız çevre?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> tanımlayamıyor		
İlaç uyumu?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> tanımlayamıyor		
Alevlenmelerin önlenmesi ve yönetimi?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> tanımlayamıyor		
Nefes kontrolü	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> tanımlayamıyor		
Stresle başa çıkma	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> tanımlayamıyor		
Fiziksel aktivite ve egzersiz	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> tanımlayamıyor		
Diğer					
Yorumlar, hastanın ihtiyacına göre ne önceliklenmeli?					
6. TEMEL NOKTALAR					
1.	2.	3.			
7. ÖZET, GİRİŞİMLER VE PLAN					

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. Erişim tarihi: 06 Aralık 2020.
2. Mahase E. COVID-19: increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. *BMJ* 2020;369:m1393.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.
4. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, asthma, and inhaled corticosteroids: another beneficial effect of inhaled corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:8-10.
5. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55:2000688.
6. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:83-90.
7. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:436-8.
8. Leung JM, Niihara M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020;56:2002108.
9. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
10. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020;106:1503-11.
11. Özger HS, Aysert Yildiz P, Gaygisiz U, et al. The factors predicting pneumonia in COVID-19 patients: preliminary results of a university hospital in Turkey. *Turk J Med Sci* 2020;50:1810-6.
12. Günal Ö, Türe E, Bayburtlu M, et al. Evaluation of patients diagnosed with COVID-19 in terms of risk factors. *Mikrobiyol Bul* 2020;54:575-82.
13. Alpaydin AO, Gezer NS, Simsek GO, et al. Clinical and radiological diagnosis of non-SARS-CoV-2 viruses in the era of COVID-19 pandemic. *J Med Virol* 2021;93:1119-25.
14. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020;167:105941.
15. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.
16. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020;180:1-12.
17. Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med* 2020;106:120.
18. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020;171:106085.
19. Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol* 2020;92:2870-3.
20. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* 2020;81:816-46.
21. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016;21:590-9.
22. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. *Hum Microb J* 2020;17:100073.
23. European Respiratory Society. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists). Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://ers.app.box.com/s/zs1uu-88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h>.
24. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 2014;7:241.
25. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV₁ and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest* 2006;130:1454-61.
26. Carpenter DM, Jurdi R, Roberts CA, et al. A Review of portable electronic spirometers: implications for asthma self-management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:53.
27. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association For Bronchology And Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;27:e52-e54.
28. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology* 2020;296:E72-E78.
29. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020;296:172-80.
30. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis* 2020;12:1811-23.
31. Helms J, Tacquard C, Severac F, Group CT. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-98.
32. American College of Chest Physicians, American Lung Association, American Thoracic Society, COPD Foundation. Joint

- Statement on importance of patients with chronic lung disease wearing facial coverings during COVID-19 Pandemic. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.chestnet.org/News/Press-Releases/2020/07/Joint-Statement-on-Importance-of-Facial-Coverings>.
33. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, et al. Risks of N95 face mask use in subjects with COPD. *Respir Care* 2020;65:658-64.
 34. Samannan R, Holt G, Calderon-Candelario R, et al. Effect of face masks on gas exchange in healthy persons and patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:541-4.
 35. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev* 2018;27:180030.
 36. SSHAP. Considerations and principles for shielding people at high risk of severe outcomes from COVID-19 (April 2020). [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.ids.ac.uk/publications/considerations-and-principles-for-shielding-people-at-high-risk-of-severe-outcomes-from-covid-19-april-2020>.
 37. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the time of COVID-19: A COPD foundation perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020;7:73-5.
 38. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020;58:155-68.
 39. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *Lancet Respir Med* 2020;8:1106-20.
 40. Singh D, Halpin DMG. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med* 2020;8:1065-6.
 41. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.
 42. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to health care personnel during exposures to a hospitalized patient-Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:472-6.
 43. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010;14:131-72.
 44. American Thoracic Society. Assembly on pulmonary rehabilitation. guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/resources/ats-pr-assemblyre-opening-pr-document-final.pdf>.
 45. Nield M, Hoo GW. Real-time telehealth for COPD self-management using Skype. *COPD* 2012;9:611-9.
 46. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
 47. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: a blessing in disguise? *Sci Total Environ* 2020;728:138820.
 48. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:158-74.
 49. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.
 50. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020;477:359-72.
 51. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020;395:683-4.
 52. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020.
 53. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-41.
 54. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71:2459-68.
 55. Verroken A, Scohy A, Gerard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* 2020;24:410.
 56. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1299-300.
 57. Brault C, Zerbib Y, Kontar L, et al. COVID-19 versus non-COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: differences and similarities. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1301-4.
 58. Lechowicz K, Drozdal S, Machaj F, et al. COVID-19: the potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med* 2020;9:1917.
 59. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol* 2020;45:100618.
 60. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1116-20.
 61. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122-4.
 62. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med* 2020;46:576-8.
 63. Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respir Res* 2020;7:e000650.
 64. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-flow nasal cannula in critically ill patients with severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1039-42.
 65. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020;48:e440-e469.

66. Telias I, Katira BH, Brochard L. Is the prone position helpful during spontaneous breathing in patients with COVID-19? *JAMA* 2020;323:2265-7.
67. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020;8:816-21.
68. Bellani G, Laffey JG, Pham T. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:67-77.
69. Ma X, Liang M, Ding M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Sci Monit* 2020;26:e925364.
70. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO J* 2020;66:472-4.
71. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020;55:2000892.
72. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Position paper for the state-of-the-art application of respiratory support in patients with COVID-19. *Respiration* 2020;99:521-42.
73. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020:2002197.
74. Türk Toraks Derneği 23. Yıllık Kongresi Basın Bildirisi.