

KOAH'TA KOMORBİDİTELER

KOAH'ta komorbiditelerin öneminin anlaşılması ile birlikte bu konu rehber ve uzlaşi raporlarında bir süredir yer almaya başlamıştır. TTD 2014 KOAH raporunda bu konuya ayrıntılı yer verilmemişken, GOLD 2017 raporunda bu konu geniş yer bulmuştur (1, 2). Bu raporda komorbidite bölümüne geniş yer verilmiştir.

KOAH'ta komorbiditeler; semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini etkilemektedir. Komorbiditelerin önemi, KOAH'ın sonuçları üzerine olan etkilerinden kaynaklanmaktadır. KOAH'ta en sık saptanan komorbiditeler, kardiyovasküler, endokrinolojik, psikolojik olanlar ve akciğer kanseridir. KOAH olgularının en az %50'sinde üç veya daha fazla komorbidite bulunmaktadır. Ancak bu komorbiditelerin aktif tedavisinin, KOAH'ın sonuçlarını etkilediğine dair kesin bir kanıt yoktur. Öte yandan kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri gibi komorbiditeler, KOAH mortalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Çeşitli çalışmalar, Charlson komorbidite indeksinin veya KOAH spesifik komorbidite indeksinin (COTE) KOAH mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (3-5). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 406 KOAH'lı hastadan oluşan bir kohort'ta hipertansiyon %22; koroner kalp hastalığı %8,9; diabetes mellitus %7,4; kanser %6,4; kalp yetmezliği %4,9 ve serebrovasküler hastalıklar %2 olarak bulunmuştur (6).

KOAH VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

KOAH'ta iskemik kalp hastalığı prevalansı %16,1-%53 arasında bulunmuştur. Iskemik kalp hastalığı riskini arttıran faktörler; ileri yaş, sigara kullanımı; sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, akut alevlenmeler sırasında artan inflamasyon olarak tanımlanabilir. Alevlenmeler sırasında kardiyak troponin düzeyi yüksek olan hastalarda erken ve geç mortalitede artış saptanmıştır. KOAH'ta iskemik kalp hastalığı tedavisi farklılık göstermez. Tedavi ulusal veya uluslararası rehberlere göre planlanmalıdır (3, 7, 8).

KOAH'ta kalp yetmezliği prevalansı %20-%32 arasında bulunmuştur. Kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda ise KOAH sıklığı %10'dur. Kalp yetmezliği KOAH prognozunu kötüleştiren önemli faktörlerden birisidir. Günümüzde beta-blokerlerin kalp yetmezliği tedavisinde önemli yeri vardır. Beta-blokerler kalp yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini uzatırlar. Kalp yetmezliği saptanan KOAH olgularında özellikle selektif beta-bloker kullanımının güvenli olduğu öne sürülmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada oksijen tedavisi alan ağır KOAH hastalarında beta-bloker kullanımının mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Kalp yetmezliği ve KOAH'ın birlikte saptandığı olgularda klasik tedavilerle birlikte non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması hem solunum yetmezliği hem de akut pulmoner ödem tedavisinde iyi yönde sonuç alınmasına katkı sağlamaktadır (9-13).

KOAH olgularında hipertansiyona sık rastlanır. KOAH ile hipertansiyon arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemekle beraber; yaşlanmanın hızlanması, bağ dokusu kaybı ve "arterial stiffness" artışının hipertansiyonun ortaya çıkmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. KOAH olgularında hipertansiyon tedavisinde değişiklik yapılmaz. Tedavi rehberlere uygun olarak düzenlenmelidir. Son hipertansiyon rehberlerinde kardioselektif beta-bloker'ler daha geri plana itilmiştir (3, 4).

KOAH'ta atrial fibrilasyon en sık görülen aritmidir. Prevalansı %23,3 olarak bulunmuştur. Hipoksemi, asidoz ve 1. sanjyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) kaybı ile ilişkilidir. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatörler potansiyel olarak aritmeye neden olan ilaçlardır. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre uzun etkili beta-mimetik, uzun etkili antikolinergik ve inhaler steroidlerin aritmi açısından daha güvenli olduğu öne sürülmektedir. Kısa etkili beta-mimetikler ve teofilin aritmi açısından en fazla dikkat edilmesi gereken ilaçlardır (3, 4, 14).

KOAH VE GASTROÖZEFAĞIAL REFLÜ

KOAH'ta gastro-özefagial reflü (GÖR) riski normal popülasyona göre daha fazladır. Yapılan çalışmalar KOAH olgularında GÖR prevalansının %7,7-30 arasında değiştiğini göstermektedir. GÖR riskini arttıran faktörler; ileri yaş, kadın cinsiyet

ve inhaler anti-muskarinik haricinde KOAH tedavisinde kullanılan beta-mimetik bronkodilatörler ile teofilin ve benzeri farmakolojik ajanlardır. GÖR, KOAH alevlenmeleri için önemli bir risk faktörüdür. KOAH varlığında GÖR tedavisinde değişiklik söz konusu değildir. Hatta asid supresyon tedavisi daha agresif yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada bir yıl boyunca lansaprozol verilen KOAH hastalarında alevlenme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak asit supresyonunun alevlenmeleri azalttığına dair yeterli kanıt yoktur (5, 15-18).

KOAH'TA ANKSİYETE VE DEPRESYON

KOAH'ta anksiyete ve depresyon çok sık görülen komorbidetelerdir. Prevalansları araştırma metotlarına göre büyük farklılık gösterir. KOAH'ta anksiyete prevalansı %6-74, depresyon prevalansı ise %8-80 arasında değişmektedir. KOAH'ta anksiyete ve depresyon prevalansı diğer kronik hastalıklara göre daha yüksektir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte başkalarına bağımlı olma duygusu, fiziksel yetersizlik, efor kapasitesinde azalma, kronik inflamasyon, sigara kullanımının beyin fonksiyonlarına etkisi, egzersiz kapasitesinde azalma gibi faktörlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ilaveten dinamik hiperinflasyon ve hiperventilasyonun da etkisinin önemli olduğu ileri sürülmektedir. KOAH'ta anksiyete ve depresyon varlığı; yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde azalma, hastanaya yatma, alevlenme sıklığı ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur. KOAH varlığı anksiyete ve depresyon tedavisinde değişiklik yapılmasını gerektirmez. Anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanlar, benzodiazepinler ve mirtazapin solunum merkezini inhibe ettiğinden karbon dioksit retansiyonu olan orta ve ağır KOAH olgularında dikkatle kullanılmalıdır. Pulmoner rehabilitasyon KOAH hastalarında nefes darlığı, yorgunluk ile birlikte anksiyete ve depresyon belirtilerini azaltarak yaşam kalitesinde artışa neden olur (3-5, 19, 20).

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 ve pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gibi kardiovasküler 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 (3-5, 21).

KOAH VE AKCİĞER KANSERİ

KOAH'ta akciğer kanseri prevalansı %9,1 olarak bulunmuştur. Akciğer kanseri olan olgularda ise KOAH prevalansı daha yüksektir. Yaşlanma, aile öyküsü ve bireysel yatkınlık hem KOAH hem de akciğer kanseri için temel risk faktörleridir. KOAH akciğer kanseri için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Akciğer kanseri özellikle hafif ve orta evre KOAH olgularında en önemli mortalite nedenidir. Akciğer kanserinin erken tanısı için düşük doz tomografi ile tarama yöntemi KOAH'lı hastaların büyük kısmını da kapsar. Ayrıca amfizem saptanan hastaların da tarama kapsamına alınmasının gerekli olduğu öne sürülmektedir. KOAH varlığı akciğer kanseri tedavisinde değişikliğe yol açmaz. Ancak ileri evre KOAH

olgularında akciğer fonksiyonlarında kayıp cerrahi girişimlerde ve radyoterapide kısıtlamaya neden olabilir (22-25).

KOAH VE OSTEOPOROZ

KOAH'ta osteoporoz prevalansı %4-59 arasında değişmektedir. Prevalanstaki farklılık araştırma yöntemleri ve hasta popülasyonu ile ilişkilidir. KOAH'ta osteoporoz riskini arttıran faktörler oral veya inhaler steroid kullanımı, inflamasyon, vitamin eksikliği, anemi, sigara kullanımı ve hipogonadizm'dir. Osteoporoz; amfizem, vücut kitle indeksi ve "yağsız" vücut 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 (3-5, 26-29).

KOAH'TA METABOLİK SENDROM ve DİABETES MELLİTUS

KOAH olgularında metabolik sendrom prevalansı %30, "diabetes mellitus" prevalansı ise %10-18,7 arasında bulunmuştur. Diabetes mellitus KOAH'ta prognozu kötü yönde etkiler. KOAH'ta kronik ve sistemik inflamasyonun varlığının "diabetes mellitus" un 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 mellitus"ta oluşan pulmoner mikroanjyopatinin diffüzyon 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 mellitus'un alevlenme riskini arttırarak 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 glikoz kontrolünü zorlaştırdığı belirtilmektedir. KOAH'lı hastalarda metabolik sendrom ve diabetes mellitus tedavisi farklılık göstermez (3-5, 30, 31).

Sonuç olarak komorbiditeler KOAH seyri üzerinde etkilidir. B grubu hastaların KOAH'dan 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 ÇG GOLD 2017 raporu ile paralel olarak KOAH'da komorbiditelerin aktif olarak araştırılmasını ve iyi yönetilmesini önermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koruma, tanı ve tedavi raporu. Turk Thorac J 2014;15(Ek 2).
2. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. www.goldcopd.org, 2017.

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. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:95-109.
5. 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.
6. Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD. *Tuberk Toraks* 2004;52:52-5.
7. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
8. 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.
9. Ni H, Nauman D, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1998;158:1231-6.
10. Flu WJ, van Gestel YR, van Kuijk JP, et al. Co-existence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. *Respir Med* 2010;104:690-6.
11. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J* 2016;48:880-8.
12. 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.
13. Ekstrom MP, Hermansson AB, Strom KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:715-20.
14. 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.
15. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:647-62.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376-84.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, et al. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2003;50:663-7.
31. 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.