



Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporuna Bakışı





HAZIRLAYANLAR

KOAH ÇALIŞMA GRUBU

Nurdan Köktürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Alev Gürgün

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Elif Şen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ali Kocabaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Mehmet Polatlı

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

Sibel Atış Naycı

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Lütfi Çöplü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Funda Elmas

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Emel Telliöglü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

Ertürk Erdinç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



Yayıncı
İbrahim KARA

Yayın Yönetmeni
Ali ŞAHİN

Yayın Yönetmeni Yardımcısı
Gökhan ÇİMEN

Yayın Koordinatörleri
Betül ÇİMEN
Zeynep YAKIŞIRER
Gizem KAYAN
Melike Buse ŞENAY
İpek AYDAR

Proje Koordinatörü
Hakan ERTEN

Proje Asistanları
Aylin ATALAY
Şükriye Yılmaz
Özlem ÇAKMAK

Grafik Departmanı
Ünal ÖZER
Neslihan YAMAN
Deniz DURAN

İletişim

Adres: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394
Mecidiyeköy, Şişli-İstanbul

Tel: +90 212 217 17 00

Faks: +90 212 217 22 92

E-posta: info@avesyayincilik.com

Basım Tarihi: Mart 2017

Baskı

Matsis Matbaa Hizmetleri San. ve Tic. Ltd. Şti.,
Tevfikbey Mah. Dr. Ali Demin Cad. No: 51

Sefaköy-İstanbul

Tel : +90 212 624 21 11

İÇİNDEKİLER



GİRİŞ	1
TANIMLAMA VE KOAH'A GENEL BAKIŞ	2
TANIM	2
EPİDEMİYOLOJİ	3
KOAH'ın Yüğü	3
Prevalans	3
Morbidite.....	3
Mortalite	3
Ekonomik yük	3
Sosyal yük.....	3
Hastalık gelişimi ve ilerlemesini etkileyen faktörler	3
Genetik faktörler	4
Yaş ve cinsiyet	4
Akciğer büyüme ve gelişmesi	4
Partiküllere maruziyet.....	4
Sosyoekonomik durum	4
Astım ve hava yolu hiperreaktivitesi	4
Kronik bronşit	4
Enfeksiyonlar.....	5
KAYNAKLAR.....	6
KOAH'LI OLGUNUN TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	7
TANI	7
SEMPTOMLAR.....	7
SİROMETRİ.....	8
KOAH BİRLEŞİK DEĞERLENDİRME (GOLD 2017 ABCD EVRELEMESİ).....	8
EK TETKİKLER	10
Görüntüleme	10
Oksimetre ve arteriyel kan gazı	10
Egzersiz testleri ve fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi.....	10
AYIRICI TANI	10
KAYNAKLAR.....	11
KOAH'TA TEMEL TEDAVİ: HASTALIK GELİŞİMİNİN VE İLERLEMESİNİN ÖNLENMESİ	12
TÜTÜN KULLANIMININ BIRAKILMASI	12
Nikotin yerine koyma ürünleri	12
Farmakolojik ürünler	12
Sigarayı bırakma programları	12
İÇ VE DIŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ	12
MESLEKİ MARUZİYET	12
AŞILAMALAR (İNFLUENZA VE PNÖMOKOK AŞILARI)	12
KAYNAKLAR.....	13
STABİL KOAH'TA FARMAKOLOJİK TEDAVİ	15
GOLD 2017 FARMAKOLOJİK TEDAVİ KANIT TABLOLARI	15
ABCD EVRELERİNE GÖRE FARMAKOLOJİK TEDAVİ	15
Grup A.....	16
Grup B.....	17



Grup C.....	18
Grup D.....	18
KAYNAKLAR.....	18
KOAH'TA NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ.....	20
EĞİTİM VE ÖZYÖNETİM.....	20
FİZİKSEL AKTİVİTE.....	20
PULMONER REHABİLİTASYON PROGRAMLARI.....	20
Egzersiz eğitimi.....	21
Değerlendirme ve izlem.....	21
Özyönetim eğitimi.....	21
Yaşam sonu ve palyatif bakım.....	21
Beslenme desteği.....	21
KOAH'TA SOLUNUM DESTEĞİ.....	22
İdame tedavide oksijen tedavisi.....	22
Stabil KOAH hastalarında noninvaziv mekanik ventilasyon kullanımı.....	22
KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisi.....	22
KOAH alevlenmelerinde solunum desteği.....	22
GİRİŞİMSEL BRONKOSKOPİ VE CERRAHİ.....	23
KAYNAKLAR.....	24
ALEVLENMELERİN YÖNETİMİ.....	25
TANIM ve SINIFLAMA.....	25
ALEVLENME TEDAVİSİ.....	26
ALEVLENME ÖNLENMESİ.....	27
KAYNAKLAR.....	27
KOAH'TA KOMORBİDİTELER.....	28
KOAH VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	28
KOAH VE GASTROÖZEFAGİYAL REFLÜ.....	28
KOAH'TA ANKSİYETE VE DEPRESYON.....	29
KOAH VE UYKU BOZUKLUKLARI.....	29
KOAH VE AKCİĞER KANSERİ.....	29
KOAH VE OSTEOPOROZ.....	29
KOAH'TA METABOLİK SENDROM ve DİABETES MELLİTUS.....	29
KAYNAKLAR.....	29
SONUÇ VE GENEL DEĞERLENDİRME.....	31
KOAH Tanımı.....	31
KOAH Epidemiyolojisi.....	31
KOAH Tanı ve Değerlendirme.....	32
Hastalık Gelişiminin ve İlerlemesinin Önlenmesi.....	32
Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi.....	32
Stabil KOAH'ta Non-Farmakolojik Tedavi.....	33
Alevlenmelerin Yönetimi.....	33
KOAH'ta Komorbiditeler.....	33



TÜRK TORAKS DERNEĞİ'NİN GOLD 2017 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) RAPORUNA BAKIŞI

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); tüm dünyada önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. KOAH mortalite ve morbiditesi her geçen gün hızla artmakta ve ciddi bir iş görmezlik ve ekonomik yüke yol açmaktadır. GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease), tüm dünyada KOAH farkındalığını arttırmak hastalığın risk faktörleri, tanı, değerlendirme ve tedavisi ile hastalıktan korunmaya yönelik yaklaşımları oluşturmak için biraraya gelmiş akademisyenlerden oluşan bir uluslararası kuruluş olup 2001 yılından bu yana rehberler üretmektedir. O yıldan bu yana 3 majör revizyon geçirmiş olan rehberler, en son 2011'deki majör revizyondan bu yana strateji raporu olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Son olarak 16 Kasım 2016'da dünya KOAH gününde yayınlanan rapor, 2017 güncellemesi olarak anılmakta ve majör revizyon içermektedir. 2017 güncellenmesi alanımızda hayli tartışılmış ve eleştirilmiştir.

Türk Toraks Derneği (TTD) KOAH Çalışma Grubu (ÇG), ilk "KOAH Tanı ve Tedavi Rehberi"ni 2000 yılında yayınlamış, ardından 2010 yılında "KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu"nu ve 2014 yılında "KOAH Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu"nu yayınlamıştır. Mevcut rapor TTD KOAH ÇG tarafından Türkiye koşulları ve pratiği dikkate alınarak GOLD 2017 raporuna eleştirel bir yaklaşımın getirildiği bir uzman görüşüdür. Rapor, TTD 2014 KOAH raporunda yeterince ele alınmamış olduğunu düşündüğümüz ya da tekrarlanmasında yarar gördüğümüz görüş ve önerileri içerdiği gibi, GOLD 2017 raporunda yeni olan öğeleri tanımlamış ve bunlara yönelik eleştirilere panelin ortak görüşünü yansıtır biçimde yer vermiştir. Raporun hazırlanması sırasında ayrıntılı değerlendirme için yapılan tablolara, isteyen okuyucuların yararlanması amacıyla apendiks dökümanda yer verilmiştir. Rapor GOLD 2017 raporundaki metin sıralamasına uygun olarak "Tanım" bölümünden başlayıp "Komorbidite" bölümüyle son bulmuştur. Raporun en sonuna "Sonuç ve Genel Değerlendirme" bölümü eklenmiş ve bu bölümde tüm raporun kısa bir özeti sunulmuştur. Revizyon içermeyen bölümlerin bir kısmına bu raporda yer verilmemiştir. Bölümlerdeki yorumlar italik yazı olarak belirtilmiştir.

Bu raporun; GOLD 2017'nin bilimsel yorumlanmasına katkı sağlamasını ve Türkiye'de KOAH'dan korunma, tanı ve tedavi pratiğini iyileştireceğini umuyor, ülkemizdeki insanların KOAH olmamasına, KOAH hastalarının ise daha sorunsuz, mutlu ve daha uzun süre yaşamalarına katkıda bulunmasını içtenlikle diliyoruz.

Nurdan Köktürk
KOAH Çalışma Grubu Adına
E-posta: nkokturk@gazi.edu.tr



TANIMLAMA VE KOAH'A GENEL BAKIŞ

TANIM

GOLD 2017 raporuna göre; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

KOAH'ın karakteristik özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, her birinin göreceli katkısı kişiden kişiye değişen küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim yıkımının (amfizem) birlikteliği sonucu gelişir. Bu patolojiler her zaman birlikte olmaz, fakat zaman içinde değişik oranlarda gelişir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden yapısal değişikliklere neden olur. Küçük hava yollarının kaybı da hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Hava akımı kısıtlanması, akciğer fonksiyonunun tekrarlanabilir ve en yaygın bulunan testi olduğu için genellikle spirometri ile ölçülür (1).

Kronik solunumsal semptomlar hava akımı kısıtlanması gelişmeden önce de bulunabilir ve akut solunumsal olayların gelişimi ile ilişkili olabilir. Kronik solunumsal semptomlar normal spirometriye sahip bireylerde de bulunur ve hava akımı kısıtlanmasına sahip olmayan önemli sayıda sigara içicisi değişik derecelerde amfizem, havayolu duvar kalınlaşması ve gaz hapsi ile kendini gösteren akciğer hastalığına özgü yapısal değişikliklere sahiptir (1).

KOAH, ilk kez 1995 yılında yayınlanan Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Toraks Derneği (ERS) rehberlerinde 'Kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir, hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir ve kısmen geri dönüşümlü olabilir' şeklinde tanımlanırken, yine ilk kez 2001 yılında yayınlanan GOLD rehberinde 'tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir' şeklinde tanımlanmıştır. GOLD 2006 rehberinde ise bu tanıma KOAH'ın önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu eklenmiş ve sistemik etkilere dikkat çekilmiştir. GOLD 2011 raporu hastalığı artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili, genellikle ilerleyici kalıcı hava akımı kısıtlanması olarak değerlendirmiş, GOLD 2017 raporu ise KOAH'ı hava yolu ve alveoler anormalliklere bağlı kalıcı solunumsal semptom ve hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık olarak değerlendirmektedir (2-6).

KOAH tanımında son 20 yılda gözlenen bu değişim kuşkusuz ki hastalık konusundaki bilgi birikimimizin gösterdiği seyri yansıtmaktadır. Bu süreç, GOLD 2017 raporunda, hastalık tanımlamasında solunumsal semptomları ön plana çıkaran, hastalık değerlendirimi ve tedavi seçiminde de semptomları esas alan bir yaklaşımla sonuçlanmış görünmektedir. Geline bu nokta, 2010'lu yıllardan sonra özellikle "Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE)" çalışmasından sonra KOAH'ın kompleks ve heterojen bir hastalık olduğunun giderek daha iyi anlaşılmasıyla ilişkili görülmektedir (7). Burada söz edilen kompleks (çok bileşenli) ve heterojenite (değişkenlik) kavramları KOAH'ın:

- Kendi içlerinde dinamik etkileşim gösteren ve birbirleriyle bağlantılı birçok bileşene (genetik, biyolojik, klinik, sosyal-çevresel vb) sahip olduğunu ve*
- Birbirinden bağımsız işlevleri ve nitelikleri bulunan bu bileşenlerin hastadan hastaya ve zaman içinde aynı hastada değişkenlik göstermesi nedeniyle KOAH'ın büyük çeşitlilik gösteren bir hastalık olduğu vurgulanmaktadır (8).*

KOAH'lı hastalar klinik parametreler, egzersiz toleransı, biyobelirteçler, amfizem miktarı ve akciğer fonksiyonlarındaki bozulma yönünden oldukça çok çeşitlilik (heterojenite) gösterirler. Bu durum sadece hastalığın oluş mekanizmasında değil, aynı zamanda günümüzde gördüğümüz KOAH yükündeki çeşitliliğe neden olan sosyal-çevresel faktörlerle etkileşimde de görülür. Sonuç olarak, KOAH, çok bileşenli, değişken ve akışkan bir hastalıktır. Bu nedenle, ne tek bir KOAH varlığından söz edile-

bilir, ne KOAH'ı kesin hatlarıyla tanımlamak mümkün olabilir ve ne de standart bir yaklaşımla (rehberlerle) hastalığı tam olarak tedavi etmeye çalışmak başarılı olabilir. GOLD 2017 raporu bu olanaksızlıkları görmeyi ipuçlarını yansıtmaktadır.

GOLD 2017 raporu, KOAH tanısının spirometri ile doğrulanmasını önermekle birlikte, hastalığın tanımı, değerlendirimi ve tedavi yaklaşımının semptom temelli yapılması, bu raporun aslında KOAH tedavi rehberi olmaktan çok KOAH semptomlarının tedavisi rehberi olduğu gerçeğinin örtülü bir ifadesi olarak da değerlendirilebilir. Çünkü mevcut ilaç tedavisinin hastalığın mortalite ve doğal gelişimine etkili olmadığı ve bu anlamda KOAH'da bir şifa olanağının bulunmadığı uzun süredir bilinmektedir.

Sonuç: *KOAH'ın semptom temelinde tanımlanması, %25 oranındaki asemptomatik KOAH'lıları tanımlamada, hava akımı obstrüksiyonunda sahip olmayan, ancak yaklaşık %50'si semptomatik olan sigara içicilerini sınıflandırmada, astım ve komorbiditelere ikincil olarak oluşan benzer semptomları ayırt etmede ve geçen yıl içinde alevlenme geçirme öykülerini %50 oranında unutan KOAH'lı hasta gerçeğini açıklamada güçlükler doğuracaktır (9-11). Buna ek olarak; kadınlar, mülteciler, azınlıklar ve düşük sosyoekonomik gruplarda daha yüksek oranlarda semptom beyan edilmesi gerçeği de bu tanımlamanın getireceği güçlükler arasında sayılabilir. Kuşkusuz ki bu tanımlamanın hekimlerin ilaç tedavisi önerilerini ne şekilde etkileyeceği hususu en çok merak edilen konulardan biridir. KOAH'lı hastaların GOLD 2011 ve 2017 sınıflamasına göre A,B,C,D gruplarına göre dağılımları, aldıkları tedaviler ve 2017 önerilerine göre yapılacak tedavi düzenlemesi ile olası farklılıkları belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, GOLD 2011'de olduğu gibi GOLD 2017 raporunun yeterli kanıtı dayalı olmayan tedavi önerilerinin, özellikle A ve B gruplarında ikili/üçlü kombinasyon ilaç kullanımını arttırdığı yönündedir (12).*

EPİDEMİYOLOJİ

KOAH'ın Yüku

KOAH, tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedendir. Bu durum önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik kesimler arasında farklılıklar göstermektedir. KOAH, zararlı gazlara ve partiküllere uzun süreli toplam maruziyeti ile, genetik, hava yolu aşırı cevaplılığı ve çocuklukta yetersiz akciğer gelişimi gibi birçok konakçı faktörünün karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Fakat, birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet, dış ortam ve iç ortam hava kirliliğidir. KOAH risk faktörleri ile maruziyetin devam etmesi ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki on yıllarda KOAH prevalansı ve yükünün artacağı öngörülmektedir.

Prevalans

Mevcut KOAH verileri, yapılan çalışmalarda kullanılan araştırma yönteminde, tanılabilir ölçütle ve analitik yaklaşımdaki farklılıklardan dolayı büyük çeşitlilik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, hastalığın sigara içenlerde ve ileri yaşlarda arttığı, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde, gelişmiş ülkelerde ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda arttığını göstermektedir. 29 ülkede tamamlanan ve 8 ülkede devam eden Burden of Lung

Disease (BOLD) çalışmasında, GOLD Evre II+ KOAH prevalansı toplam %10,1 (standart hata (SH) 4,8) (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) bulunmuştur (1).

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta sayısının 2010 yılında 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 (CI: %8,4-10,5) olduğu bildirilmiştir. Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4.5 milyonu aşacağı öngörülmektedir (1).

Morbidite

KOAH veri setlerinde morbidite ile ilgili parametreleri bulmak her zaman kolay değildir ve mortalite verilerine göre daha az güvenilirlerdir. Mevcut veriler, morbiditenin yaşla arttığını göstermektedir. KOAH morbiditesi sigara içimi, yaşlanma ve KOAH ile ilişkili diğer ek kronik durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet bozulmaları, diyabet gibi) etkilenebilir ve bu kronik durumlar hastanın sağlık durumunu anlamlı boyutta bozabilirler (1).

Mortalite

KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve teşhis edilmemesi, mortalite verilerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Buna ek olarak, kayıt sistemlerinin doğruluğu, ölümün primer nedeni olmasına karşın ölüm sertifikalarında genellikle katkıda bulunan neden olarak kaydedilmesi veya hiç kaydedilmemesi sonuçları etkilemektedir. Günümüzde KOAH mortalitesinde gözlenen artış esas olarak sigara içme salgınının artması, diğer yaygın ölüm nedenlerinin iskemik kalp hastalıkları özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması ve hastalığın doğal seyrini etkileyen tedavilerin çok az oluşundan kaynaklanmaktadır (1).

Ekonomik yük

KOAH önemli boyutta ekonomik yüke neden olur. Toplam KOAH yükünün en büyük kısmından KOAH alevlenmeleri sorumludur. Hastalık şiddeti arttıkça, sağlık hizmeti maliyetleri de artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde KOAH'ın işyeri ve ev üretkenliği üzerine etkileri doğrudan maliyetten daha önemlidir. Çünkü, sağlık sektörünün ağır düzeyde yeti yitimine sahip bireylere uzun süreli destek hizmeti sağlamada yetersiz kalması, bu ülkelerde en az iki kişinin (hastaya ek olarak bir aile bireyinin) işyerini terk etmesine neden olmaktadır (1).

Sosyal yük

Küresel Hastalık Yüku (GBD) Çalışmasında her bir sağlık probleminin neden olduğu yükü değerlendirebilmek amacıyla, birleşik bir ölçüt geliştirilmiştir. Yeti kaybına (sakatlığa)-Uyarlanmış Yaşam Yılları (DALY) olarak adlandırılan bu ölçüm, yeti kaybının şiddetine göre uyarlanmış, her bir özgül sağlık problemi için erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar (YLL) ve yeti kaybı ile yaşanan yılların (YLD) toplamını göstermektedir. KOAH, 2005 yılında 8. en önemli DALY nedeni iken 2013 yılında 5. DALY nedeni haline gelmiştir (1).

Hastalık Gelişimi ve İlerlemesini Etkileyen Faktörler

Sigara içimi, en çok çalışılan KOAH risk faktörü olmasına karşın, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı kısıtlaması gelişebileceğini göstermiştir. KOAH'lı sigara içiciler ile karşılaştırıldığında, kronik hava akımı kısıtlamasına sahip sigara içmeyenler, daha az sempto-

ma, daha hafif hastalığa ve daha az sistemik inflamasyona sahiptirler. İlginçtir ki, kronik hava akımı obstrüksiyonuna sahip hiç sigara içmemiş kişilerde, kronik hava akımı obstrüksiyonu bulunmayanlara göre akciğer kanseri veya kardiyovasküler morbidite riski artmış görünmemektedir. Ancak, pnömoni gelişme riskleri ve solunum yetmezliğinden ölüm riskleri daha yüksek bulunmuştur (1).

Günümüzde tüm seyri boyunca KOAH'ın gelişimini izleyen veya bireyin gelecekteki KOAH riskinin biçimlenmesinde önemli olabilecek pre-post natal dönemi içeren uzunlamasına çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, KOAH'ta risk faktörlerine yönelik bilgilerimiz birçok yönüyle halen yetersizdir.

KOAH, genlerin ve çevrenin karmaşık etkileşimi sonucu oluşur. Sigara içimi KOAH için önde gelen risk faktörüdür, ancak ağır sigara içicilerin bile yaşamları boyunca %50'sinden azında hastalık gelişir. Her ne kadar genetik faktörler sigara içicilerde KOAH gelişme riskini değiştirmede bir rol oynayabilirlerse de, süreçte etkili diğer risk faktörleri bulunabilir. Örneğin, cinsiyet bir kişinin sigaraya başlayıp başlamamasını veya bazı mesleki ve çevresel maruziyetlere uğrayıp uğramamasını etkileyebilir, sosyoekonomik durum doğum ağırlığıyla ve dolayısıyla hastalık gelişimine duyarlılığı etkileyen akciğer büyüme ve gelişimi ile bağlantılı olabilir, daha uzun yaşam beklentisi yaşam boyu risk faktörlerine daha büyük maruziyete yol açabilir. Risk faktörleri arasındaki ilişki ve etkileşimleri anlayabilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (1).

Genetik faktörler

En iyi bilinen genetik risk faktörü şiddetli kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Günümüzde KOAH'tan doğrudan sorumlu genler konusunda bilgilerimiz yetersizdir (1).

Yaş ve cinsiyet

Yaş, KOAH gelişimi için bir risk faktörü sayılmaktadır. Ancak, sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a yol açıp açmayacağı, veya yaşın sadece yaşam boyu maruziyetlerin toplamını mı yansıttığı henüz iyi bilinmemektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda KOAH'ın prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmişken, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda muhtemelen tütün kullanma kalıplarındaki değişime bağlı olarak her iki cinsiyette eşit hale geldiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda kadınların tütün dumanına daha duyarlı olduğu ve eşit miktarda sigara içmelerine karşın erkeklerle göre kadınlarda daha şiddetli hastalık geliştiği bildirilmiştir (1).

Akciğer büyüme ve gelişmesi

Gebelik ve doğumda oluşan süreçler ve çocukluk ve adolesan dönemdeki maruziyetler akciğer büyümesini etkiler. Ulaşılan maksimum akciğer fonksiyon düzeyinin (spirometri ile ölçülen) düşük bulunması, KOAH gelişimi açısından artmış riske sahip bireyleri belirlemede yardımcı olabilir. Gebelikte ve çocuklukta akciğer büyümesini etkileyen herhangi bir faktör KOAH gelişimi açısından bireysel riski artırma potansiyeline sahiptir. Nitekim, doğum ağırlığı ve erken çocukluk dönemi solunumsal enfeksiyonlar ile yetişkinlikteki 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Çocukluk dezavantaj faktörleri olarak adlandırılan yaşamın erken dönemindeki faktörler yetişkinlik dönemindeki akciğer fonksiyonunu öngörmeye ağır sigara içimi kadar önemli görünmektedir. Üç farklı uzunlamasına kohortu değerlendiren yeni bir çalışmada, hastaların %50'sinde KOAH'ın FEV₁'in zaman

içinde hızlı azalmasına bağlı olarak geliştiği, ama diğer %50'sinde anormal akciğer büyüme ve gelişmesine bağlı olarak geliştiği bulunmuştur (1).

Partiküllere maruziyet

Tüm dünyada sigara içimi en çok karşılaşılan risk faktörüdür. Pasif sigara içimi de akciğerin toplam inhale partikül ve gaz yükünü arttırarak solunumsal semptomlara ve KOAH gelişimine katkıda bulunur. Gebelik döneminde annenin sigara içimi intra uterin akciğer büyüme ve gelişmesini etkileyerek ve olasılıkla immün sistemi etkileyerek fetüs için riske neden olabilir (1).

Organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve buharları içeren mesleki maruziyetler, KOAH için önemi yeterince kavranmamış risk faktörleridir. ATS, mesleki maruziyetlerin KOAH ile ilişkili solunumsal semptomlar veya fonksiyonel bozulmadan %10-20 oranında sorumlu olduğunu bildirmiştir (1).

Açık ateşte veya iyi çalışmayan sobalarda yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömür yüksek düzeyde iç ortam hava kirliliğine yol açabilir. Giderek artan kanıtlar iyi havalanmayan evlerde ısınma veya yemek pişirme amacıyla kullanılan biyomas yakıtlarının yol açtığı iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar insan evlerinde ısınma ve yemek pişirme amacıyla biyomas yakıt ve kömür kullanmakta ve bu durum risk altında popülasyonun ne kadar büyük olduğunu göstermektedir (1).

Yüksek düzeydeki dış ortam hava kirliliği kalp ve akciğer hastalığı bulunan kişilerde zararlıdır. Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolü çok açık değildir, fakat risk faktörü olarak rolü sigara dumanı ile karşılaştırıldığında göreceli olarak daha küçüktür. Ancak, mevcut kanıtlar hava kirliliğinin akciğer büyüme ve gelişmesinde önemli etkisi olduğunu göstermektedir (1).

Sosyoekonomik durum

Düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişiminde risk artışı ile ilişkilidir. Ancak, bu durumun yoksulluğun hangi bölümü ile ilişkili olduğu henüz çok iyi bilinmemektedir. Mevcut güçlü kanıtlar, KOAH gelişimi ile ters bir ilişkisi bulunduğunu göstermektedir. Ancak bu durumun iç ve dış ortam hava kirliliği, kalabalık yaşam, yetersiz beslenme, enfeksiyonlar veya düşük sosyoekonomik durumla ilişkili diğer faktörlerle ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir (1).

Astım ve hava yolu hiperreaktivitesi

Yapılan uzunlamasına çalışmalarda, yetişkin astımlılarda zaman içinde KOAH gelişme riskinin, astımı bulunmayanlara göre 12 kat fazla olduğu, astımlı hastalarda %20 oranında geri dönümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve genel popülasyonda kişinin beyanına dayalı astımın aşırı FEV₁ kaybı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Astımlı çocuklarda akciğer büyümesindeki azalma kalıbını inceleyen bir çalışmada bu çocukların erken yetişkinlik döneminde %11 oranında KOAH ile uyumlu akciğer fonksiyon bozulması geliştiği bildirilmiştir (1).

Kronik bronşit

Fletcher ve ark. çalışmasının aksine, daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar mukus hipersekresyonu ve artmış FEV₁ azalması arasında ilişki bulunduğunu, sigara içen genç yetişkinlerde kronik bronşit varlığının KOAH gelişme riskini arttırdığını bildirmişlerdir (1).

Enfeksiyonlar

Şiddetli çocukluk solunumsal enfeksiyon öyküsü, yetişkin dönemde azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunumsal semptomla ilişkilidir. HIV enfeksiyonu ve tüberkülozun da KOAH gelişimi açısından risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (1).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KOAH epidemiyolojisinin de yüksek-orta ve düşük gelirli ülkelerde farklı özellikler gösterdiği ve farklı risk gruplarına sahip olduklarını göstermektedir. Oysa Dünya Sağlık Örgütü ve Küresel Hastalık Yükü (GBD) çalışması verileri küresel bilgi ve eğilimleri yansıtmaktadır (13). Bu veriler güvenerek, yerel epidemiyolojileri, özellikle de düşük-orta gelirli ülkelerin ve kırsal alan yoksullarınının epidemiyolojik gerçeklerini saptayabilmek mümkün değildir. GOLD 2017 raporu da benzer özelliklere sahip olması nedeniyle düşük-orta gelirli ülkelerin KOAH sorununu görmek ve anlamak konusunda ciddi sorunlara sahiptir. Oysa dünyada KOAH'lı hastaların %90'ından fazlası düşük-orta gelirli ülkelerdeki yaşamakta ve ölmektedir. Bu özellikleriyle GOLD 2017 raporu, gelişmiş ülkelerin epidemiyolojik gerçekleri ile KOAH'a yaklaşan bir rapor özelliğine sahiptir.

GBD 2015 çalışmasında tüm dünyada KOAH'tan ölümler 3.2 milyon olduğu tahmin edilmiştir. Buna göre, KOAH nedeniyle gerçekleşen tüm ölümlerin %44,8'inden tütün kullanımı, %27,1'inden dış ortam hava kirliliği, %7,96'sından dış ortam hava kirliliği (ozon'un), %20,6'sından iç ortam hava kirliliğininin, %11,1'inden ise mesleki maruziyetlerin sorumlu olduğu izlenmektedir. Dış ve iç ortam hava kirliliği ve ozon birlikte değerlendirildiğinde, KOAH'dan ölümlerin %55,7'sinden hava kirliliğinin sorumlu olduğu izlenmektedir (14,15).

Yüksek gelirli ülkelerde tütün dumanı KOAH gelişimi açısından en önemli risk faktörü iken, tüm dünyada ve düşük gelirli ülkelerde KOAH gelişimi açısından en önemli risk faktörü ev içi hava kirliliği, özellikle de biyomas dumanına maruziyettir. Çünkü, tüm dünyada 1 milyar kişi sigara içerken, 3 milyar kişi biyomas yakıt dumanına maruz kalmakadardır. Tütün dumanı ve biyomas dumanına maruziyet KOAH gelişiminde benzer düzeyde (OR:2.4) etkilidirler. Bu nedenle küresel düzeyde KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü büyük oranda yoksul ülkelerde biyomas yakıt dumanına maruziyet olarak görülmektedir (16).

Risk faktörleri ile ilgili verileri değerlendirirken oldukça dikkatli olmak gerekmektedir. Çünkü, GOLD 2017 raporunda ve GBD 2015 çalışmasında tanımlanan risk faktörleri, tüm ölümlerin ancak 57,8'ini ve tüm DALY'lerin %41,2'sini açıklayabilmektedir. Geri kalan ölümler ve hastalık yükünün nedenleri çok iyi bilinmemektedir. Fakat, bunların büyük oranda henüz bilinmeyen çevresel faktörler ve sosyo-ekonomik faktörler olduğu düşünülmektedir.

GBD 2015 çalışmasında 195 ülkenin verilerinin değerlendirilmesinde, doğumda beklenen yaşam süresinin, kişisel gelir, eğitim süresi ve doğurganlık hızına göre oluşturulan sosyo demografik indeksi (SDI) ile paralel olarak arttığını, buna karşılık 50-75 yaş arası ölüm olasılığın SDI arttıkça azaldığını göstermiştir (14).

GBD 2013 çalışmasına göre 1990-2013 yılları arasında, KOAH'a bağlı mortalite sayısında %21 artış olmasına karşın, yaşa uyarlanmış mortalite hızında yine aynı dönemde

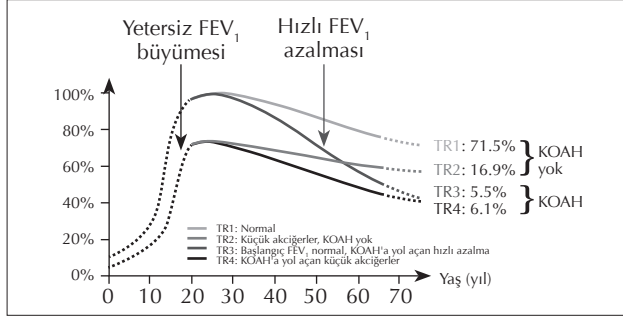
%32,3'lük bir azalma gerçekleşmiştir (17). GBD 2010 verileri kullanılarak 1990-2010 yılları arasındaki KOAH mortalitesindeki değişimi analiz eden bir çalışmada, KOAH mortalite sayısındaki artışın esas olarak yaşlı nüfusun artışına bağlı olduğu, yaşa ve cinsiyete uyarlanmış KOAH mortalite hızındaki azalmanın ise büyük oranda ülkelerdeki kişi başına düşen gayri safi milli gelirin artışına bağlı olduğu, sigara dumanına maruziyetteki düşmenin bu azalmada çok az etkisi bulunduğu bildirilmiştir (18). Burney ve ark. (19) bu çalışmasında, yaşa uyarlanmış KOAH mortalitesindeki azalmada, kişi başına düşen gayri safi milli gelirdeki artışın %26,2, sigara içimindeki azalmanın ise %3,9 oranında katkıda bulunduğu tahmin edilmiştir.

Yayınlanan bir BOLD analizinde, hava akımı obstrüksiyonu prevalansının sigara içme sıklığı ile korele olduğu, fakat hava akımı obstrüksiyonu prevalansının KOAH mortalitesi ile anlamlı bir korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Buna karşın, yoksulluk ve yetersiz akciğer gelişiminin bir göstergesi olan restriktif spirometrik bozulmanın [düşük zorlu vital kapasite (FVC)] KOAH mortalitesi ile anlamlı boyutta korele olduğu ve bu restriktif bozulmanın, en yüksek yoksulluk oranlarına sahip ülkelerde oldukça yaygın olduğu raporlanmıştır (20). KOAH mortalitesi, düşük gelirli ülkelerde, özellikle de kişi başına düşen gayrisafi milli gelirin 20 bin doların altında olduğu ülkelerde oldukça yüksektir (14).

İnsanların ve toplumların sağlık durumu, büyük oranda çok çeşitli belirleyicinin karmaşık etkileşimi tarafından belirlenir. Sağlıkın sosyal belirleyicileri, çok çeşitli kişisel, sosyal, ekonomik ve çevresel faktörü (eğitim, iş, gelir, sosyal statü, barınma koşulları, cinsel kimlik, kültür, vb.) içerir (20, 21). Sağlık bu sosyal belirleyicilerinin kombinasyonu ve karşılıklı etkileşimi sonucu, bireylerin ve toplumların sağlık durumlarında farklılıklar oluşur. Sağlıkta eşitsizlik, solunum sistemi hastalıklarında, diğer sistem hastalıklarına göre daha yaygındır. Bunun da nedeni, farklı toplumsal grupların yaşadıkları çevrelerdeki farklılıklar ve çevrenin solunum üzerine etkisidir. En düşük sosyal grupların, en yüksek sosyal gruplara göre, 14 kat fazla solunum sistemi hastalığına sahip olduğu bildirilmiştir (20). Tütün dumanı, iç ve dış hava kirliliği, çevresel maruziyetler ve mesleki tehlikeler diğer organlara göre akciğerleri daha çok etkilemekte ve etnik azınlıklar ve düşük sosyoekonomik durumda bulunanlarda eşitsizliğe yol açmaktadır. Bu anlamıyla yoksulluk ve sağlıkta eşitsizlik "nedenlerin nedeni" olarak görülmektedir. Çünkü yoksulluk, hem tütün, hava kirliliği, mesleki toz ve dumana maruziyeti arttırmakta, hem yetersiz akciğer gelişimine yol açmakta, hem sağlık hizmetlerine ulaşımı güçleştirmektedir, hem de önerilen tedaviye uyumu güçleştirmektedir (21).

Genel olarak bakıldığında, gelişmiş batı ülkelerinde veya yüksek gelirli ülkelerde (ABD, İngiltere, Kanada, İspanya, İsveç, Avusturya, Japonya) KOAH mortalite hızlarında azalma başladığı, bu azalmanın erkeklerde daha belirgin olduğu ve mortalite hızı yönünden erkekler ve kadınlar arasındaki farkın azalmaya başladığı izlenmektedir. Bu durumun, sigara içme prevalansında ve hava kirliliğindeki azalma ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise KOAH mortalite hızları, sigara içme prevalansı, biyomas yakıt dumanına maruziyet ve diğer faktörler nedeniyle daha yüksek bir hızda artıyor olabilir (22).

Lange ve ark. yeni yayınlanan çalışmalarında gelişmiş batı ülkelerinde oluşturulan üç bağımsız kohortta (Framingham



Şekil 1. Akciğer fonksiyonlarının doğal seyri. KOAH gelişiminde iki yol: (A) Erken yetişkinlik döneminde düşük akciğer fonksiyonu, ileri yaşlarda KOAH gelişimi, (B) Erken yetişkinlik döneminde normal akciğer fonksiyonu, yetişkin dönemde hızlı FEV₁ azalmasına bağlı KOAH gelişimi. FEV₁: Zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye. (Bölüm 1. Ref no 23).

Offspring Cohort, the Copenhagen City Heart Study, and the Lovelace Smokers Cohort bulunan ve kohorta girdiklerinde yaşları 40 yaş ve altında olan katılımcıları, akciğer fonksiyonları (FEV₁ beklenenin <%80 ve FEV₁ beklenenin >%80) ve 22 yıllık izlem sonrasında KOAH olup olmadıklarına bakarak gruplandırmışlardır (Şekil 1). Çalışmanın sonunda KOAH gelişenlerin yaklaşık yarısının erken yetişkinlik döneminde düşük FEV₁'e sahip olan katılımcılardan oluştuğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, erken yetişkinlik döneminde düşük akciğer fonksiyonuna (FEV₁ beklenenin <%80) sahip kişilerde KOAH gelişme riskinin (%26), normal akciğer fonksiyonuna sahip kişilerden (%7) üç kattan fazla olduğu saptanmıştır (23). Lange ve ark.nın çalışması, hem primer koruma çalışmalarının yeniden biçimlendirilmesini, hem de farklı yollarla gelişen KOAH'ta farklı tedavilere gereksinimin tartışılmasına yol açacaktır. Yapılan çalışmalarda ulaşılan maksimum FEV₁ üzerinde düşük doğum ağırlığının etkisi 250 ml, çocukluk çağı solunumsal enfeksiyonlarının etkisi 100-150 ml iken, düşük sosyoekonomik durumun etkisi 400 ml'ye kadar ulaşabilmektedir (24).

Sonuç: Yukarıdaki bilgiler ışığında bakıldığında GOLD 2017 raporunun sadece semptomları tedaviye amaçladığı, ancak özellikle KOAH'lı hastaların %90'dan fazlasının yaşadığı düşük-orta gelirli ülkelerde KOAH morbidite ve mortalitesini azaltmak gibi bir amacı ihmal ettiği görülmektedir. Bununla bağlantılı olarak, KOAH gelişiminin temel belirleyicisi olan sağlığın sosyal belirleyicilerindeki (yeterli gelir, uygun barınma, yaşam ve iş koşulları, kaliteli eğitim ve sağlık hizmetlerine ulaşım vb) bozulmayı irdelemediği izlenmektedir. Bu bozulmanın milyarlarca insanı nasıl yoksulluğa ve risk faktörlerine maruziyete sürüklediğini ve bu bozulmadan sorumlu olan küreselleşme ve ulus ötesi tütün, gıda-içecek ve fosil yakıt şirketlerinin hastalık taşıyıcı niteliklerine dikkate almadığı görülmektedir. Tüm dünyada KOAH gelişiminde en büyük risk faktörü olan biyomas yakıt dumanına maruziyetin yoksullukla bağlantısını ve yine KOAH gelişiminden en az %50 sorumlu olan ve genellikle yoksul ülkelerde gözlenen intra uterin ve erken çocukluk risk faktörlerinin nedenlerinin sorgulanmadığı izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med 1995;152:s77-s120.

3. European Respiratory Society Concensus Statement. Optimal assessment and management of COPD. Eur Respir J 1995;8:1398-420.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2001 (Available from: www.goldcopd.org).
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006 (Available from: www.goldcopd.org).
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2011 (Available from: www.goldcopd.org).
7. Rosenberg SR, Kalhan R, Mannino DM. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality and risk factors. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:457-69.
8. Faner R, Agusti A. Multilevel, dynamic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Heterogeneity. A challenge for Personalized Medicine. Annals ATS 2016;13(Supp 5):466-70.
9. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005;366:1875-81.
10. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. N Eng J Med 2016;374:1811-21.
11. Agusti A, Calverley PM, Decramer M, et al. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: Knowns and unknowns. J COPD 2014;1:166-84.
12. Erol S, Şen E, Kılıç GY, ve ark. GOLD 2017 Önerilerinin Hasta Gruplarında Oluşturduğu Değişim ve Tedavi Önerilerindeki Olası Etkileri (Türk Toraks Derneği 20 Yıllık Kongresinde sunulmak üzere kabul edilmiştir)
13. Nulu S. Neglected chronic disease: The WHO framework on noncommunicable diseases and implications for the global poor. Glob Public Health 2016.
14. 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.
15. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388:1659-724.
16. Assad NA, Kapoor V, Sood A. Biomass smoke exposure and chronic lung disease. Curr Opin Pulm Med 2016;22:150-7.
17. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385:117-71.
18. Burney PGJ, Patel J, Newson R, et al. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. Eur Respir J 2015;45:1239-47.
19. Burney P, Jithoo A, Kato B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and: the association with smoking and poverty—a BOLD analysis. Thorax 2014;69:465-73.
20. 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.
21. Kılıç B. Sağlıkta eşitsizlikler. In: Kocabaş A (Edit): Göğüs Hastalıklarında Son Gelişmeler. Akademisyen Tıp Kitapevi, Ankara 2014:511-6.
22. Abramson M. Declining COPD mortality: is the epidemic over? Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:1-3.
23. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2015;373:111-22.
24. Vestbo J, Lange P. Natural history of COPD: Focusing on change in FEV₁. Respirology 2016;21:34-4.

KOAH'LI OLGUNUN TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

TANI

GOLD 2017 raporunda KOAH tanısına yönelik olarak daha önceki kılavuzlarda birkaç kez değişim gösteren risk faktörlerinin semptomlar olmaksızın tek başına varlığının KOAH tanısının araştırılması için yeterli olabilmesi tekrar gündeme getirilmiştir. Buna göre dispne, kronik öksürük ve/veya balgam çıkarma yakınmasına sahip olan olgularda ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalan kişilerde KOAH araştırılmalıdır (1). *Bu görüş, semptomu olmayan ancak sadece risk faktörü olan KOAH'lıların tanı almasını kolaylaştırabileceği gibi sadece semptomu olan ve risk faktörü olmayan olgularda astım ile karışma olasılığını artırmaktadır. 2011 raporunda bu olasılık nedeniyle her iki koşulun birlikteliği önerilmekte iken 2017 yılında tek koşulun yeterliliğinin neden önerildiğine yönelik gerekçeler yeterli değildir. Öte yandan tek koşul varlığı Türkiye gibi sigara dışı risk faktörlerinin çok da iyi dokümanite edilemediği bir ortamda ya da semptomların varlığının pek çok başka nedene bağlanarak doktora başvuru nedeni sayılmadığı bir toplumda erken tanı açısından avantajlı gibi görünmekte olup bu konuda kanıt ihtiyacı duyulmaktadır.*

Öte yandan KOAH'ta farmakolojik tedavi kararı semptomların varlığında verilir. Klinik bulgular varlığında post-bronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ olması persistan hava akımı kısıtlılığını gösterir ve KOAH tanısı için gereklidir (1). *Unutulmamalıdır ki persistan hava akımı kısıtlılığı (fiks obstrüksiyon) sadece KOAH'ta değil, ağır astımda da görülebilir. Bu nedenle tanının doğruluğu iyi bir öykü ve tekrarlayan spirometrelerde gösterilen kalıcı hava akımı obstrüksiyonu ile netleştirilmelidir. Bir grup hastada KOAH semptomları olmasına rağmen, postbronkodilatör FEV_1/FVC değerinin $\%70$ 'in altına inmediği görülmektedir. Bu olguların yakın izlemi gerekir. Bu olgularda sigara ve diğer risk faktörlerinden kaçınılması ve fiziksel aktivitenin ısrarla önerilmesi gereklidir (2). 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. Bu nedenlerden dolayı TTD KOAH ÇG grubu; KOAH tanısını koymada, hastalığın progresyonunu ve aktivitesini belirlemede ve ayırıcı tanıda kullanmak üzere tanıda ve her takip vizitinde kalite standartlarına uygun yapılmış spirometrik incelemeyi önermektedir. Ulusal Spirometri Standartları Kılavuzu yayın aşamasındadır (3). Tüm göğüs hastalıkları alanında bu standartlara uyulması önerilir. Çünkü ülkemizde kalite standartlarına uymayan spirometri oranı Türkiye Kronik Hastalık yükü çalışmasında çok yüksek bulunmuştur (4). Tüm dünyada ve Türkiye'de spirometrinin yeterince kullanılmadığı dikkate alındığında GOLD 2017 raporunda tedavi kararında spirometrinin dışarda bırakılmasının, spirometrinin terk edilmesi anlamına gelmediğinin altını çizmek gerekir.*

Önceki GOLD dokümanlarının aksine GOLD 2017'de hastalık tanımında semptomlara yer verilmiştir. Bunun en önemli nedeni farmakolojik tedavinin büyük oranda semptomlara dayalı olmasıdır. Bu nedenle GOLD 2017'de ayrıntılı açıklanan semptomlara biz de mevcut dokümanda yer vermeyi uygun gördük. Semptomların ifade edilmesi sadece hastalığın patogenezi ile ilgili değil, pek çok sosyokültürel faktörden de etkilendiği unutulmamalıdır. Semptomların ifadesi kişiden kişiye toplumdan topluma değişkenlik gösterebilir. Nefes darlığı bir algıdır ve cinsiyetten, psikolojik alt yapıdan, etnik faktörlerden, coğrafyadan etkilenebilir. TTD 2014 KOAH raporunda semptomlara yönelik detaylı bilgilendirme verilmediği için mevcut raporda GOLD 2017 dokümanından uyarlanmış ayrıntılı semptom tanımlamaları verilmiştir. TTD KOAH ÇG olarak iyi bir öykünün tanı ve tedavideki rolü nedeniyle bu bölümde GOLD 2017 değerlendirmelerine katılmaktayız.

GOLD 2017 raporunda dikkati çeken bir diğer özellik de; risk faktörlerinin detaylandırılması, akciğerin gelişimsel bozukluğuna yapılan vurgudur. Bu konu ülkemiz gibi gelişmekte ve az gelişmiş ülkeler için önemlidir. Sigara dışı risk faktörleri ve kötü hava kalitesinin vurgulanması gereklidir. Bu konu risk faktörlerine yönelik bölümde ayrıca ele alınmıştır. Semptom ve risk faktörlerinin değerlendirildiği tablo Apendiks Tablo S1'de verilmiştir (1).

SEMPTOMLAR

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Olguların $\%30$ 'una yakın bir oranında balgamlı bir öksürük vardır. Bu semptomlar, günden güne değişkenlik gösterir ve yıllar içerisinde hava akımı

kısıtlanmasının gelişiminden önce ortaya çıkabilir. Anlamli hava akımı kısıtlanması kronik dispne ve/veya öksürük ve balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi bunun tam tersi de mümkündür. KOAH tanısı, temel olarak; 'hava akımı kısıtlanması'yla konmasına rağmen pratikte tedavi gereksinimi, semptomların hastanın yaşamı üzerindeki etkisine bağlı olarak ortaya çıkar (1).

DİSPNE: KOAH'ın kardinal 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. Dispneyi tanımlama, bireysel ve kültürel olarak değişkenlik gösterebilir (1).

ÖKSÜRÜK: Kronik öksürük genellikle KOAH'ın ilk semptomudur ve hasta tarafından sigara ve/veya çevresel maruziyetlere bağlı olduğu düşünülerek patolojik bir semptom olarak algılanmaz. Başlangıçta, öksürük aralıklı olabilir, sonradan gün boyu devam eden ve her gün ortaya çıkan bir karakter alır. KOAH'ta kronik öksürük balgamlı veya balgamsız olabilir. Bazı olgularda anlamli havayolu obstrüksiyonu öksürük olmadan da gelişebilir (1).

BALGAM ÇIKARMA: KOAH'lı 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 rutin tanımıdır. Ancak bu tanım, her zaman KOAH'taki balgam çıkarma durumunu yansıtmaz. Balgam çıkarma, zaman zaman alevlenir ve artarken zaman zaman da remisyona girer. Balgam pürülansı, inflamatuvar belirteçlerin arttığı bulgusudur. Aynı zamanda her ne kadar balgam pürülansı ve alevlenme arasındaki ilişki zayıf olsa da, pürülansın olması bakteriyel bir alevlenmeyi gösterir (1).

WHEEZING VE GÖĞÜSTE SIKIŞMA: Wheezing ve göğüste sıkışma; günden güne ve gün içinde değişebilen semptomlardır. Laringeal seviyede işitilebilen wheezing olabilir ve oskültasyonda anormalliklerin eşlik etmesi gerekmez. Alternatif olarak oskültasyonda yaygın ekspiratuvar ve inspiratuvar ronküsler olabilir. Göğüste sıkışma hissi genellikle efor sonrasıdır. Wheezing veya göğüste sıkışma hissinin olmaması KOAH tanısını dışlamadığı gibi varlığı da astım tanısını doğrulamaz (1).

SPIROMETRI

KOAH kesin tanısı spirometri ile konur. Tanı kriteri post-bronkodilatör FEV₁/FVC <%70 olmasıdır. 'Sabit oran' kriteri basittir ve referans değerlerden bağımsızdır. Ayrıca tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda tedavi önerilerinin çoğu, bu kritere dayanılarak oluşturulmuştur (1). Öte yandan bu değer yaşlı popülasyonda aşırı bir şekilde KOAH tanısının konmasına, 45 yaş altı genç popülasyonda ise yetersiz tanıya neden olabilir. Bu durumda %15 kadar olguda hatalı tanı ihtimali vardır. Bu nedenle alternatif olarak normalin alt sınırı (LLN) değerlerinin kullanılması ERS tarafından önerilmektedir (5). Aynı zamanda bu değerlendirme postbronkodilatör FEV₁'i kullanan geçerli referans değerlerinin hangisinin kullanılacağına son derece bağlıdır. Normalin alt sınırı 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 havayolu obstrüksiyonunun yanlış tanımlanmasını azaltabilir öte yandan normalin alt sınırı değeri kullanılmasının geçerliliğini göstermeye yönelik longitudinal çalışmalar veya sigaranın major KOAH nedeni olmadığı toplumlarda referans değerler bulunmamaktadır (6). *TTD KOAH ÇG, GOLD 2017 ile paralel olarak Türkiye'de solunum fonksiyon testleri için standardizasyon ve normalin alt sınırı için referans değerler olmadığından tanıda sabit oran kullanımını önermektedir.*

Spirometrik ölçümlerin kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrasında yapılması, değişkenliğin en aza indirilmesinin sağlanması açısından önerilmektedir. Postbronkodilatör spirometrik ölçüm, tanı ve hastalık ağırlığının derecelendirilmesinde gereklidir, ancak reverzibilite testi (reverzibilite düzeyinin ölçülmesi) önerilmemektedir. Reverzibilite düzeyi ölçümünün KOAH tanısı konulmasına, astım ile ayırıcı tanıya veya bronkodilatör ve kortikosteroidler ile uzun süreli tedaviye yanıtı belirlemede katkısının olmadığı gösterilmiştir (1, 7). *Reverzibilitenin astım KOAH ayırıcı tanısındaki yeri günlük pratikte hekimler arasında kafa karışıklığına yol açmaktadır. Öte yandan 'Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT)' çalışmasında, KOAH olgularının %60'ında FEV₁ 'de %12 ve 200 mL olan açılma kriteri karşılanmaktadır (8). Astım-KOAH Birlikteliği (AKO) halinde ya da fiks obstrüksiyon oluşmuş astım olgularında yüksek düzeyde açılma oranları görülebilmektedir. Bu olgular diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmeli ve tek başına açılma oranları ile KOAH tanısı dışlanmamalıdır (9).*

Spirometri ile toplum taramasının faydalı olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Tütün ve benzeri ürünlere anlamli maruziyeti olmayan ve asemptomatik bireylerde, spirometri ile tarama ve izlem önerilmemektedir (10). Ancak 20 paket yıl tütün/sigara kullanan veya sık solunum yolu enfeksiyon öyküsü olan bireylerde KOAH erken tanısı ve olgu saptama yönünden spirometrinin tanısallık katkısı daha fazladır (11, 12). *Bu nedenle TTD KOAH ÇG, semptomu olmayan olgularda ulusal tarama programlarının etkililiğine yönelik bir veri ortaya çıkana dek spirometri ile tarama önerisinde bulunmamaktadır. Bu konunun yakından izlenmesi gereklidir.*

GOLD 2017 raporu, Global Lung Initiative (GLI) tarafından spirometre için geliştirilmiş yeni bir yaklaşıma yer vermiştir. Sabit oran kullanıldığında yaşa bağlı değişimlerin etkilerini minimize indirmek amacıyla 'z skoru' adı verilen bir parametre kullanılmıştır. Bu yöntemde FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC için 'z skor'ları hesaplanmıştır. Z skoru-1.64 demek; spirometri parametresinin tam olarak, normal popülasyonun %5 persantilindeki alt sınırı değerinde bulunması anlamına gelmektedir. GLI tarafından tanımlanan bu yaklaşımda 95 yaşına kadar olan yaş gruplarında ve birçok etnik özelliğe göre belirlenmiş denklemler bulunmaktadır. Bu konunun detayları ilgili kaynakta yer almaktadır (13).

KOAH BİRLEŞİK DEĞERLENDİRME (GOLD 2017 ABCD EVRELEMESİ)

GOLD 2017 raporunda GOLD 2011'de oluşturulan birleşik değerlendirme sistemi güncellenmiştir. 2011 öncesi FEV₁ ölçümüne dayalı evreleme sistemi ile 2011 sonrası birleşik

değerlendirmeye dayalı evreleme sistemi, mortaliteyi öngörme gücü bakımından karşılaştırıldığında birleşik indeksin bir avantajı gösterilememiştir (14-16). *Bu değerlendirme karmaşık bulunduğu için ülkemizde ve dünya pratiğinde klinisyenler tarafından kabul görmemiştir. Bu nedenle bireysel tedaviye bir adım olarak görülen birleşik değerlendirme sisteminin kullanılmasının yaygınlaştırılması ancak basitleştirilmesi halinde mümkün olabilir. Bu nedenle farmakolojik tedaviyi yönlendirmede GOLD 2017 raporunda FEV₁ dışında bırakılmıştır. Bu sayede 2011 versiyonunda ortaya konan FEV₁ ve/veya alevlenme sayısına dayalı karmaşık değerlendirme sadece 'alevlenme sayısına ve semptom düzeyine' bağlı kılınmış ve böylece basitleştirilmiştir. Komitenin bu şekilde kılavuz uyumunun artacağını hedeflediğini tahmin etmekteyiz. Güncellenen evreleme önerisi Şekil 2'de verilmiştir (1). Buna göre spirometrisinin tanıda, nonfarmakolojik tedavi değerlendirmesinde ve prognoz takibinde kullanımı önerilirken tedavi kararında kullanımına gerek duyulmadığı bildirilmiştir (1).*

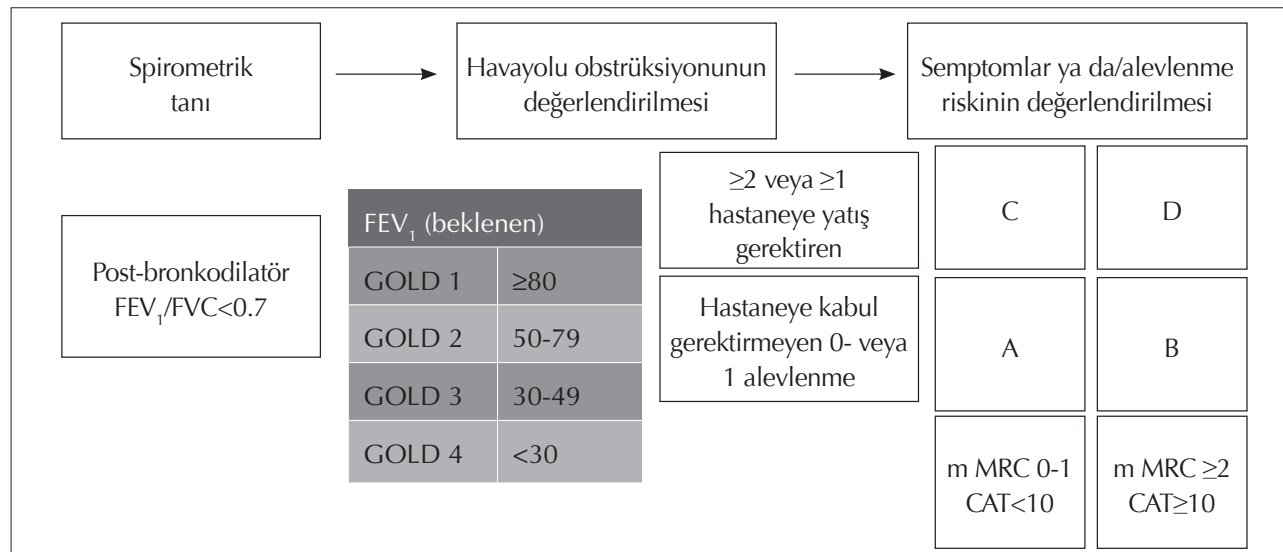
Ancak TTD KOAH ÇG; spirometrisinin hem tanıda hem prognozda hem de hastalık aktivitesinin takibinde kullanılmaya devam edilmesini önermektedir. Bu konudaki fikirlerimiz bu bölümün girişinde ayrıntılı olarak aktarılmıştır. İlave olarak KOAH'ta semptom düzeylerinin spirometri ile uyumsuz olduğu durumlarda örneğin nefes darlığına neden olabilecek diğer durumların araştırılması gerekebilir. Bu tür bir durumun tespiti için düzenli spirometrik inceleme yapmaktan vazgeçmemek uygun olur.

Birleşik değerlendirmede modifiye medical research council (mMRC) ya da KOAH değerlendirme anketi (CAT)'in kullanılması önerilmektedir (Apendiks S2, 3) (17). KOAH kontrol anketi (CCQ) raporda adı geçen diğer bir değerlendirme anketi olup pratikte ve klinik çalışmalarda çok tercih edilmediği için öne çıkmamaktadır. 2011'den beri süregelen tartışmalardan biri CAT ve mMRC uyumunda kullanılan kesim noktalarıdır. Çalışmalarda St George Solunum Anketi (SGRQ)'nin 25 değeri ile CAT'in 10 ve mMRC'nin 1 değeri örtüşmektedir. Dolayısıyla az ve çok semptomatik olgunun değerlendirilmesinde CAT kesim noktası 10 olarak kabul

edildiğinde mMRC'nin kesim noktasının da 1 olması beklenebilir. Öte yandan 2011'den bu yana GOLD komitesi yüksek semptomatik olma sınırını mMRC'de 2 ve üzeri olarak belirlemiştir (1). mMRC'nin kullanım kolaylığı avantajı vardır. Ancak, CAT nefes darlığı dışındaki diğer semptomları da içerir ve sadece 8 sorudan oluşur (1). *Günlük pratikte CAT ile mMRC arasında uyumsuzluklar görülmektedir. mMRC düşük saptanan bir hastanın CAT skorunun yüksek olmasıyla sıkça karşılaşılmaktadır. Bunun tersi de mümkün olabilir. TTD KOAH ÇG, CAT kullanımını önermekle beraber bir hasta başına düşen muayene süresi ülkemizde çok kısıtlı olduğu için CAT uygulanması zor bir değerlendirme aracıdır.*

Birleşik değerlendirmenin en önemli komponenti olan alevlenmeler 2017 dokümanında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Hafif alevlenme (sadece kısa etkili beta₂ agonistler ile tedavi gerektiren), orta (kısa etkili beta₂ agonistler yanı sıra antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi gerektiren), ağır (acil servis başvurusu veya hospitalizasyon gerektiren) alevlenmeler olarak sınıflandırılmıştır. Ağır alevlenmelere solunum yetmezliği eşlik edebilir. 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. Havayolu obstrüksiyonunun ağırlaşması; alevlenme sıklığının, hospitalizasyonun ve ölüm riskinin artışına neden olur. Popülasyon düzeyinde; orta düzeyde havayolu obstrüksiyonu olan olguların yaklaşık %20'si antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid gerektiren alevlenme geçirmektedirler. Alevlenme riski ağır (GOLD 2010 Evre 3) ve çok ağır (GOLD 2010 Evre 4) olgularda daha fazladır. Ancak sadece FEV₁, alevlenme ya da mortaliteyi ön görmemektedir. Tüm bu nedenlerle alevlenme sayısı ve şiddetinin değerlendirilmesi ve tedavinin planlanması açısından, birleşik değerlendirmenin çok önemli bir parçasıdır (1).

Ancak alevlenme öyküsünün hastanın ifadesine dayanması bazı kısıtlamalara neden olmaktadır. Olguların büyük bir kısmı alevlenmeleri hatırlamamakta ve sağlık kuruluşuna başvurmamaktalar. Ayrıca ülkemizde düzenli kayıt ve sevk zinciri



Şekil 2. GOLD 2017'ye göre KOAH'ta yeni değerlendirme şeması (Bölüm 2. Ref no 1)

FEV₁: Zorlu ekspiruar volüm birinci saniye, FVC: Zorlu vital kapasite, mMRC: Modifiye Medical Research Council, CAT: KOAH değerlendirme testi

sağlıklı kullanılmadığından, hastaların aynı nedenle birden çok sağlık kuruluşuna başvurması mümkündür. Bu durum sağlık verilerinde karmaşaya neden olabilmektedir. Ayrıca acil servis başvurusu 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 ayırd edilmesi güçlüğünü 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 ÇG; KOAH alevlenmeye bağlı acil servis başvurularını 24 saatten fazla yatış söz konusu olmadığında 'orta alevlenme' olarak kabul edilmesini önermektedir.

Son yıllarda kan eozinofil sayısının alevlenme engellemesinde seçilecek farmakolojik ajanlara yol gösterebileceğine yönelik veriler mevcuttur. Alevlenme öyküsü olan KOAH'lı olgularda yapılan iki klinik çalışmanın sonucunda; sadece uzun etkili beta-2 agonistlerle (LABA) tedavi edilen olgularda yüksek kan eozinofil sayılarının, sık alevlenmeyi ön görebildiği gösterilmiştir (18, 19). Ayrıca, yüksek eozinofil sayısı olan olgularda, inhaler kortikosteroid/uzun etkili beta-2 agonist (İKS/LABA)'nın tedavi etkisi sadece LABA kullananlara göre daha iyi bulunmuştur. Bu bulgulara göre kan eozinofil-leri; 1) Alevlenme öyküsü olan hastalarda alevlenme biyobelirtecidir. 2) İKS'lerin alevlenme önlenmesi üzerindeki etkilerini önceden belirleyebilir. Bir büyük kohort çalışmada; yüksek kan eozinofil değerleri ile artmış alevlenme sıklığı arasında ilişki bildirilmiştir (20). Ancak bu sonuç, başka bir kohort çalışmada doğrulanmamıştır (21). Çalışmalardaki farklı sonuçlar, önceki alevlenme öykülerinin ve İKS kullanımının farklılığına bağlanmıştır (1).

Eozinofillerin tedaviyi yönlendirmedeki etkisine dair yeni çalışmalara gereksinim vardır. TTD KOAH ÇG, GOLD 2017 raporu ile paralel olarak prospektif araştırmalarla kanıtlanmadığı sürece eozinofil sayısını biyobelirteç olarak kullanmayı önermemektedir.

EK TETKİKLER

Görüntüleme

Akciğer grafisi amfizemi gösterebilmekle beraber KOAH tanısı için kullanılamaz. Ancak alternatif tanıları dışlamak ve eşlik eden komorbid durumların (fibrozis, bronşektazi, plevral hastalıklar, kalp hastalıkları, kifoskolyoz) saptanması için gereklidir. Bronşektazi, akciğer kanseri ve emboli şüphesi dışında bilgisayarlı tomografi (BT) endikasyonu bulunmamaktadır. Bronkoskopik ya da cerrahi volüm azaltıcı girişimin düşünüldüğü durumlarda, amfizem türünün ve dağılımının saptanması için de BT kullanılmaktadır (1). *Türkiye'de acil servisler başta olmak üzere, gereğinden fazla BT kullanımı vardır. Bu durum aşırı radyasyon riski açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur.*

Oksimetre ve Arteriyel 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 arteriyel kan gazı (AKG) bakılması önerilir. Arteriyel kan gazı için arteriyel örnek alın-

ması bazen güç olabilmekte ya da alınan örnek venöz kan örneği olabilmektedir. Venöz kan gazı, sistemik karbondioksit ve pH'ın belirlenmesini sağlayan örnektir. Venöz kan gazının en büyük sakıncası oksijenizasyon konusunda net bilgi verememesidir. Bu nedenle, pulse oksimetre ile birlikte kullanılmalıdır. Arteriyel kan gazı, oksijenizasyonun ölçümünde daha doğru sonuç vermesine rağmen, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), pH, ve bikarbonat (HCO₃) ölçüm sonuçları minör farklarla arteriyel örnek ile benzerdir (22).

- Santral venöz pH genellikle, arteriyel pH'ya göre 0,03-0,05 ünite daha düşük, PaCO₂ genellikle 4-5 mmHg yüksek ve HCO₃ ise ya çok az yüksek ya da aynıdır. Örneğin pulmoner arter kateterinden alınan miks venöz kan, santral venöz kateterden alınan örnekle hemen hemen aynı değerleri verir (22).
- Periferik venöz kan pH'ı, arteriyel pH'dan yaklaşık 0,02-0,04 ünite daha düşüktür, venöz HCO₃ yaklaşık 1-2_{meq/L} yüksek ve venöz PaCO₂ ise yaklaşık 3-8 mmHg daha yüksek bulunur (22).

Egzersiz Testleri ve Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesindeki azalmanın en güçlü belirleyicisi; laboratuvar ortamında 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 (23).

Fiziksel aktivite; egzersiz kapasitesinden çok prognoz belirlemede daha sık kullanılır. Fiziksel aktivite ölçümü için çok sensörlü cihazlar veya akselerometreler önerilmektedir. Hastalığın önlenmesi ve daha sağlıklı bir yaşam tarzının oluşturulabilmesi için günde 10.000 adım atılmasının etkili olduğu ileri sürüldüğünden (24), genel popülasyonda yürümeyi önermek 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 5 gün ve günde 30 dakikalık fiziksel aktivitenin (örneğin tempolu yürüyüş) hedeflenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (25). *KOAH ÇG, fiziksel aktivitenin prognoz ve alevlenme üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle KOAH hastalarının fiziksel aktif olmaları yönünde cesaretlendirilmeleri gerektiğini düşünmektedir.*

AYIRICI TANI

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. Öte yandan ağır kontrolsüz astımda fiiks hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir. Son yıllarda her iki hastalığın birlikte oluşu astım KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlanmıştır. Astım komponenti olan olgularda tedavi İKS kullanılması gerekir. Böyle olguların saptanması için öyküde astımla uyumlu olabilecek semptomların sorgulanması ve sinüzit, alerjik rinit gibi ek hastalıkların incelenmesi gerekir. Bu tür hastaların takiplerinde SFT'deki değişikliklerin monitorize edilmesi gereklidir (1).

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Vrbica Ž, Labor M, Gudelj I, Labor S, Jurić I, Plavec D, MARKO study group. Early detection of COPD patients in GOLD 0 population: an observational non-interventional cohort study - MARKO study. *BMC Pulm Med* 2017;17:36.
3. Türk Toraks Derneği Ulusal Spirometri ve Laboratuvar Standartları. *Tüberküloz Toraks Dergisi*. Baskıda (Makale no: 2017007).
4. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.
5. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Res J* 2005;26:319-38.
6. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV₁/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med* 2011;105:907-15.
7. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristics of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:701-8.
8. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
9. Cosentino J, Zhao H, Hardin M, et al. COPD Gene Investigators. Analysis of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome Defined on the Basis of Bronchodilator Response and Degree of Emphysema. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1483-9.
10. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:1372-7.
11. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of spirometric impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:727-35.
12. 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.
13. 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;1:43-50.
14. 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.
15. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, et al. 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.
16. 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.
17. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi raporu 2014. *Türk Thorax J* 2014;15:S1-S76.
18. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
19. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:523-5.
20. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management, 21 Sep 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave07047documents> (accessed 1 August 2016).
22. Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C, et al. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *J Intensive Care Med* 2010;25:104.
23. Mador MJ, Modi K. Comparing Various Exercise Tests for Assessing the Response to Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36:132-9.
24. NHS Choices. NHS Live well. Department of Health. The 10.000 steps challenge. Available from <http://www.nhs.uk/Livewell/loseweight/Pages/10000stepschallenge.aspx> Last accessed November 2016.
25. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140: 331-42.

KOAH'TA TEMEL TEDAVİ: HASTALIK GELİŞİMİNİN VE İLERLEMESİNİN ÖNLENMESİ

GOLD 2017 Raporu Bölüm 3'te 'Koruma ve Sürdürüm Tedavisini Destekleyen Kanıtlar' başlığı altında iki sayfada sigarayı bırakmada farmakolojik tedavi ve aşılamaların anlatıldığı, Bölüm 4'te ise 'Stabil KOAH Tedavisi' başlığı altında risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması alt başlığında bir sayfa tütün dumanı, iç ve dış ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyetten söz edilmiştir (1). Bu rapora göre:

KOAH'ta koruma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması önemlidir. Sigara içimi KOAH'ta en yaygın karşılaşılan ve kolayca belirlenebilen risk faktörüdür. Bu nedenle sigara içen tüm kişilerde sigarayı bırakma sürekli olarak teşvik edilmelidir. Buna ek olarak mesleki toz, duman ve gazlara ve iç/dış ortam hava kirlenmelerine kişisel toplam maruziyeti azaltmak hedefi mutlaka gözönünde tutulmalıdır (1).

TÜTÜN KULLANIMININ BIRAKILMASI

İçmeyi sürdüren tüm KOAH'lı hastalarda sigarayı bırakma temel bir girişimdir. Sigarayı bırakma mesajını vermede ve bu konuda girişimde bulunmada sağlık hizmet sunucuları son derece önemlidir. Sigara içen hastalar her fırsatta bırakmaları konusunda teşvik edilmelidirler. Bırakmayı düşünen hastalara önerilerde bulunulmalıdır. Mümkünse hastalar, hasta motivasyonunu ve güvenini artırma, hasta eğitimi, ilaç ve ilaç dışı girişimlere odaklanan davranış değişikliği tekniklerini içeren kapsamlı bir sigara bırakma programına sevk edilmelidir. Sigarayı bırakmak KOAH'ın doğal gelişimini etkilemede en büyük etkiye sahiptir. Eğer sigarayı bırakmaya yeterli kaynak ve zaman ayrılabilirse uzun süreli başarılı bırakma oranı %25'i geçebilir (1).

Nikotin yerine koyma ürünleri

Nikotin yerine koyma tedavisi uzun süreli sigarayı bırakma oranlarını artırır ve bu anlamda plesebodan daha etkilidir. Nikotin yerine koyma tedavisinde e-sigara gibi giderek artan oranlarda kullanılmakla birlikte, bu amaçla kullanımlarının etkinliği tartışmalıdır (1).

Farmakolojik ürünler

Vareniklin, bupropion ve nortriptilin uzun süreli bırakma oranlarını artırır, ancak tek başına kullanımlarından çok bir girişim programının parçası olarak kullanılmalıdır (1).

Sigarayı bırakma programları

Sigarayı bırakma girişiminde beş aşamalı program sigarayı bırakmak isteyen hastalarına yardım etmek isteyen sağlık görevlilerine rehberlik için bir çerçeve sunmaktadır. Sağlık görevlilerince yapılan bırakma önerileri, kendi başına yapılan bırakma girişimlerinden çok daha fazla bırakma oranları sağlar. İlaç tedavisi ile davranış tedavisinin kombinasyonu sigarayı bırakma oranlarını artırır (1). Bu konudaki yaklaşım ve öneriler başka kaynaklardan elde edilebilir (2).

İÇ VE DIŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ

İç ve dış ortam hava kirliliği riskini azaltmak mümkündür ve bunun için halk sağlığı politikası, yerel ve ulusal kaynaklar, kültürel değişiklikler ve hastaların bireysel olarak yapması gerekenler vardır. Biyomas yakıt dumanının maruziyeti azaltmak, tüm dünyada KOAH prevalansını azaltmada büyük önem taşımaktadır. Etkin bir havalandırma, kirlenmeye yaymayan sobalar ve benzer girişimler mümkündür ve önerilmelidir (1).

MESLEKİ MARUZİYET

Mesleki maruziyetleri azaltmanın aynı zamanda KOAH yükünü de azalttığını gösteren çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak, işyerlerinde bu maruziyeti yaşamakta olan hastalarda mümkünse bu iritanlara maruziyetten kaçınmalarını önermek mantıklıdır (1).

AŞILAMALAR (İNFLUENZA VE PNÖMOKOK AŞILARI)

İnfluenza aşısı ciddi hastalık, ölüm ve iskemik kalp hastalığı riskini ve toplam alevlenme sayısını azaltır. Ölü ya da inaktif edilmiş virüs içeren aşılar önerilir ve bunlar yaşlı KOAH'lı hastalarda daha etkilidir. Pnömonokok aşısı (PCV13 ve PSV23) 65 yaş ve üstü tüm hastalara önerilir (1).

Dünya Sağlık Örgütü sağlığı, “sadece hastalıklardan ve mikrop-lardan korunma değil, bir bütün olarak fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyi olma hali” olarak açıklar. Geçen 10 yılda yapılan çalışmalar, bir toplumun sağlık düzeyini belirlemede tedavi edici sağlık hizmetlerini %25, buna karşılık sosyo-ekonomik düzeyin %50 oranında etkili olduğunu göstermiştir (3). Bu anlamıyla bir toplumun sağlığı büyük oranda o toplumun sosyoekonomik düzeyiyle yakından ilişkilidir. Bu durum, sağlığın, sağlık hizmetlerinden çok daha fazla ve öte bir şey olduğunu, sağlığın tüm sosyal belirleyicileri arasında sosyo-ekonomik çevrenin sağlığın en önemli belirleyicisi olduğunu göstermektedir (3, 4).

KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörlerini belirlemek ve ve bu faktörler arasındaki etkileşimi daha iyi anlamak, KOAH prevalansını ve yükünü azaltmak için uygun stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çünkü, günümüzde KOAH'da şifa sağlayan hiçbir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır ve mevcut tedaviler (bronkodilatörler, inhale steroid ve fosfodiesteraz inhibitörü ilaçlar) temel olarak hastalığı değil, semptomları, alevlenmeleri, akciğer fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirici özelliktedir. Bu nedenle de yaşam boyu kullanılmaları gerekmektedir. Hastalık yerleştikten sonra var olan havayolu ve/veya akciğer parankim hasarını geri döndürmeyi hedefleyen bir strateji oldukça fazla engellere sahiptir. Bu nedenle; KOAH gelişimini önlemek için, hastalık gelişimini kolaylaştırıcı faktörleri hedefleyen bir yaklaşım, en yüksek başarı olasılığına sahip yaklaşım olacaktır (5-7) (Tablo 1). KOAH tedavisi ile ilgili bilgilerimiz esas olarak sigara içimi ile oluşan ve hızlı FEV₁ kaybı ile karakterize KOAH'lı hastalardan elde edilen bilgilerdir. Ancak küresel KOAH'lı hastaların en az %60'ını oluşturan biyomasa ikincil KOAH, mesleki maruziyetlere ikincil KOAH ve yetersiz akciğer gelişimine ikincil KOAH'ın tedavisi konusunda yeterli bilgiye sahip değiliz. Bu da, hastalık nedenlerine ve nedenlerin nedenine yönelik yaklaşımların günümüzde hastalık tedavisinin temelini oluşturduğunu göstermektedir (8, 9).

Yapılan çalışmalarda, eğitim, meslek ve gelir düzeyi ile ölçülen sosyo-ekonomik durum (SES) ile KOAH'ın tüm çıktıkları (prevalans, insidans, mortalite, hastaneye yatışlar) arasında anlamlı boyutta ters ilişki bulunduğu, en düşük SES'e sahip bireylerin, en yüksek SES'e sahip bireylere göre en az iki kat kötü KOAH çıktıklarına sahip oldukları gösterilmiştir (4). Bu durum, SES'deki eşitsizliğin kaldırılmasının, bugün kullandığımız KOAH ilaçlarından daha büyük etkiye sahip olacağını düşündürmektedir. Nitekim, gerek ulusal, gerekse küresel düzeyde yapılan çalışmalarda KOAH mortalitesindeki azalmanın, farmakolojik tedavi ile değil, temel olarak kişi başına düşen gayrisafi milli gelirin artması, sigara içme prevalansının, biyomas maruziyetinin ve hava kirliliğininin azaltılması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bu görüşü destekler niteliktedir (10-14). Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlıkta eşitsizliğin iyileştirmesi konusundaki önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir (15).

Sonuç: Tüm bu bilgilere karşın GOLD 2017 raporuna bakıldığında 132 sayfalık rehberin sadece 3 sayfasının KOAH gelişiminin önlenmesine ayrıldığı izlenmektedir. Uygun koruyucu önlemlerle KOAH gelişimini en az %80 oranında

Tablo 1. KOAH'ta korunma ve semptomların tedavisi (Bölüm 3 ref no 5-7)

Temel Yaklaşım (Hastalık gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi)	1.Sağlığın sosyal belirleyicilerinin iyileştirilmesi 2.Gebelik, yeni doğan ve yetişkin dönemlerinde risk faktörlerinin azaltılması a. Tütün/nikotin kullanımına başlanmaması, başlanmışsa bırakılması b. İç ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi c. Mesleki maruziyetlerin önlenmesi d. Çocukluk dönemi enfeksiyonlarının önlenmesi 3.Uygun kilonun korunması, düzenli fiziksel aktivite 4.Aşılama
Semptomların Tedavisi (Farmakolojik Tedavi)	1.Bronkodilatörler 2.Kortikosteroidler (inhale, sistemik) 3.Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri 4. Diğer farmakolojik tedaviler
Diğer Yaklaşımlar	1.Pulmoner rehabilitasyon 2.Cerrahi yaklaşımlar 3.Uzun süreli ev oksijen tedavisi, ventilatör desteği 4.Bronkoskopik volüm küçültme

Tablo 2. Sağlıkta eşitsizliği iyileştirmek için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri (Bölüm 3 ref no 15)

- İnsanların doğduğu, büyüdüğü, çalıştığı ve yaşandığı günlük yaşam koşullarını iyileştirmek
- Gündelik yaşam koşullarının yapısal nedeni olan, gücün, paranın ve kaynakların eşitsiz dağılımını, küresel, ulusal ve yerel düzeyde durdurmak
- Sorunun boyutlarını ölçmek, değerlendirmek, konu ile ilgili bilgiyi genişletmek, sağlığın sosyal belirleyicileri konusunda eğitilmiş bir insan gücü oluşturmak ve sağlığın sosyal belirleyicileri konusunda kamuoyu farkındalığını artırmak

önlemek mümkünken, hastalık mortalitesi ve doğal gelişimine etkisi gösterilememiş ilaç ve hastane tedavisine bu boyutta ağırlık verilmesi, GOLD 2017 raporunun daha çok semptom tedavisi rehberi olduğunu, buna karşılık küresel ve ulusal KOAH sorununu çözmeye anlamlı bir katkı sağlayamaya-çağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from:<http://goldcopd.org>.

2. Kocabas 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. McGinnis JM, Williams-Russo P, Knickman JR. The case for more active policy attention to health promotion. Health Affairs 2012; 21:78-93.
4. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systemic review. COPD 2012;9:216-26.
5. Ferko T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. Annals ATS 2014;11:404-6.
6. 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.
7. Wouters M, Wouters B, Augustin I, Franssen F. Personalized medicine and chronic obstructive pulmonary disease. Cur Opin Pulm Med 2017.
8. Assad NA, Kapoor V, Sood A. Biomass smoke exposure and chronic lung disease. Curr Opin Pulm Med 2016;22:150-7.
9. Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2016;375:871-8.
10. 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.
11. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388:1659-724.
12. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385:117-71.
13. Burney PGJ, Patel J, Newson R, et al. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. Eur Respir J 2015;45:1239-47.
14. Chalbot MCG, Jones TA, Kavouras IG. Trends of Non-Accidental, Cardiovascular, Stroke and Lung Cancer Mortality in Arkansas Are Associated with Ambient PM2.5 Reductions. Int J Environ Res Public Health 2014;11:7442-745.
15. World Health Organization. Commission on Social Determinant of Health. Closing the gap in a generation. Geneva, 2008.

STABİL KOAH'TA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

GOLD 2017 FARMAKOLOJİK TEDAVİ KANIT TABLOLARI

GOLD 2017 raporunda tedavi önerilerine kaynak oluşturan araştırmalardan elde edilen kanıtlar kanıt kalitesine göre A-D aralığında sıralanmıştır. Raporda sunulan tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için kanıt düzeyleri Tablo 3'te özetlenmiştir (1).

KOAH'ta, farmakolojik tedavinin amacı semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir. KOAH'ta farmakolojik tedavinin akciğer fonksiyon kaybını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. GOLD 2017 raporunda bazı posthoc analizlerde uzun etkili bronkodilatörler ve/veya inhaler kortikosteroidlerin böyle bir etki gösterdiğine yönelik verilerin yeterli olmadığı vurgulanmıştır (Apendiks Tablo S4) (1).

KOAH'ta farmakolojik tedavinin mortaliteye etkisi gösterilememiştir (2-4). Tüm bu nedenlerle GOLD 2017 raporunda farmakolojik tedavide semptomların kontrolü ve alevlenme sıklığının azaltılmasının hedeflendiği vurgulanmaktadır. KOAH'ta tedavinin temeli bronkodilatörlerdir. Her ne kadar KOAH patogenezinde inflamasyon ve rejenerasyondaki bozulma sorumlu olsa da günümüzdeki antiinflamatuvar ilaçlar KOAH'daki inflamasyonu engelleyememekte ve geri döndürememektedirler. Tablo 4-7'de bronkodilatör ve antiinflamatuvarların etkilerine yönelik GOLD 2017 raporundaki kanıt tabloları görülmektedir. Tedavi sadece semptomatik hastalarda verilmelidir. Semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez. Bu kişilerde risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı ve fiziksel aktivite tavsiye edilmelidir.

ABCD EVRELERİNE GÖRE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

GOLD 2017 raporunda yeni ABCD evreleme sistemi farmakolojik tedavi kararında FEV₁'i dışarıda bırakmıştır. Tedavi semptom kontrolü ve alevlenme önlenmesine odaklanmıştır. Bununla ilgili değerlendirmemizi tanı bölümünde ayrıntılı olarak eleştirelimiz.

Tablo 3. Farmakolojik tedavide kanıt düzeyi tablosu (Bölüm 4 ref no 1)

Kanıt Düzeyi	Kaynak Veri	Tanım
A	Randomize kontrollü çalışmalar	<ul style="list-style-type: none">Bu düzey kanıt iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen tutarlı sonuçlara dayalı önerilerdir.
	Kısıtlılık veya yanlılık içermeyen yüksek kalitede kanıt düzeyi	<ul style="list-style-type: none">En az 2 ve üzerinde yüksek kalitede kanıt içeren fazla sayıda hasta içeren çalışma veya herhangi bir yanlılık içermeyen yüksek kalitede 1 randomize kontrollü çalışma gerektirir.
B	Önemli kısıtlılıkları olan randomize kontrollü çalışmalar	<ul style="list-style-type: none">Sınırlı sayıda hasta içeren randomize kontrollü çalışma, post-hoc veya subgrup analizi yapılan randomize kontrollü çalışma veya randomize kontrollü çalışmalardan yapılan metaanalizlerden gelen kanıtlar.
	Sınırlı kanıt düzeyi	<ul style="list-style-type: none">Metodolojik sorunlar, az denek sayısı, kısa süreli, hedef gruptan farklılıklar içeren hasta grubu, tutarsız sonuçlar gibi önemli kısıtlılıkları bulunan veya az sayıda randomize kontrollü çalışma
C	Randomize olmayan çalışmalar Gözlemsel çalışmalar	<ul style="list-style-type: none">Randomize olmayan, kontrol grubu olmayan veya gözlemsel çalışmalardan gelen veriler
D	Görüşe dayalı uzman panelleri	<ul style="list-style-type: none">Klinik olarak yön gösterici olan ancak konuyla ilgili literatür verilerinin yetersiz olduğu görüşlerYukarıda sayılan kriterleri karşılamayan klinik deneyim veya bilgiye dayalı uzman panel görüşleri

Tablo 4. Stabil KOAH'ta bronkodilatör tedavilerin etkileri ve kanıt düzeyi (Bölüm 4 ref no 1)

- KOAH'ta inhaler bronkodilatörler semptomatik tedavinin temelidir ve semptomları önlemek veya azaltmak için sıklıkla düzenli olarak verilirler (Kanıt düzeyi A).
- Düzenli ve gereğinde SABA veya SAMA kullanımı FEV₁'de ve semptomlarda düzelleme sağlar (Kanıt düzeyi A).
- SABA ve SAMA kombinasyonları her bir komponentinin tek başına kullanımına göre FEV₁ ve semptomların düzelmesinde daha üstündür (Kanıt düzeyi A).
- LABA ve LAMA'lar akciğer fonksiyonları, dispne, sağlık durumunu belirgin olarak düzeltir ve alevlenme sıklığını azaltır (Kanıt düzeyi A).
- LAMA'ların LABA'lar ile karşılaştırıldığında alevlenmelerin azalması üzerine daha fazla etkisi bulunmaktadır (Kanıt düzeyi A) ve hastane yatışlarını azaltır (Kanıt düzeyi B).
- LABA ve LAMA kombinasyon tedavisi monoterapi ile karşılaştırıldığında FEV₁'i daha fazla artırır ve semptomları azaltır (Kanıt düzeyi A).
- LABA ve LAMA kombinasyon tedavisi, monoterapi (Kanıt düzeyi B) veya LABA/İKS kombinasyonu (Kanıt düzeyi B) ile karşılaştırıldığında alevlenmeleri azaltır.
- Tiotropium egzersiz performansını iyileştirmede pulmoner rehabilitasyon etkinliğini artırır (Kanıt düzeyi B).
- Teofilin stabil KOAH'da az düzeyde bronkodilatör etki sağlar (Kanıt düzeyi A) ve bu orta düzeyde semptomatik yarar getirir (Kanıt düzeyi B).

SABA: kısa etkili beta 2- agonist, SAMA: kısa etkili antikolinergik, FEV₁: Zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye, LABA: uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: uzun etkili antikolinergik, İKS: inhaler kortikosteroid

tılı olarak bildirmiş bulunmaktayız. GOLD 2017 tedavi önerileri bazı kısıtlamalar içermektedir. Bunların en önemlisi GOLD 2011'den bu yana yapılan önerilerin dayanağı olan çalışmaların yeni evrelemeye uygun oluşturulmuş hasta gruplarını tam olarak içermiyor olması ve heterojenite göstermesidir. Bu nedenlerle bu kısımda farmakolojik tedavi yaklaşımlarına dair belirtilen kanıt ve anahtar öneri tabloları GOLD 2017 raporunda yer aldığı şekliyle verildikten sonra, yeni A,B,C,D gruplarındaki başlangıç tedavisi, tedavi artırılması ve azaltılmasına dair önerilere (Şekil 3) dayanak olan araştırmalar sınırlılıkları ile beraber yorumlanmıştır. Bu çalışmalardaki en önemli kısıtlama tüm araştırmaların GOLD spirometrik derecelendirmeye göre yapıldığı ve çoğunda birincil sonlanım noktasının FEV₁'deki değişim olduğudur. Bu nedenle yapılan önerilerin kanıt düzeyleri düşüktür.

Grup A

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir (Şekil 3) (1).

GOLD 2017 raporunda sürekli nefes darlığı olan hastalarda uzun etkili bronkodilatörler önerilmektedir. Zaman zaman nefes darlığı tanımlayan hastalarda ise kısa etkili bronkodila-

Tablo 5. Stabil KOAH'ta antiinflamatuar tedavilerin etkileri ve kanıt düzeyi (Bölüm 4 ref no 1)

Stabil KOAH'ta Antiinflamatuar Tedavi

Inhaler Kortikosteroidler

- LABA ile kombine İKS orta- çok ağır KOAH'ta akciğer fonksiyonları ve sağlık durumunun düzelmesinde ve alevlenmelerin azaltılmasında her bir komponentten daha etkilidir (Kanıt düzeyi A).
- Düzenli İKS tedavisi özellikle ağır hastalığı olanlarda pnömoni riskini artırır (Kanıt düzeyi A).
- LAMA/LABA/İKS üçlü tedavisi LABA/İKS veya LAMA monoterapisi ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonları, semptomlar ve sağlık durumunu daha fazla düzeltir (Kanıt düzeyi A) ve alevlenmeleri azaltır (Kanıt düzeyi B).

Oral glukokortikoidler

- Oral glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımının yararı bulunmamakla birlikte (Kanıt düzeyi C) birçok yan etkisi vardır (Kanıt düzeyi A).

PDE4 inhibitörleri

- Kronik bronşit, ağır-çok ağır KOAH ve alevlenme öyküsü olan hastalarda:
- PDE-4 inhibitörü akciğer fonksiyonlarında düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi A).
- LABA/İKS sabit doz kombinasyonlarını kullanan hastalarda akciğer fonksiyonlarında düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi B).

Antibiyotikler

- Uzun süreli azitromisin ve eritromisin tedavisi bir yıldan daha uzun sürede alevlenmeleri azaltır, akciğer fonksiyonlarını düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi A).
- Azitromisin tedavisi bakteriyel direnç insidansında artma akciğer fonksiyonlarında düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi A) ve işitme testlerinde bozukluklara yol açmaktadır. Akciğer fonksiyonlarında düzelleme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi B) yol açmaktadır.

Mukolitikler /antioksidanlar

- Düzenli NAC ve karbosistein kullanılması seçilmiş hastalarda alevlenmeleri azaltır (Kanıt düzeyi B).

Diğer antiinflamatuar ajanlar

- Statin kullanma endikasyonu olmaksızın alevlenme riski olan KOAH'lı hastalarda simvastatin alevlenmeleri önlemektedir (Kanıt düzeyi A). Ancak gözlemsel çalışmalar, kardiyovasküler ve metabolik endikasyonu bulunan KOAH'lı hastalarda, statinlerin bazı olumlu yararları olduğunu düşündürmektedir (Kanıt düzeyi C).
- Lökotrien düzenleyici ilaçlar KOAH'ta yeterli şekilde test edilmemiştir.

LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, İKS: Inhaler kortikosteroid, PDE-4: Fosfodiesteraz-4, NAC: N-asetilsistein

törlerin gerektiğinde kullanımı önerilir. Süregen nefes darlığı olan olgularda uzun etkili bronkodilatör tedavinin kısa etkili bronkodilatörlerin düzenli kullanımına göre daha etkili olduğu görülmüştür Apendiks Tablo S5 (5-7). Öte yandan Grup A için yapılan bu öneriler, daha 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 bu gruba ait önerilerin kanıt düzeyinin çok düşük olduğu anlaşılır. Öte yandan yeterli veri bulunmaması nedeniyle GOLD 2017 Grup A önerileri TTD KOAH ÇG tarafından da makul bulunmaktadır. Burada vurgulanması gereken nokta, çok az semptomlu olguların gereksiz şekilde düzenli tedavi almalarının zorunlu olmadığıdır.

Grup B

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir (Şekil 3) (1).

Tablo 6. Stabil KOAH tedavisinde bronkodilatör ilaç kullanımı önerileri ve kanıt düzeyi (Bölüm 4 ref no 1)

Bronkodilatör ilaçların kullanımı

- LABA'lar ve LAMA'ların kullanımı, sadece bazen nefes darlığı olan hastalar dışında kısa etkili bronkodilatörlerle tercih edilir (Kanıt düzeyi A).
- Hastalara tekli veya ikili uzun etkili bronkodilatör tedavi başlanabilir. Tek bir bronkodilatör kullanırken persistan nefes darlığı olan hastalarda tedavi artırılarak ikili bronkodilatör tedaviye geçilmelidir (Kanıt düzeyi A).
- İnhaler bronkodilatör tedaviler oral bronkodilatör tedavilere tercih edilmelidir (Kanıt düzeyi A).
- Diğer uzun etkili bronkodilatörlerin bulunmadığı veya temin edilemediği durumlar haricinde teofilin önerilmez (Kanıt düzeyi B).

LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinerjik

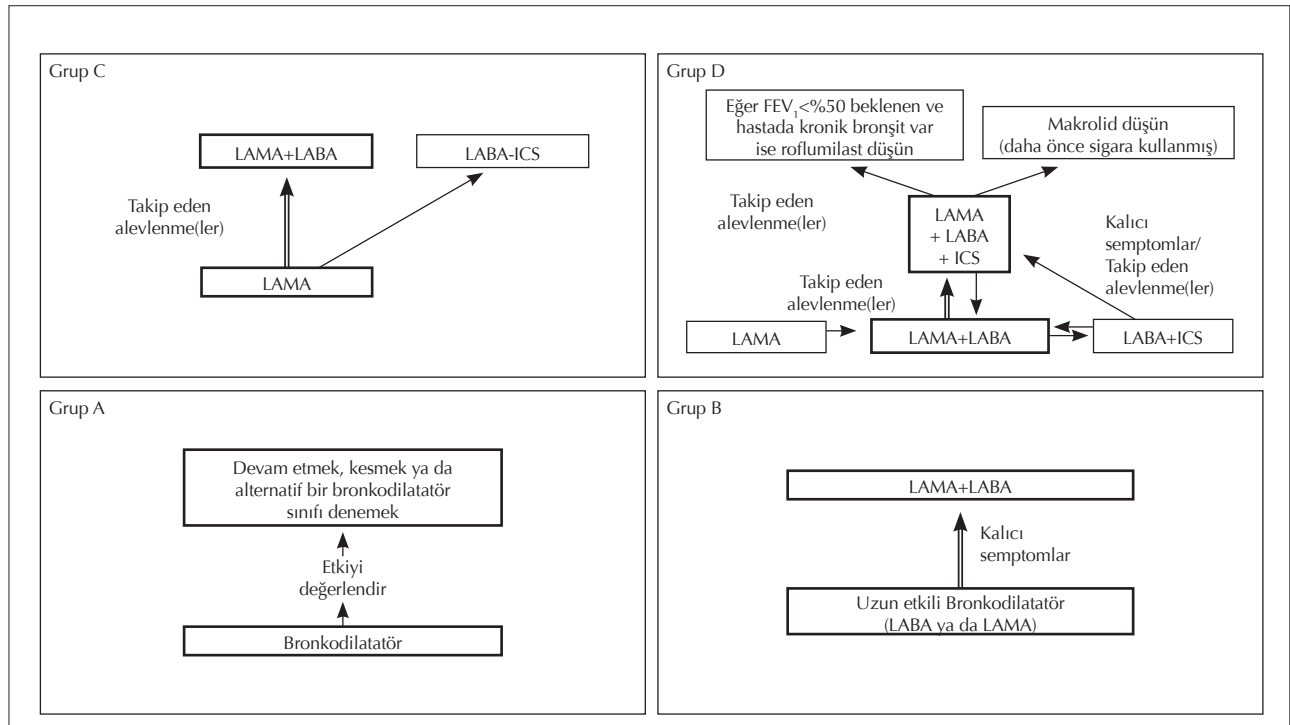
GOLD 2017 raporunda başlangıç tedavisinin uzun etkili bir bronkodilatör olması gerektiği önerisi yer almaktadır. Seçilecek bronkodilatör sınıfına yönelik herhangi bir tercih belirtilmemiştir. Tekli tedavi ile nefes darlığı devam eden hastalarda ikili bronkodilatör tedaviye geçilmesi önerisi yapılmaktadır. Eğer bronkodilatör eklenmesi semptomlarda düzelme sağlamıyor ise tek bronkodilatör tedaviye geri dönülebileceği önerilmiştir. Bu hastalarda olası komorbiditeler semptom artışına neden olabileceği ve prognoza etki edebileceğinden aktif olarak

Tablo 7. Stabil KOAH tedavisinde antiinflamatuar ilaç kullanımı önerileri ve kanıt düzeyi (Bölüm 4 ref no 1)

Antiinflamatuar ilaçların kullanımı

- Uzun süreli tek başına İKS tedavisi önerilmez (Kanıt düzeyi A).
- Uzun etkili bronkodilatörlerle uygun tedaviye rağmen alevlenme öyküsü olan hastalarda LABA ile birlikte uzun süreli İKS tedavisi düşünülebilir (Kanıt düzeyi A).
- LABA/İKS veya LAMA/LABA/İKS tedavisine rağmen alevlenmeleri olan, kronik bronşit, ağır- çok ağır derecede hava akım kısıtlanması olan hastalarda, PDE4 inhibitörü eklenmesi düşünülebilir (Kanıt düzeyi B).
- Uygun tedaviye rağmen alevlenmeleri olan sigarayı bırakmış hastalarda, makrolidler düşünülebilir (Kanıt düzeyi B).
- Statin tedavisi alevlenmelerin önlenmesinde önerilmez (Kanıt düzeyi A).
- Antioksidan mukolitikler sadece seçilmiş hastalarda önerilebilir (Kanıt düzeyi A).

LABA : Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinerjik, İKS: İnhaler kortikosteroid, PDE-4: Fosfodiesteraz-4



Şekil 3. GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri (Bölüm 4 ref no 1)

Tercih edilen tedavi: ➡

araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır. GOLD 2017 raporunda B grubu önerilerine temel teşkil eden araştırmalar Apendiks Tablo S6'de yer almıştır (8-13). LAMA/LABA birlikte kullanılması (dual bronkodilatör) tek başına LABA veya LAMA kullanılmasına göre akciğer fonksiyonları, semptomlar ve alevlenmeler üzerine daha etkilidirler. *TTD KOAH ÇG olarak grup B olgularda herhangi bir uzun etkili bronkodilatör ile tedaviye başlanması gerektiği ve yanıtızlık durumunda sınıf değişikliği veya dual tedaviye geçilebileceği önerilmektedir.*

Grup C

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA ile yanıt alınamayan olgularda bir seçenek IKS+LABA'ya geçiş olabilir. Ayrıca IKS+LABA, AKO olgularında önerilir (Şekil 3) (1).

GOLD 2017'ye göre başlangıç tedavinin tek bir uzun etkili bronkodilatör ile yapılması önerilmektedir. LAMA'nın alevlenmelerin önlenmesinde LABA'ya göre daha etkin olduğunun gösterilmesi nedeniyle tedaviye bu grup hastalarda LAMA ile başlanması önerilmiştir. LABA/İKS kullanılması pnömoni riski nedeniyle sadece AKO düşünülen olgularda tercih edilmektedir. Apendiks Tablo S7'de LAMA ile LABA kullanımının ve LAMA/LABA ile LABA/İKS'nin karşılaştırıldığı çalışmalar görülmektedir (14-18). *Grup C hastalar az semptomlu olup çok alevlenen hastalardır. Burada alevlenme için sınır kriteri 2 ve üzeri orta alevlenme ya da 1 ve üzeri hastane yatışı gerektiren alevlenmedir. mMRC kriteri 2'nin altıdır. Apendiks Tablo S7'de görüleceği üzere hiçbir çalışma bu kriteri karşılamamaktadır. Tüm çalışmalar çok semptomatik hastalarda ve çalışmaya giriş kriteri olarak 1 ve üzeri alevlenmesi olanlarda yapılmıştır. Ayrıca yine alevlenme kontrolünde LAMA'dan LABA+LABA'ya basamak çıkmaya yönelik kanıt yoktur. Aynı şekilde LAMA'dan LABA+İKS'ye değişime ait kanıt yoktur. Aksine LAMA veya LABA+İKS karşılaştırmasına ait kanıt vardır. Pnömoni TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) çalışmasında İKS kullananlarda %18 olarak bulunmuş iken daha yeni çalışmalarda bu oran %7'dir.*

TTD KOAH ÇG bu veriler ışığında bu grupta başlangıçta LAMA ya da LABA+İKS seçilebileceği, yetersiz yanıtta grupların değişiminin tercih edilebileceğini, yetersiz yanıtta LABA +LABA'ya geçilebileceğini önermektedir.

Grup D

GOLD 2017 raporu grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolünün sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+İKS'ye çıkılabileceğini önermiştir. Bu grupta başlangıç LABA+İKS kombinasyonu yine Astım-KOAH overlap (AKO) grubunda önerilmektedir. Başlangıçta alternatif olarak tek LAMA'ya da yer verilmiştir. Üçlü tedaviye rağmen halen alevlenen olgularda uzun süreli makrolid ya da kronik bronşiti olan olgularda FEV₁<%50 ise roflumilastın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Alevlenmenin az olduğu LABA+LABA+İKS alan olgularda, LABA+LABA tedavisine inilebilir (Şekil 3) (1).

Aşağıda belirtilen tedavi önerilerinin yorumlanabilmesi amacıyla GOLD 2017'de Grup D'ye zemin oluşturan araştırmalar Apendiks Tablo S8 (10,15, 19-34) sunulmuştur. Bu

çalışmalarda çok semptomatik hastalar yer almakla beraber alevlenme sınırı 1 ve üzeri alevlenmedir. Bu grupta başlangıç tedavisi olarak LABA+LABA'nın önerilmesi FLAME çalışmasından gelmektedir (18). FLAME'de en önemli kısıtlama olguların sadece %19'unun 2 ve üzeri alevlenen olguları içermesidir. Çalışmada alevlenmelerin çoğu hafiftir ve genel olarak alevlenme önlenmesinde LAMA+LABA, IKS+LABA'ya üstünlük göstermesine rağmen ağır alevlenen hastalarda iki grup arasında istatistik fark yoktur. Öte yandan LAMA'nın LABA+İKS ile karşılaştırıldığı INSPIRE çalışmasında da giriş kriteri olarak 1 ve üzeri alevlenme alınmıştır. Ayrıca FDA (Food and Drug Administration) alevlenme araştırmaları için minimal klinik anlamlılık değeri (MCID) sınır noktasını %25 fark olarak belirlemiştir ve en az 2 yıllık çalışma yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Bu nedenlerle 2 ve üzeri alevlenen grupta tedavi önerisi için yeterli kanıt yoktur. Mevcut verilerle bu grupta bronkodilatörle kontrol edilebilen olgularda LAMA ile tedaviye başlamak semptom kontrolünde bu yeterli gelmediğinde LABA eklemek uygun olacaktır. İleri semptomatik olgularda başlangıç tedavisi olarak dual tedavi verilebilir. Tüm bu bronkodilatör tedavilerin alevlenmeleri de belli bir oranda engellemesi beklenir. Tüm bu tedaviler ile kontrol altına alınamayan semptomlarda üçlü tedaviye geçilebilir. Öte yandan üçlü tedaviye basamak çıkılmasına yönelik yeterli kanıt yoktur. AKO kliniği olan olgularda başlangıç tedavisinde IKS+LABA olmalıdır. Yüksek kan eozinofil düzeyi olması İKS kullanımını destekleyen bir bulgu olabilir, ancak halen tartışılmaktadır. Yılda iki ve üzeri alevlenmesi olan olgularda başlangıç tedavisi olarak LABA+LABA veya IKS+LABA ya da IKS+LABA+LABA tedavisi düşünülebilir. Tüm gruplarda, sık alevlenme kriteri olmayan tüm olgularda IKS kesilebilir. İKS'nin ileri spirometrik evredeki hastalarda daha fazla pnömoni yaptığı bilinmektedir. WISDOM çalışmasına göre 1 ve üzeri alevlenmesi olan ileri evre olgularda üçlü tedaviden IKS'nin kademeli çekilmesi alevlenme kontrolünü bozmamıştır (19). Ancak bu çalışmada 18. haftada görülen ve 52.haftada iki grup arasında 40 ml ulaşan FEV₁ azalma oranı bu grupların uzun dönem sonuçlarını takip etmeyi zorunlu kılmıştır. Önümüzdeki yıllarda buna ilişkin sonuçlar yayınlanacaktır. Roflumilast kullanım önerilerine ilişkin kanıt düzeyi yüksektir. Makrolid kullanımı için kanıt düzeyi sınırlıdır. Uzun dönem etkisi, iştme sorunları, ilaç direnci ve EKG'de QT uzaması konusu üzerinde durulmalıdır.

Tüm bu değerlendirmelerin sonucunda TTD KOAH ÇG, KOAH hastalarında tüm ABCD evrelerinde geçerli olmak üzere tedaviye bir bronkodilatör ile başlayıp semptomların kontrol altına alınmadığında ikinci bronkodilatör grubun eklenmesini ve alevlenmenin halen kontrol altına alınmadığında IKS eklenmesini uygun görmektedir. Kronik bronşit fenotipinde sık alevlenmede roflumilast ve halen yetersiz kaldığı durumlarda makrolid tedavisi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. 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.

3. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
5. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropiumbromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009552.
6. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006101.
7. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001387.
8. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
9. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease 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.
10. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
11. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-46.
12. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.
13. Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014;145:981-91.
14. 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.
15. 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. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33.
16. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
17. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015-26.
18. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
19. 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.
20. 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.
21. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD008989.
22. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015;109:1312-9.
23. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015;16:92.
24. 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.
25. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012;106:382-9.
26. 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.
27. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519-27.
28. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, et al. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016;13:1-10.
29. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
30. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
31. 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.
32. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559-67.
33. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
34. 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.

KOAH'TA NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Bu bölümde TTD 2014 raporunda detaylı değinilmemiş ancak GOLD 2017 raporunda vurgulanmış bilgilere yer verilmiştir.

EĞİTİM VE ÖZYÖNETİM

GOLD 2017 raporunda KOAH'ta Self Management "Öz yönetim" in amacı "hastaların olumlu sağlık davranışları edinmesinde ve hastalıklarıyla baş etme becerisi kazanmalarında motivasyon, teşvik ve rehberlik sağlamak" olarak ifade edilmiştir (1). Sağlık çalışanları tarafından verilen özyönetim eğitimi ve rehberliği, sunulan sağlık hizmeti kapsamı içindeki 'Kronik Hastalıklar Bakım Modeli'nin temel ögesi olmalıdır. Doktorlar ve diğer sağlık personeli; sadece eğitim verme ve tavsiye etmenin ötesine geçip hastaların sürdürülebilir özyönetim becerilerini öğrenmelerine ve benimsemelerine yardımcı olmalıdırlar. Davranışsal risk faktörleri (sigara içme, beslenme, egzersiz vb.) ile ilgilenmenin yanı sıra, özyönetim; hastalığın bulgu ve semptomlarıyla başa çıkma sürecinde hasta takibini, tedavi (ilaç kullanım ilkeleri ve etkili inhalasyon yöntemlerinin öğretilmesi, enerji tasarrufu ve günlük işleri basitleştirme teknikleri, sağlık kurumlarına başvurma endikasyonları) sürecini, sürekli ve düzenli hasta-doktor iletişimini ve hastalığa bağlı ortaya çıkan psikososyal sonuçlarla hastanın baş etme sürecini de kapsamalıdır (1).

GOLD gruplarına göre bireyselleştirilmiş eğitim bileşenleri aşağıdakileri içermelidir: A, B, C ve D grubu: Sigaranın bırakılması, fiziksel aktivitenin devamı veya artırılması, yeterli uyku ve sağlıklı beslenme olmak üzere davranışsal risk faktörleri üzerinde durulması, B ve D grubu: Nefes darlığı ile baş etme, enerji koruma teknikleri ve stresle başa çıkma yöntemlerinin öğretilmesi, C ve D grubu: Ağırlaştırıcı faktörlerden kaçınma, alevlenmelerle başa çıkma ve alevlenme takibinin yapılması, iyi tasarlanmış bir eylem planı edinme, düzenli hasta-doktor kontrollerinin ve iletişiminin sürdürülmesi, D grubu: Sağlık personeli/doktorlar ile palyatif yöntemler ve ileri bakım yöntemlerinin, yaşamın sonunun planlanması (1).

FİZİKSEL AKTİVİTE

KOAH hastalarında fiziksel aktivite azalmaktadır. Fiziksel aktivitenin azalması; hastaların yaşam kalitesini düşürmekte, hastaneye yatış ve hastalıktan ölüm oranlarını arttırmaktadır. Fiziksel aktiviteyi arttırmak amacıyla davranış hedefli yaklaşımlar gerçekleştirilmeli ve hastalar bu programlara yönlendirilmelidir (1).

PULMONER REHABİLİTASYON PROGRAMLARI

Sık alevlenme geçiren ve fazla semptomu olan hastalar (Grup B,C,D); hasta hedeflerini içeren, hastanın bireysel özelliklerini ve komorbid hastalıklarını dikkate alarak düzenlenmiş tam bir pulmoner rehabilitasyon (PR) programına katılmak üzere yönlendirilmelidir (1).

Fiziksel aktivite ve diğer olumlu davranışlar devam ettirilmediğinde, kazanımlar zamanla yok olacağından, hastalara izlem programı önerilmeli ya da en azından günlük hayatta yaptığı fiziksel aktiviteyi arttırması veya buna devam etmesi önerilmelidir. PR'un içeriği, her hasta için değişiklik gösterebilmekle birlikte; temel olarak şunları içermelidir: Bireysel olarak düzenlenmiş egzersiz eğitimi, sigaranın bırakılması, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, gerekli olgularla beslenme desteği ve özyönetim eğitimidir (1).

PR programlarının hastalığın başlangıcından son dönemine kadar sürmesi gerektiği ve uzun süreli programların (Haftada 2-3 seans ve en az 8 hafta) daha etkin olduğu gösterilmiştir (2, 3). PR'nun alevlenme döneminden sonra erken dönemde başlanması, fakat; katılımın devamlılığının sağlanması amacıyla hasta seçiminin iyi değerlendirilmesi önerilmektedir (4).

TTD Pulmoner Rehabilitasyon ve Kronik Bakım Çalışma Grubu'nun yaptığı bir çalışmaya (5) göre; ülkemizde mevcut PR uygulaması yapılan toplam 35 hastane ve merkez bulunmaktadır. Uygulama merkezlerinin sayıca az olması, ulaşım güçlüğü, ventilatör bağımlılığı ya da yatağa bağımlılık gibi primer hasta kaynaklı kısıtlılıklar; hastanede denetimli PR programlarının uygulanmasını sınırlandırmaktadır.

PR'un evde uygulanması durumunda; hastanın tedaviye uyumunun arttığı, verilen eğitim ve egzersiz, diyet ve davranışsal öğretilerin hayata uyarlanmasının daha yüksek oranlarda gerçekleştiği gösterilmiştir. Hastanın programa uzun süreli katılım ve uyumunun kolay olması, hasta için daha rahat ve güvenli bir uygulama olması, ulaşım sorununun bulunmaması, ailenin rehabilitasyon programına katılımı ve desteğinin yüksek olması ve genel maliyetinin düşük olması evde PR uygulamalarının bazı avantajlarıdır (6).

PR merkezlerinin sayısının ve kapasitelerin artırılması için çaba gösterilmeli ve ayakta protokollere devam edemeyen hastaların, ev temelli tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Egzersiz Eğitimi

Rehabilitasyon programlarında; dayanıklılık (endurans) ve kuvvet (güçlendirme) egzersizlerinin kombine edilmesi, her iki yöntemin tek başına uygulanmasından daha iyi sonuçlar vermektedir. Kapsamlı bir PR programı üst ekstremitelerde egzersiz eğitimi ve inspiratuvar kas eğitimini de içermelidir (1).

Hedef egzersiz yoğunluğu; maksimal iş yükünün veya kalp atış hızının %60-80'ine (13), BORG dispne skalasında 4-6 düzeye ulaşacak şekilde olmalıdır. Optimize edilmiş bronkodilatasyon tedavisi, istirahat ve dinamik hiperinflasyon bulgularını azaltarak PR programlarına uyumu arttırmakta, daha iyi sonuçlar elde edilmesine olanak sağlamaktadır (1).

Değerlendirme ve İzlem

PR programındaki her bir katılımcının başlangıç ve sonuç değerlendirmesi; bireysel uyumsuz davranışları (motivasyon dahil) ölçmek, eğitim, belirlenen hedef ve kapasiteye ulaşmaya engel olan zihinsel ve fiziksel sebepleri belirlemek, kazanılan edinimleri ölçmek ve geliştirilecek noktaları saptamak amacıyla yapılmalıdır.

Değerlendirme aşağıdaki komponentleri içermelidir:

1. Detaylı anamnez ve fizik baki
2. Post-bronkodilatör spirometri
3. Egzersiz kapasitesi ölçümü [Altı dakika yürüme testi (6DYT), artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET)]
4. Yaşam kalitesinin ve nefes darlığının etkilerinin değerlendirilmesi [KOAH değerlendirme Anketi (CAT) ve m MRC dispne skalası]
5. İspiratuvar ve ekspiratuvar solunum kas gücü ölçümü ve kas güçsüzlüğü olan olgularda alt ekstremitelerde (kuadriseps) kas gücü ölçümü
6. Bireyselleştirilmiş hasta hedeflerinin ve beklentilerinin belirlenmesi

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) ve Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) Patient Questionnaire anketleri hastaların anksiyete ve depresyonunu saptamak ve tedavisini geliştirmek için kullanılmaktadır (1).

Özyönetim Eğitimi

Hastaların devam eden bakımlarında aktif rol oynamalarını sağlamanın temel kuralı hastada gerekli bilgi ve beceriyi oluşturmaktır. Eğitim programları; sigarayı bırakma, KOAH hakkında genel bilgiler, tedaviye genel yaklaşım ve tıbbi tedavinin özel yönleri (solunum ilaçları ve inhalasyon cihazlarının kullanımı), dispneyi azaltan yöntemler, alevlenmelerin yönetimi ve yaşam sonunun planlanması konularını içermelidir. Bu eğitimlerin yoğunluğu ve içeriği, hastanın hastalığının ciddiyetine bağlı olarak değişmekle birlikte, eğitimin PR'dan sonra ortaya çıkan gelişmelere spesifik katkısının düzeyi belirsizliğini korumaktadır (1).

Tek başına hasta eğitiminin; davranışları değiştirmediğinin, hastayı motive etmediğinin ve egzersiz performansının gelişmesinde ya da akciğer fonksiyonunun üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bilincinde olmak önemlidir. Ancak, hastanın eğitilmesi hastalıkla ve sağlık durumuyla baş etme gücünü ve becerisini geliştirmede rol oynamaktadır (1). Hastalar bireysel eğitim ve/veya grup eğitimi alabilirler. Eğitimler sırasında hastanın aktif katılımcı olması desteklenmeli, davranış değişimi sürecinde hastalara rehberlik edilmeli ve motive edici bir iletişim tarzı kullanılmalıdır. Özyönetim, hastaya kendi sağlığıyla ve iyilik durumuyla ilgili sorumluluk yüklemektedir.

Ülkemizde özyönetim eğitimi yeterli etkinlikte verilememektedir. Bu konuda uğraş içinde olan merkezlerde bile özellikle ileri düzeyde hastalığı olan olgularda genel eğitim düzeyinin düşük olduğu, hastaların hastalıklarına ilgisiz oldukları, özsaygılarının az olduğu ve tedavi uyumunun çok az olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum bir olgu yöneticisi olmadan özyönetimin KOAH'a ait sonuç parametrelerini etkilemesi güç görünmektedir.

Yaşam Sonu ve Palyatif Bakım

Palyatif bakımın amacı; kronik hastalığa bağlı fiziksel ve psikososyal semptomların kontrolünün sağlanması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yoluyla hastaların ve ailelerinin şikayetlerini hafifletmektir. Bu süreçte hasta ve ailesine gerekli bilgilendirme yapılmalıdır (1).

Hasta ve ailesinin yaşam sonu bakımının nasıl yönetilmesini istediklerini öğrenmek önemlidir. Tedavinin sonlandırılması, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanıp uygulanmayacağını belirlemede hasta ve aile bireylerinin görüşleri değerlendirilir (1).

Yaşam sonu bakımının hedefi, hastanın ve ailenin istemleri doğrultusunda; klinik, kültürel, etik standartlara uygun, ağrı ve acı çekmeksizin ölüm olarak adlandırılan 'iyi ölüm'ü kolaylaştırmaktır. Yaşam sonu bakım özellikle kronik akciğer hastalığı olan ve uzun süreli mekanik ventilatöre bağlı olan olgular için önemlidir (7).

Ülkemiz koşullarında sosyal, kültürel, etik nedenlerle palyatif bakım ve yaşam sonu planlaması yapılmamaktadır. Bununla ilgili hukuki ve etik düzenlemelere acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Beslenme Desteği

KOAH hastalarında beslenme yetersizliği varlığında ya da egzersiz eğitimine yardımcı olarak nutrisyonel destek sağlanmasının vücut ağırlığında, yağlı ve yağsız vücut kitesinde

pozitif etkiler yaptığı gösterilmiştir. Yapılacak nutrisyonel desteğin miktarı ve süresi tam olarak bilinmemektedir. Nutrisyonel destek verilen hastaların bazal değerleri ile kıyaslandığında 6 dakika yürüme testinde, solunum kas gücünde ve sağlık durumlarında belirgin iyileşmelerin olduğu gösterilmiştir (1, 8).

KOAH'TA SOLUNUM DESTEĞİ

İdame Tedavide Oksijen Tedavisi

Uzun süreli oksijen tedavisinin, kronik solunum yetmezliğinde istirahat hipoksemisi olan olgularda günde 15 saat ve üzerinde uygulanması sağkalımı arttırdığı bilinmektedir.

Uzun süreli (günde 15 saatten fazla) oksijen tedavi (USOT) endikasyonları (1):

- PaO₂ ≤55 mmHg (7,3 kPa) veya SpO₂ <%88 olması (hiperkapni olabilir veya olmayabilir ve 3 haftalık süre içinde iki defa kanıtlanmış olmalı) veya
- PaO₂ >55 mmHg (7,3kPa) ve PaO₂<60 mmHg (8kPa) arasında olması ve pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündüren periferik ödem veya polisitemi (hematokrit >%55) olması şeklinde belirlenmiştir.

Uzun süreli oksijen tedavisi kararı stabil hastalarda dinlenme sırasında PaO₂ veya saturasyon değerlerinin üç haftalık dönem içinde iki defa ölçümüne dayanarak verilmelidir.

Stabil KOAH hastalarında, 60-90 gün sonra oksijen tedavi endikasyonunun ve kullanılan oksijenin etkili olup olmadığının kontrol edilmesi önerilmektedir (1).

Ülkemizde evde uzun süreli oksijen tedavisi önerilen hastaların yılda bir kez sevk evrakıyla sağlık tesisine gönderilmesi ve cihazla tedavinin devam edilip edilmeyeceğine ilişkin sağlık kurulu raporu tanzim edilmesi gerekmektedir. Bu uygulama, alevlenme veya eşlik eden hastalıklar sonucunda solunum yetmezliği düzeyi derinleşen hastaların bu faktörler ortadan kalktıktan sonra durumunun değerlendirilebilmesini sağlamak ve gereksiz oksijen kullanımını önlemektedir.

Dinlenme sırasında veya eforla orta derecede hipoksi olan hastalarda (saturasyon %89-93) uzun süreli oksijen kullanımı, hastaların oksijen tedavisine klinik olarak yanıt vermediği dikkate alınarak ve sık aralıklarla tekrarlayan saturasyon ve/veya arteriyel kan gazı ölçümleri yapılarak seçilmiş hastalarda önerilebilir (9). Nokturnal hipoksisi olan hastalarla ilgili olarak GOLD 2017 de oksijen kullanımı önerisi bulunmamaktadır.

USOT uygulanan kronik solunum yetmezlikli KOAH hastalarının uçak yolculuğu sırasında PaO₂ 50 mmHg olacak şekilde oksijen kullanması önerilmektedir. Deniz seviyesinde nazal kanülle 3 litre/dakika (veya venturi maskesiyle %31) oksijen uygulaması orta-ağır hipoksemili hastalarda yeterlidir (1). Oksijen saturasyonu, dinlenme sırasında >%95 olan ve 6 dakika yürüme testinde >%84 kalan olgular daha ileri bir incelemeye gerek kalmadan uçak yolculuğu yapabilirler. Ancak deniz seviyesinde dinlenme sırasındaki oksijen seviyesinin uçak yolculuğunda ağır hipoksemi gelişmeyeceğini kesin olarak göstermeyeceği de unutulmamalıdır (1).

Stabil KOAH Hastalarında Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kullanımı

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV), stabil çok ağır KOAH hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Gündüz hiperkapnisi olan ve yakın zamanda hastaneye yatırılan seçilmiş bazı hastalarda NIV kullanımı akılda tutulmalıdır (1).

Kronik solunum yetmezliği zemininde alevlenme gelişen ve hastaneye yatırılan KOAH hastalarının taburcu olduktan sonra evde kronik NIV kullanımı netlik kazanmamıştır. İki retrospektif çalışmada (10, 11); NIV kullanımı ile, hastaneden taburcu olduktan sonra tekrar hastaneye yatış oranlarında azalma ve sağkalımda artış bildirilmiş ancak diğer çalışmalarda düzelleme saptanmamıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda saptanan farklı sonuçların nedeni, hasta sayısının az olması, hasta seçimiindeki farklılıklar, yeterli ventilasyonun sağlanmadığı NIV uygulamaları ve uygulamaya uyumsuzluk olabilir. NIV endikasyonu konduktan sonra uygulama eğitimi ve takibi konunun uzmanı kişilerce yapılmalıdır.

NIV, özellikle belirgin gündüz hiperkapnisi (PaCO₂ ≥ 52 mmHg) olan kişilerde, hastaneye yatış süresini uzatmaktadır (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (12) yaşlı hastalarda tedavi uyumunun iyi olduğu, dispnenin, asidozun ve hiperkapninin azaldığını, fonksiyonel düzelleme olduğunu ve acil başvurularının ve hastane yatışlarının NIV kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir. *KOAH Çalışma Grubu olarak belirgin gündüz hiperkapnisi olan kişilerde NIV uygulanmasını önermekteyiz.*

KOAH Alevlenmelerinde Oksijen Tedavisi

Oksijen kullanımı hastanede alevlenme tedavisinde anahtar bileşendir. Oksijen tedavisi hastanın saturasyonu %88-92 değerine ulaşacak şekilde ayarlanır. Oksijen tedavisi başlandıktan sonra sık kan gazı ölçümleri ile oksijen düzeyinin yeterli olduğundan ve karbondioksit retansiyonu ve/veya asidozda artış olmadığından emin olunmalıdır.

GOLD 2017'de bikarbonat ve pH düzeylerinin incelenmesi için venöz kan gazlarının kullanıldığı ve arteriyel kan gazlarıyla karşılaştırıldığı yeni bir çalışmadan bahsedilmektedir. Akut solunum yetmezliğinin değişik senaryolarında klinik karar vermek için venöz kan gazı kullanılması konusunda ek veriye ihtiyaç vardır (13). *Arteriyel kan gazı ölçümünün mümkün olmadığı koşullarda solunum yetmezliğinin belirlenmesi için venöz kan gazı analizleri yardımcı olabilir.*

KOAH Alevlenmelerinde Solunum Desteği

Solunumsal asidoz (PaCO₂ ≥45 mmHg ve arteriyel pH ≤7,35), ciddi dispne veya oksijen tedavisine rağmen hipoksemi devam eden hastalarda solunum desteği sağlanması gerekir. Akut solunum yetmezliğiyle hastaneye yatan hastalarda başlangıç tedavi yöntemi olarak noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV), invaziv ventilasyondan daha çok tercih edilmektedir. NIV başarı oranı %80-85'dir. NIV, oksijenizasyonu ve akut solunumsal asidozu düzeltir; pH'ı artırır ve PaCO₂'i azaltır. NIV ayrıca solunum hızını, solunum iş yükünü ve dispneyi de azaltır. NIV ile ventilatör ilişkili pnömone ve hastaneye yatış süresi gibi komplikasyonlar ve en önemlisi de mortalite ve entübasyon oranları daha azdır. NIV uygulamasının başarısız olması durumunda invazif mekanik ventilasyon uygulanır (1).

GİRİŞİMSSEL BRONKOSKOPİ VE CERRAHİ

TTD 2014 raporunda yeterince yer verilmemiş unsurlardan biri de volüm küçültücü girişimlerdir. GOLD 2017 raporu heterojen veya homojen amfizemi olan, medikal tedaviye rağmen belirgin hiperinflasyonu bulunan hastalar için cerrahi veya bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler önermektedir. Medikal tedavinin yanı sıra bu hastaların pulmoner rehabilitasyon da almış olmaları gereklidir. Ayrıca sigaranın bırakılması da vurgulanmalıdır (1).

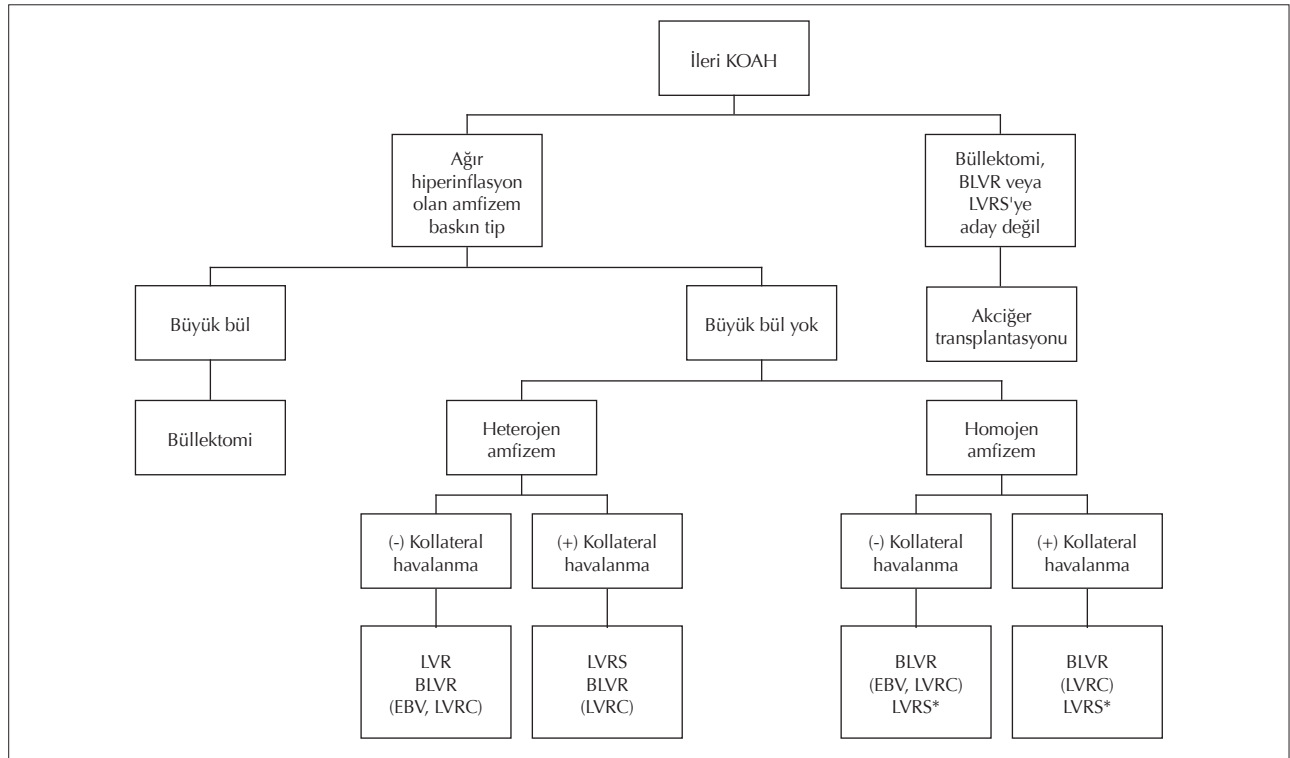
Hacim azaltıcı tedaviler için değerlendirme: 1) Öykü, fizik muayene 2) Akciğer volümlerini de içeren solunum fonksiyon testleri 3) Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) 4) Altı dakika yürüme testini içermelidir. Bu konudaki çalışmalarda hasta alım kriterlerinden yola çıkarak: 1) Ciddi hava yolu obstrüksiyonu (FEV_1 %20-45), hiperinflasyonu (rezidüel volüm (RV) > %175 veya RV/total akciğer kaksitesi (TLC) > 0,58), 6 dakika yürüme testi 100-500 m olan hastalar bu tedaviler için aday olarak değerlendirilebilir (1).

Ciddi pulmoner hipertansiyonu (sistolik pulmoner arter basıncı > 50 mmHg) ve ciddi komorbid hastalıkları olan, klinik olarak belirgin bronşektazisi bulunan, daha önce lobektomi, pnömonektomi, akciğer transplantasyonu gibi cerrahi işlem geçiren, PCO_2 < 60 mmHg ve/veya PO_2 < 45 mmHg, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) < %20 olan, konjestif kalp yetmezliği olan ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40 olan, idame antikoagülan, klopidogrel ve benzeri antiagregan alan hastalarda uygulanmaması önerilmektedir (1). Bu konuda kalifiye multidisipliner bir ekip tarafından hastaların değerlendirilmesi gerekir. Göğüs hasta-

lıkları uzmanı, radyolog, girişimsel bronkoscopistler ve gerektiğinde göğüs cerrahından oluşan bir ekibin adayların uygunluğunu belirlemeleri uygun olacaktır.

Bronkoskopik hacim azaltıcı işlemler (coil yerleştirilmesi veya endobronşiyal valv uygulaması) veya cerrahinin amfizemli hastalarda uygulanmasında dikkate alınması gereken; YÇBT amfizem yaygınlığı ve paterni (homojen, heterojen), YÇBT'de fissür bütünlüğü veya endoskopik balon oklüzyonu ve akım ölçümüyle kollateral ventilasyonun belirlenmesidir. Ayrıca bu prosedürlerin uygulanabilirliği ve hasta tercihi de dikkate alınmalıdır. Fissür bütünlüğü olmayan, interlober kollateral ventilasyon olan hastalarda coil veya cerrahi uygulanabilir. Valv bu hastalarda işe yaramamaktadır. Heterojen üst lob hakim amfizemde hem cerrahi hem de bronkoskopik tedaviler uygulanabilir. Homojen amfizemli olanlarda ise cerrahi tercih edilmektedir. Amfizemli hastalarda cerrahi ve bronkoskopik volüm azaltıcı tedavilerde yaklaşım için GOLD 2017'de önerilen algoritma Şekil 4'te görülmektedir.

Bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler; endobronşiyal valvler, coil, bronkoskopik termal buhar ablasyonu, biyolojik volüm azaltmadır ve bu yöntemlerle ilgili yayınlarda tek veya çok merkezli, randomize kontrollü, nonrandomize, çalışmalar, olgu serileri, prospektif ve retrospektif analiz çalışmaları niteliğinde araştırma verileri bulunmaktadır. Hasta sayıları sınırlı, takip süreleri de 3-6-12 ay olarak değişmektedir. FEV_1 , RV, 6DYT, SGRQ skorlarındaki değişim çoğunlukla bu çalışmalarda bakılan parametrelerdir. Endobronşiyal valv tedavisinde tedaviye yanıt oranı 6 aylık takipte tedavi edilen grupta



Şekil 4. KOAH ve amfizemli hastalarda dünya çapında kullanılan endobronşiyal tedavilere genel bakış. (Bütün tedavilerin tüm ülkelerde onay almadığını dikkatinize sunarız. Ayrıca, Bronkoskopik volüm küçültücü cerrahilerin (BLVR) sağkalım üzerine etkileriyle ilgili ve diğer uzun süreli sonuçları veya akciğer volüm küçültücü cerrahi (LVRS) ile karşılaştırması bulunmamaktadır.)

BLVR: Bronkoskopik akciğer volüm azaltıcı cerrahi, EBV: Endobronşiyal valf, LVRS: Akciğer volüm küçültücü cerrahi, LVRC: Akciğer volüm azaltıcı coil uygulaması *Bazı merkezlerde uygulanmaktadır. (Bölüm 5 ref no 1)

Tablo 8. GOLD 2017 raporu girişimsel bronkoskopi ve cerrahi önerileri (Bölüm 5 ref no 1)**Girişimsel bronkoskopi ve cerrahi**

- Akciğer volüm azaltma cerrahisi üst lob amfizemi olan seçilmiş hastalarda düşünülmelidir (Kanit düzeyi A)
- Bronkoskopik akciğer volüm azaltıcı girişimler, ileri derecede amfizemi olan seçilmiş hastalarda düşünülebilir (Kanit düzeyi B)
- Büyük bülleri olan seçilmiş hastalarda cerrahi büllektomi düşünülebilir (Kanit düzeyi C)
- Çok ağır KOAH hastalarında (ilerleyici hastalık, BODE skoru 7-10 olanlar ve akciğer volüm azaltmasına aday olmayanlar) akciğer transplantasyonu aşağıdaki kriterlerin en az biri varsa düşünülebilir:

- 1-Akut hiperkapni ($PCO_2 > 50$ mmHg) gelişen bir hastane yatışına neden olan alevlenme
- 2- Oksijen tedavisine rağmen pulmoner hipertansiyon ve/veya kor pulmonale olması veya
- 3- $FEV_1 < \%20$ olmasının yanı sıra ya $DLCO < \%20$ olması ya da homojen amfizem bulunması (Kanit düzeyi C)

FEV₁: Zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye, BODE İndeksi: (Body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity) FEV₁, 6 dakika yürüme testi, mMRC ve VKİ'den oluşan skor), mMRC: modified medical research council, VKİ: vücut kitle indeksi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

anlamli fark izlenmiş FEV₁ de 140 mL, FVC'de 347 mL, 6 DYT'de 74 ml olduğu belirlenmiştir (1). Fissür bütünlüğü olması ve kollateral ventilasyonun olmamasına dikkat edilmesi gerekir. Coil uygulamasında solunum fonksiyonlarında, altı dakika yürüme mesafesinde anlamlı artış ve SGRQ artışı olduğu, yararın 1 yıla kadar sürdürülebilir olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. İki randomize kontrollü çalışma yakın zaman öncesinde tamamlanmış ve ilk bulguların özet sunumunda 6. ayda kontrol grubuna göre 6DYT'de 54 m artış olan hasta yüzdesi tedavi grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (%36'ya karşı %17, p<0,05). Bronkoskopik termal buhar ablasyonu ilk sonuçları etkin olarak bulunmakla birlikte kümülatif yüksek enerji dozuna bağlı ciddi yan etkiler nedeniyle bu yaklaşım terk edilmiştir. Biyolojik hacim azaltma uygulaması ise solunum fonksiyonları, dispne, yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte daha fazla klinik çalışmalar için değerlendirilmektedir (14).

Bronkoskopik girişimler ve cerrahi endikasyonları Tablo 8'de özetlenmiştir (1).

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013;68:1-30.
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. *ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1373-86.
4. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;12:CD005305.
5. Savcı S, Göktalay T, İnce Dİ, ve ark. Türkiye'de Pulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları. *Türk Toraks Derneği 20. Yıllık Kongresi*, SS-137.
6. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017;72:57-65.
7. Claessens MT, Lynn J, Zhong Z, et al. Dying with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease: Insights from SUPPORT. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(Suppl 5):146-53.
8. Gürgün A, Deniz S, Argın M, Karapolat H. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, randomized and controlled study. *Respirology* 2013;18:495-500.
9. The Long Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with moderate desaturation. *New Engl J Medicine* 2016;375:1617-27.
10. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, et al. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014;108:722-8.
11. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home ventilation to reduce rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015;11:663-70.
12. Turan O, Sevinç C. Home non-invasive mechanical ventilation therapy in elderly COPD patients. *Turkish Journal of Geriatrics* 2015;18:15-21.
13. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71:210-5.
14. Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, et al. Endoscopic Lung Volume Reduction: An expert panel recommendation. *Respiration* 2016;91:241-50.

ALEVLENMELERİN YÖNETİMİ

TANIM ve SINIFLAMA

Alevlenmeler, sağlık durumu, hastaneye yatış ve ayrıca hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir (1). GOLD 2017 raporunda alevlenme nedeniyle yeniden başvuru oranlarının da hastalık seyrini olumsuz etkilediği vurgulanarak alevlenmelerin KOAH yönetiminde önemli yeri olduğu belirtilmiştir (2).

GOLD 2017'de alevlenme tanımı basitleştirilmiş olup, "solunum semptomlarındaki günlük olağan değişikliklerin ötesinde" ifadesi kaldırılmış, "semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme" olarak tanımlanmıştır (2). 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 yalnızca uygulanan tedavi ve olaya dayalı tanım getirilmesi bazı sorunlar doğurabilir. KOAH alevlenmesi tanımlarında değerlendirmenin hasta tarafından mı yoksa hekim tarafından mı yapılması konusu tartışmalıdır. Hasta tarafından günlük semptom kartlarının tutulması bildirilmeyen alevlenmelerin belirlenebilmesi için iyi bir yol olabilir (3).*

GOLD 2017 raporunda alevlenme şiddetinin sınıflandırılması yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir. Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır (1, 2):

- Hafif: Yalnızca kısa etkili bronkodilatatörler (SABA) ile tedavi edilen hasta
- Orta: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- Ağır: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir.

Bu alevlenme şiddeti sınıflamasında başlıca sorun, "ek tedavi gereksinimi" ifadesinin farklı sağlık sistemlerinde değişebileceği, bunun da alevlenme şiddetinin farklı sınıflanmasına neden olabileceğidir. 13 Avrupa ülkesinde farklı hastanelerde KOAH alevlenme tanısı ile yatırılan 16 000 KOAH'lı hastada rehber önerilerine göre tedavi yaklaşımı değerlendirildiğinde, rehberde yer alan 10 öneriye uyum oranı yalnızca %15'lerde bulunmuştur. KOAH Denetim çalışmasında özellikle antibiyotik kullanımında rehber önerilerine uyumsuzluk olduğu saptanmıştır (4).

KOAH alevlenmesinde öncelikle tanının doğrulanması ve etiyolojinin belirlenmesi gerekir. Alevlenmeler esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenirler, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de bu olayları başlatabilir ve / veya şiddetini arttırabilir. GOLD 2017 raporunda en sık izole edilen virüsün insan rinovirüsü (soğuk algınlığının sebebi) olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir (2). Farklı etiyolojilerle ortaya çıkan alevlenmeler KOAH alevlenme fenotipini de belirleyici olabilir.

KOAH hastalarının önemli bir kısmında alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur (5). KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında alevlenmeler sırasında eozinofil sayıları nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler ile birlikte artmaktadır. Balgamda eozinofilinin olması daha çok viral enfeksiyona duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroidlere daha iyi yanıt verebilecekleri ileri sürülmüştür (6).

KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanır, ancak bazı olaylar daha uzun sürebilir (7). Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise hastalığın ilerlemesi daha olasıdır. Sekizinci haftada hastaların %20'si alevlenme öncesi durumlarına geri dönmemiş durumdadırlar.

Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en güçlü prediktörü; bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenmelerin sayısıdır (8). Hastaların önemli bir bölümünün alevlenme sıklığının, özellikle kötüleşen FEV₁ ile birlikte değiştiği gösterilmiş olsa da, bu hastaların orta derecede stabil bir fenotip oluşturduğu bilinmektedir. GOLD 2017 raporunda buna ek olarak, artmış alevlenme ve/veya alevlenme şiddeti riski ile ilişkili olan diğer faktörler tanımlanmış olup (2), bu faktörler pulmoner arter/çıkan aorta kesit yüzey boyutları arasındaki oranda artış (oran>1), toraks BT ile amfizem veya havayolu duvar kalınlıklarında daha büyük bir yüzde bulunması ve kronik bronşit varlığıdır.

Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler; ileri yaş, düşük vücut kütle indeksi, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), KOAH alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta USOT ihtiyacı olmasıdır. Akut bir alevlenmeyi takiben, solunum semptom-

ları 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 havayolu duvar kalınlığı artışı olanlar artmış mortalite riski taşırlar (2).

GOLD 2017 raporunda hastaneye yatış kriterleri içine akut solunum yetmezliği ile sonuçlanan alevlenmeler eklenmiş, KOAH şiddeti, sık alevlenmeler ve ileri yaş durumu hastane yatış endikasyonu olarak belirtilmemiştir (2). Hastaneye yatan hastalarda alevlenme şiddeti:

- Solunum yetmezliği yok
- Akut solunum yetmezliği (hayatı tehdit edici değil)
- Akut solunum yetmezliği (hayatı tehdit edici) olarak gruplandırılmıştır.

ALEVENME TEDAVİSİ

Şiddetli olan ancak hayatı tehdit etmeyen alevlenmelere yaklaşımda önceki raporlarda oral veya İV kortikosteroid kullanımı önerilirken güncel raporda sadece oral steroid önerilmiştir. *Oral kortikosteroid yaklaşımı maliyet etkinlik açısından uygun bir yaklaşımdır.*

KOAH alevlenmesi olan hastada: üç kardinal semptom (dispne 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) antibiyotik verilmelidir (9). Alevlenme tedavisinde endikasyon varsa, antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir, erken nöks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azaltabilir (10). Tedavi süresi önceki raporlarda 5-10 gün (Kanıt D) iken yeni raporda bu süre 5-7 gün (Kanıt B) olarak belirtilmiştir (2).

Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili C-reaktif proteinin (CRP) etkisini araştıran çalışmalarda hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemektedir (11). 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 (11).

GOLD 2017 raporunda alevlenme tedavisinde metilksantinler artmış yan etki profilleri nedeniyle önerilmemektedir (Kanıt B) (2). Oksijen tedavisi alevlenmenin hastane tedavisinin ana bileşenidir. Oksijen tedavisi hastanın hipoksemisini % 88-92 saturasyon düzeyinde tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Mutlak kontrendikasyonu olmayan akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında, ilk tercih edilecek ventilasyon yöntemi noninvaziv mekanik ventilasyon olmalıdır; çünkü gaz değişimini düzeltir, solunum iş yükünü ve entübasyon gereksinimini azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır ve sağ kalımı iyileştirir (2).

Taburcu edilme kriterleri ve takip için öneriler GOLD 2017'de KOAH Denetim çalışması verilerine göre yeniden belirlenmiştir. Bu öneriler hasta bakımı konusunda yapılması

Tablo 9. Taburcu edilme kriterleri ve izlem için öneriler (Bölüm 6 ref no 2)

- Tüm klinik ve laboratuvar verilerinin tam gözden geçirilmesi.
- İdame tedavisi ve hastanın kavrayış durumunu kontrol et.
- İnhalasyon tekniğini yeniden değerlendir.
- Akut ilaçların kesilmesinin anlaşıldığından emin ol (steroidler ve/veya antibiyotikler)
- Oksijen tedavisi devamının gerekliliği değerlendir.
- Komorbiditeler için tedavi ve izlem planı oluştur.
- Takiplerin düzenlenmesini sağla: erken takip <4 hafta ve geç takip <12 hafta.
- Tüm klinik ve araştırılarak ortaya konan anormallikler tanımlanmış.

1-4 Hafta İzlemi

- Kendi alışageldiği çevresinde başa çıkma becerisini değerlendir.
- Tedavi dozajları konusundaki anlayışını gözden geçir.
- İnhalasyon tekniklerin yeniden değerlendirilmesi.
- Uzun dönem oksijen ihtiyacı için yeniden değerlendir.
- Fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktivitelerini yapabileceği kapasitesini belgele.
- Semptomları belgele: CAT ve mMRC
- Komorbiditelerin durumunu değerlendir.

12-16 Hafta İzlem

- Kendi alışageldiği çevresinde başa çıkma becerisini değerlendir.
- Tedavi rejimi konusundaki anlayışını gözden geçir.
- İnhalasyon tekniklerin yeniden değerlendirilmesi.
- Uzun dönem oksijen ihtiyacı için yeniden değerlendir.
- Fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktiviteleri yapabileceği becerisini belgele.
- Spirometri ölçümü yap: FEV₁
- Semptomları belgele: CAT ve mMRC
- Komorbiditelerin durumunu değerlendir.

Tablo 10. KOAH alevlenmelerini azaltan girişimler (Bölüm 6 ref no 2)

Girişimin sınıfı	Girişim
Bronkodilatatörler	LABA
	LAMA
	LABA + LAMA
Kortikosteroid içeren tedaviler	LABA + İKS
	LABA + LAMA + İKS
Antiinflamatuvarlar (steroid olmayan)	Roflumilast
Antiinfektifler	Aşılar
	Uzun dönem makrolidler
Mukoregülatörler	N-asetil sistein
	Karbosistein
Diğer	Sigaranın bırakılması
	Rehabilitasyon
	Akciğer volüm azaltılması

LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, İKS: İnhaler kortikosteroid

gereken bazı toplu önerileri (care bundle) içermektedir (Tablo 9) (2, 4). TTD 2014 KOAH koruma, tanı ve tedavi raporunda, GOLD 2017 raporundaki taburculuk ve takip önerilerine benzer şekilde, ülkemizin de yer aldığı Avrupa KOAH denetim çalışmasındaki veriler ve ülkemiz koşullarında eksik olduğu düşünülen bazı unsurlar da göz önüne alınarak KOAH hasta bakımı ile ilgili öneriler hazırlanmıştır (12).

ALEVLENME ÖNLENMESİ

Bir alevlenmeyi takiben, alevlenmeleri önlemek için uygun tedbirlere ve alevlenmeleri azaltan girişimlere hemen başlanmalıdır. Bu girişimler Tablo 10'da belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
3. Vijayasaritha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008;133:34-41.
4. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. 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. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71.
6. 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
7. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
8. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
9. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
10. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004403.
11. Grolmund E, Kutz A, Marlowe RJ, et al. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD* 2015;12:295-305.
12. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koruma, tanı ve tedavi raporu. *Türk Thorax J* 2014;15(Ek 2).

KOAH'TA KOMORBİDİTELER

KOAH'ta komorbiditelerin öneminin anlaşılması ile birlikte bu konu rehber ve uzlaşma 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 KARDİYOVASKÜLER 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. saniyedeki 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 GASTROÖZEFAGİAL 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-muskaridik 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 metodlarına 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, hastaneye 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 steroidler kullanılmamalıdır. 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. Hoiseith 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.



SONUÇ VE GENEL DEĞERLENDİRME

GOLD 2017 raporunda; KOAH hastalığının tanımı, değerlendirilmesi ve farmakolojik tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler olmuştur. Bu bölümde GOLD 2017'deki majör değişiklikler ve TTD'nin ilgili yorumları madde madde verilecektir.

KOAH Tanımı

GOLD 2016: Yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, akciğerlerde ve hava yollarında zararlı partiküllere veya gazlara karşı artmış bir inflamatuvar yanıt ile ilişkili olup, genellikle ilerleyici olan, kalıcı hava akımı kısıtlılığı ile karakterizedir'.

GOLD 2017: Yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara belirgin maruziyetin sebep olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı persistan solunum semptomları ve hava akımı kısıtlılığı ile karakterizedir.

Tanımdaki 'inflamasyon' sözcüğünün kaldırıldığı, "alveolar anormallikler" tümcesinin eklenmesi ile patolojik değişikliklerin sadece havayollarında olmadığı vurgulandığı, semptomlara tanımda yer verilerek semptomların tedavide yön verici olduğuna vurgu yapıldığını düşündürmektedir.

KOAH'ın inflamatuvar bir hastalık olduğuna patogeneze bölümünde önceden olduğu gibi yer verilirken tanımdan kaldırılmasının KOAH'ta hastalığı geri döndürecek etkin antiinflamatuvar tedavilerin olmadığı gerekçesine dayandığını düşündürmektedir.

KOAH'ın semptom temelinde tanımlanması, %25 oranındaki asemptomatik KOAH'lıları tanımlamada, hava akımı obstrüksiyonuna sahip olmayan, ancak yaklaşık %50'si semptomatik olan sigara içicilerini sınıflandırmada, astım ve komorbiditelere ikincil olarak oluşan benzer semptomları ayırt etmede ve geçen yıl içinde alevlenme geçirme öykülerini %50 oranında unutabilen KOAH'lı hasta gerçeğini açıklamada güçlükler doğuracaktır. Buna ek olarak, heterojen yapıda bireylerden (farklı sosyoekonomik düzeyden bireyler, mülteciler, göçmenler, bölgelere göre değişebilen sosyal ve kültürel özelliklerin etkisinin görüldüğü kadın hastalarlar, vb.) oluşan toplumlarda, daha yüksek oranlarda semptom beyan edilmesi gerçeği de semptom temelinde dayanan tanımlamanın getireceği güçlükler arasında sayılabilir.

KOAH Epidemiyolojisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KOAH epidemiyolojisinin de yüksek-orta ve düşük gelirli ülkelerde farklı özellikler sergilediğini göstermektedir.

GOLD 2017 raporu gelişmiş ülkelerin epidemiyolojik gerçekleri ile KOAH'a yaklaşan bir rapor özelliğine sahiptir. Oysa dünyada KOAH'lı hastaların %90'ından fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamakta ve ölmektedir. KOAH'taki mortalitenin en iyi belirleyicilerinden biri kişi başına düşen milli gelirdir. BOLD çalışmasında hava akımı obstrüksiyonu sıklığının sigara içme sıklığı ile korele olduğu, ancak bu durumun KOAH mortalitesi ile anlamlı bir korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Buna karşın, yoksulluk ve yetersiz akciğer gelişiminin bir göstergesi olan restriktif spirometrik bozulmanın KOAH mortalitesi ile anlamlı boyutta korele olduğu ve bu restriktif bozulmanın, en yüksek yoksulluk oranlarına sahip ülkelerde oldukça yaygın olduğu raporlanmıştır. KOAH mortalitesi, düşük gelirli ülkelerde, özellikle de kişi başına düşen gayrisafi milli gelirin 20 bin doların altında olduğu ülkelerde oldukça yüksektir. Toplum sağlığı, sosyal belirleyicilerden büyük oranda etkilenir. En düşük sosyal grupların, en yüksek sosyal gruplara göre, 14 kat fazla solunum sistemi hastalığına sahip olduğu bildirilmiştir. Tütün dumanı, iç ve dış hava kirliliği, çevresel maruziyetler ve mesleki tehlikeler diğer organlara göre akciğerleri daha çok etkilemekte ve etnik azınlıklar ile düşük sosyoekonomik durumda bulunanlarda eşitsizliğe yol açmaktadır. Bu anlamıyla yoksulluk ve sağlıkta eşitsizlik "nedenlerin nedeni" olarak görülmektedir.

GOLD 2017, raporunun KOAH gelişiminin temel belirleyicisi olan sağlığın sosyal belirleyecilerindeki (yeterli gelir, uygun barınma, yaşam ve iş koşulları, kaliteli eğitim ve sağlık hizmetlerine ulaşım vb) bozulmayı irdelemediği izlenmektedir. Tüm dünyada KOAH gelişiminde en büyük risk faktörü olan biyomas yakıt dumanına maruziyetin yoksullukla bağlantısını ve yine KOAH gelişiminden en az %50 sorumlu olan ve genellikle yoksul ülkelerde gözlenen intra uterin ve erken çocukluk risk faktörlerinin nedenlerinin sorgulanmadığı izlenmektedir.

KOAH Tanı ve Değerlendirme

GOLD 2017 KOAH kesin tanısında spirometreyi önermektedir. Spirometrik ölçüm kriteri eskiden olduğu gibi fiiks hava yolu obstrüksiyonudur. Kullanım kolaylığını ve yaygın bulunma avantajına sahiptir.

2011 ABCD evrelemede yüksek risk, hem FEV₁ hem de alevlenme sayısı ile belirlenmekte idi. Öte yandan bu durum meşgul klinisyenlerce karmaşık bulunmuş ve yeterince benimsenmemiştir. 2017 ABCD evrelemede ise FEV₁, farmakolojik tedavi kararında dışarda bırakılmış ve diğer spirometrik incelemelerle beraber sadece nonfarmakolojik tedavi kararı ve prognoz takibinde kullanımı önerilmiştir. Farmakolojik tedavi kararı tamamen semptomlar ve alevlenme sayısına göre belirlenmiştir.

Mevcut uygulama tüm dünyada zaten az başvurulan bir tanı aracı olan spirometre uygulamasının daha da yetersiz kullanımına neden olabilir. Sadece semptom ve alevlenme sayısı ile karar vermek farmakolojik tedaviyi yönlendirmek açısından uygun olabilir, öte yandan sürekli değişim gösteren hasta kliniği, komorbid hastalıkların yol açtığı benzer semptomların ayrıştırılması, astımla ayırıcı tanı için spirometri izlemi gereklidir. ABCD'den spirometrinin çıkarılması spirometrinin değerini ve gerekliliğini azaltmaz. Spirometris kaliteli ve standartlara uygun yapılmalıdır.

Ayrıca semptom algısal bir olaydır. Toplumdan topluma, hastadan hastaya, yaşa cinsiyete sosyal faktörlere göre değişebilir. Anksiyete depresyon, kardiyovasküler hastalıklardan etkilenebilir. Bu nedenle hastayı değerlendirirken bütüncül yaklaşım ihmal edilmemelidir.

Alevlenme tanımlamasında tamamen sağlık hizmeti başvurularına dayalı bir yaklaşım ön plana geçmiştir. Bu durumda, Türkiye koşullarında hatalı bir değerlendirmeye yol açabileceği düşünülmektedir. Örneğin acil servis başvurularının ağır alevlenme kabul edilmesi sadece kısa süreli tedavi alıp evine dönen bir hasta için niteliksel olarak orta alevlenmeyi ifade ediyor olabilir. Ayrıca Türkiye koşullarında hastane yatışları bazen sadece ayrıntılı tetkik yapmak amaçlı olabilmektedir. Bu nedenle kullanılan sağlık hizmetinden çok alevlenmenin klinik ağırlığı ile hareket etmek uygun olacaktır.

Hastalık Gelişiminin ve İlerlemesinin Önlenmesi

KOAH'ta koruma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması önemlidir. Sigara içimi KOAH'ta en yaygın karşılaşılan ve kolayca belirlenebilen risk faktörüdür. Bu nedenle sigara içen tüm kişilerde sigarayı bırakma sürekli olarak teşvik edilmelidir. Buna ek olarak mesleki toz, duman ve gazlara ve iç/dış ortam hava kirlenmelerine kişisel toplam maruziyeti azaltmak hedefi mutlaka gözönünde

tutulmalıdır. E-sigaranın, sigara bırakma yöntemi olarak kullanılmasına yönelik yeterli kanıt yoktur.

KOAH önlenebilir bir hastalıktır. Sigara içme prevalansının azalması, biyomas ve hava kirliliğinin engellenmesi, sağlıklı intrauterin yaşam, sağlık hizmetlerine kolay erişim KOAH'ı önlemede önemli adımlardır ve uluslararası kılavuzlarda daha çok yer verilmesi gereken konulardır. Çünkü KOAH'la mücadelede ana unsurlar nedenlerin nedenini yok etmekten geçebilir.

Hastalık yerleştikten sonra var olan havayolu ve/veya akciğer parankim hasarını geri döndürmeyi hedefleyen bir strateji oldukça fazla engellere sahiptir. Bu nedenle; KOAH gelişimini önlemek için, hastalık gelişimini kolaylaştırıcı faktörleri hedefleyen bir yaklaşım, en yüksek başarı olasılığına sahip yaklaşım olacaktır. GOLD 2017 raporu bu noktaları ihmal etmiştir ve daha çok tedaviyi hedefleyen bir rapor olmuştur.

Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi

GOLD 2017 güncel raporunda, farmakolojik tedavi yaklaşımlarında, yeni ABCD sisteminde ilk kez ilaç grupları arasında tercih bildirilmiş ve de basamak çıkma ve inme seçenekleri verilerek nispeten dinamik bir tedavi şeması oluşturulmuştur.

Grup A: GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir.

Grup B: GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir.

Grup C: GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA ile yanıt alınamayan olgularda bir seçenek IKS+LABA'ya geçiş olabilir. Ayrıca IKS+LABA, astım-KOAH overlap (AKO) olgularında önerilir.

Grup D: GOLD 2017 raporu grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolünün sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+IKS'ye çıkılabileceğini önermiştir. Bu grupta başlangıç LABA+IKS kombinasyonu yine AKO grubunda önerilmektedir. Başlangıçta alternatif olarak tek LAMA'ya da yer verilmiştir. Üçlü tedaviye rağmen halen alevlenen olgularda uzun süreli makrolid ya da kronik bronşiti olan olgularda FEV₁<%50 ise roflumilastin tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Alevlenmenin az olduğu LABA+LAMA+IKS alan olgularda LABA+LAMA tedavisine (basamak) inilebilir.

GOLD 2017 tedavi önerileri bazı kısıtlamalar içermektedir. Bunların en önemlisi GOLD 2011'den bu yana yapılan önerilerin dayanağı olan çalışmaların yeni evrelemeye uygun oluşturulmuş hasta gruplarını tam olarak içermiyor olması ve heterojenite göstermesidir. Spirometri devre dışı kalmıştır. Ancak araştırmalar, GOLD spirometrik derecelendirmeye göre yapılmakta ve çoğunda birincil sonlanım noktasının

FEV₁'deki değişim olduğu görülmektedir. Ayrıca 2 ve üzeri alevlenme yüksek riski ifade eder ancak bu grubu hedefleyen hiçbir spesifik çalışma yoktur. Alevlenme çalışmalarında süre 1 yıldır ve çoğunda takip senesinde geçirilen alevlenmeler hafiftir. Tüm bu nedenlerle yapılan önerilerin kanıt düzeyleri düşüktür. Türkiye'de uygunsuz aşırı ilaç kullanımı çok yüksek oranlardadır. Bu sorunu aşmak ve kolay ve uygulanabilir bir yaklaşım sunmak için saha hekimleri tarafından izlenmekteki KOAH hastaları için tek bir bronkodilatörle tedavi başlanması, semptomatik kontrol sağlanmadığında ikinci bir bronkodilatör eklenmesi, halen 2 ve üzeri orta ya da 1 ve üzeri ağır alevlenme geçiren hastada tedaviye IKS eklenmesinin uygun bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

Stabil KOAH'ta Non-Farmakolojik Tedavi

GOLD 2017 raporu, önceki yıllarda olduğu gibi fiziksel aktivite, aşılama, uzun süreli oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, eğitim ve özyönetim konuları ele almıştır. NIMV'un, kronik kullanımına yönelik çelişkili sonuçlar olduğunu vurgulamış ve volüm küçültme girişimlerinde hasta seçim kriterleri ve elde edilen sonuçlardan bahsetmiştir.

Fiziksel aktivite tüm hekimlerin basitçe önerebileceği herhangi bir ekipman olmaksızın yapılabilecek bir tedavi modalitesidir ve ısrarla önerilmelidir. Ancak Türkiye'de bu konuda isteksiz ve fiziksel kısıtlı hastaları aktive etmek güçtür. Aşılama için de bir toplum fobisi ya da "yarara inanmama" durumu mevcuttur. Öte yandan erişkin aşılama takvimi oluşturulmuş olması ve hastanelerde aşı birimlerinin kurulmuş olması önemli adımlardır. Türkiye'de 35 merkezde Pulmoner Rehabilitasyon yapılmaktadır. Tüm dünyada pulmoner rehabilitasyon programları göğüs hastalıkları denetiminde yürütülürken Türkiye'de yönetimsel ve uygulama sorunları bulunmaktadır. Pulmoner Rehabilitasyonun, tüm KOAH sonuç parametreleri üzerine belirgin olumlu etkileri vardır. Öte

yandan hastaların ulaşım, fiziksel kısıtlılık vs nedeniyle katılım ve devam sorunları oluşmaktadır. Ev programları ve I. Basamağın konuya dahil edilmesi çözüm önerileri olabilir. Bronkoskopik volüm küçültme, Türkiye'de sık uygulanan ancak hasta seçim kriterlerine çok iyi uyulması ve uzun dönem sonuçlarının iyi takip edilmesi gereken bir konudur.

Alevlenmelerin Yönetimi

GOLD 2017'de alevlenme tanımı basitleştirilmiş, "solunum semptomlarındaki günlük olağan değişikliklerin ötesinde" ifadesini kaldırılmış ve "semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme" olarak tanımlanmıştır.

Antibiyotik tedavi süresi önceki raporlarda 5-10 gün iken yeni raporda bu süre 5-7 gün olarak belirtilmiştir. Sistemik steroid şekli olarak oral form önerilmiştir. Tedavi süresi 5 gündür. Alevlenme uzadığında virüs özellikle de rinovirusun akla gelmesi gerektiği, alevlenme sırasında eozinofil artışı oluyorsa bunun kortikosteroidle daha iyi yanıt verebileceği bildirilmiştir.

Alevlenme tanımlaması olaya dayalı bir tanımlama olup, daha çok ilaç çalışmalarında kullanılmıştır ve gerçek yaşamda standardize edilmesi zordur. Uygulanan tedavi yaklaşımı hekimden hekime değişebilir ve bu durum standardizasyon sorununa neden olur. Hasta tarafından günlük semptom kartlarının tutulması bildirilmeyen alevlenmelerin belirlenebilmesi için iyi bir yol olabilir.

KOAH'ta Komorbiditeler

KOAH komorbiditeler mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Komorbiditeler aktif olarak araştırılmalı ve kendi kılavuzlarına uygun tedavi edilmelidir. GOLD 2017 geniş bir komorbidite bölümüne yer vermiştir.

Tablo S1. KOAH Tanısında Düşünülmesi Gereken Semptom ve özellikleri (Bölüm 2 ref no 1)**Semptomlar**

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 pirişme 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

Tablo S2. Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalası (Bölüm 2 ref no 1)

mMRC	
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 yaşlarıma 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 yüzümden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Tablo S3. KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) (Bölüm 2 ref no 1)

		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 çekiniyorum	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

Tablo S4. Farmakolojik tedavinin yıllık FEV₁ kaybına etkisinin değerlendirildiği posthoc analizler

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizaynı	Tanı kriterleri, Analize dahil edilme kriterleri	Hasta sayısı	Tedavi	Yıllık FEV ₁ kayıp hızına etki
Celli B, 2008 TORCH (4)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, Post-hoc analiz	prebronkodilatör FEV ₁ <%60	n: 5343, Plasebo: 1261, SAL: 1334, FP: 1356, SFC: 1392	Salmeterol 50 mcg+ Flutikazon propiyonat 500 mcg günde 2 kez / Salmeterol 5 mcg günde 2 kez/ Flutikazon propiyonat 500 mcg günde 2 kez/ Plasebo	Yıllık postbronkodilatör FEV ₁ kayıp hızı; SAL+FP: 39 mL/yıl p <0,001, SAL: 42 mL/yıl p=0,002, FP: 42 mL/yıl p=0,006, Plasebo: 55 mL/yıl
Decramer M, 2009 UPLIFT (2)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, Post-hoc analiz	postbronkodilatör FEV ₁ <%70, GOLD II hastalar	n:2376, TIO: 1218, Kontrol: 1157	Tiotropium 18 mcg günde 1 kez/Kontrol tedaviler: LABA, LABA+İKS, İKS	Yıllık postbronkodilatör FEV ₁ kayıp hızı; TIO: 43 mL/yıl, Kontrol grubu: 49 mL/yıl, p:0,024* Yıllık prebronkodilatör FEV ₁ kayıp hızı; TIO: 35 mL/yıl, Kontrol grubu: 37 mL/yıl, p=0,38

TORCH: TOwards a Revolution in COPD Health, FEV₁ (zorlu ekspiratuar 1. saniye volüm), SAL: Salmeterol, FP: Flutikazon propiyonat SFC: Salmeterol /flutikazon, UPLIFT: Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium, GOLD: Global initiative for obstructive lung disease, TIO: Tiotropium, LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LABA+İKS: Uzun etkili beta 2- agonist + inhaler kortikosteroid, İKS: İnhaler kortikosteroid (*Referans numaraları bölüm 3'e aittir)

Tablo S5. Grup A önerilerine temel oluşturan kısa ve uzun etkili bronkodilatörlerin etkilerini karşılaştıran çalışmalar

Yazar, Makale Yılı	Çalışma Dizaynı	Tedavi grupları	Sonuçlar
Cheyne L, 2015 (5)*	Sistemik derleme	Tiotropium vs İpratropium bromid	Akciğer fonksiyonlarında düzelme, daha az hastaneye yatış ve alevlenme, yaşam kalitesinde düzelme
Appleton S, 2006 (6)	Sistemik derleme	İpratropium bromid vs LABA'lar	Hedef semptomların ve egzersiz kapasitesinin düzeltilmesi olarak düşünüldüğünde tek başına düzenli ipratropium ile salmeterol karşılaştırıldığında salmeterol lehine az bir fark bulunmaktadır. Akciğer fonksiyonları üzerine ise salmeterolün etkisi daha fazladır.
Appleton S, 2006 (7)*	Sistemik derleme	İpratropium bromid vs SABA	Düzenli ipratropium kullanımı, akciğer fonksiyonları, semptomlar ve egzersiz kapasitesinde artma üzerine etkisi SABA+SAMA veya tek başına SABA kullanımına göre avantajı azdır.

LABA: uzun etkili beta 2- agonist, SABA: kısa etkili beta 2- agonist, (*Referans numaraları bölüm 3'e aittir)

Tablo S6. Grup B önerilerine temel oluşturan LAMA/LABA ile tek başına LABA ve tek başına LAMA kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalar

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	FEV1	Diğer Sonuçlar
Bateman E, SHINE 2013 (8)*	Randomize, çift kontrol (plasebo, aktif kontrol), 26 hafta	30≤postbronkodilatör FEV1<%80	QVA149 (indakaterol 110mcg+glikopironyum 50 mcg) (n:474)	İndakaterol 150 mcg (n: 476)/ Glikopironyum 50 mcg (n:473)/ Tiotropium 18 mcg (n:480)/ Plasebo (n:232) Through FEV1'e karşı plasebo +200 mL, p<0,001 Through FEV1'e karşı plasebo +130 mL, p<0,001 Through FEV1'e karşı plasebo +120 mL, p<0,001 Through FEV1'e karşı plasebo +130 mL, p<0,001	QVA149 dispneyi plasebo (p<0,001) ve tiotropiuma (p=0,007) göre anlamlı düzeltiyor. QVA149 ve indakaterol yaşam kalitesini tiotropium ve glikopironyuma göre artırıyor.
Wedzicha JA, SPARK, 2013 (9)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 64 hafta, 76 haftaya uzatma	postbronkodilatör FEV1<%50	QVA149 (indakaterol 110 mcg+glikopironyum 50 mcg) (n:729) Glikopironyum 50 mcg (n:740) Tiotropium 18 mcg- açlık etiketli (n:737) Başlangıçta İKS alanlar aynı dozda İKS kullanmaya devam ediyor.	+70-80 mL'e karşı Glikopironyum, p<0,0001 +60-80 mL'e karşı Tiotropium, p<0,0001	QVA149 orta-ağır alevlenmeleri Glikopironyuma göre %12 azaltıyor (p:0,038) QVA149 tiotropiuma göre %10 azaltıyor, anlamlı değil (p:0,096)
Mahler D, BLAZE, 2014 (10)*	Randomize, kör, double dummy, 3 period crossover, her tedavi 6 hafta	30≤postbronkodilatör FEV1<%80 mMRC ≥2	QVA149 (indakaterol 110 mcg+glikopironyum 50 mcg) (n:223) Tiotropium 18 mcg (n:220) Plasebo (n:218)	+330 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +230 mL'e karşı plasebo, p<0,001 QVA149'e karşı TIO +110 mL, p<0,001	QVA149 dispneyi plasebo (p<0,001) ve tiotropiuma (p=0,021) göre anlamlı düzeltiyor.
Donohue J, 2013 (11)*	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, 24 hafta	postbronkodilatör FEV1≤%70 mMRC ≥2	Umeclidinium 62,5 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:413) Umeclidinium 62,5 mcg (n:418) Vilanterol 25 mcg (n:421) Plasebo (n:280)	+167 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +115 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +72 mL'e karşı plasebo, p<0,001	Tüm aktif tedaviler dispne skorunda, yaşam kalitesinde ve kurtarıcı ilaç kullanımında iyileşme sağlamış
Decramer M, Çalışma 1, 2014 (12)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 24 hafta	mMRC ≥2	Umeclidinium 125 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:214) Umeclidinium 62,5 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:212) Tiotropium 18 mcg (n:208) Vilanterol 25 mcg (n:209)	+209 mL, her iki monoterapiye göre anlamlı artış; p<0,001 +211 mL, her iki monoterapiye göre anlamlı artış; p=0,0006 +121 mL +121 mL	Tüm aktif tedavilerde dispne, yaşam kalitesinde artış. UMEC/VI'e karşı TIO semptomlar, sağlık durumu, alevlenmelerde farklılık saptanmamış.
Decramer M, Çalışma 2, 2014 (12)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 24 hafta	mMRC ≥2	Umeclidinium 125 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:215) Umeclidinium 62,5 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:217)	+233 mL vsTIO, p=0,003, vsUMEC, p=0,14 +208 mL	Dispne, yaşam kalitesi tüm gruplarda artış.

Tablo S6. Grup B önerilerine temel oluşturan LAMA/LABA ile tek başına LABA ve tek başına LAMA kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalar

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizaynı, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	FEV1	Diğer Sonuçla
Celli B, 2014 (13)*	Randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, 24 hafta	FEV1 ≤ %70 mMRC ≥ 2	Tiotropium 18 mcg (n:215) Umeclidinium 125 mcg (n:222)	vsTIO, p=0,018, vsUMEC, p=0,38 +149 mL +186 mL	Tüm aktif tedavilerde dispne skorlarında azalma, UMEC/VI ile monoteraplere göre anlamlı azalma
			Umeclidinium 125 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:403) Umeclidinium 125 mcg (n:407) Vilanterol 25 mcg (n:404) Plasebo (n:275)	+238 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +114 mL'e karşı VI, p<0,001 +79 mL'e karşı UMEC 125 mcg, p<0,001 +160 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +124 mL'e karşı plasebo, p<0,001	

LABA – uzun etkili beta 2- agonist, LAMA- uzun etkili antikolinerjik, SHINE study: Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: QVA149 : indacaterol 110 µg/glycopyrronium 50 µg, FEV1 (zorlu ekspiratuar 1. saniye völüm), mMRC: modifiye Medical Research Council, TIO:tiotropium, UMEC: umecidinium, VI: vilanterol (*Referans numaraları bölüm 3'e aittir)

Tablo S7. GRUP C önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA ve LAMA/LABA ile LABA/İKS'nin karşılaştırıldığı çalışmalar

Yazar, Makale, Yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
LAMA ile LABA karşılaştırılan çalışmalar Vogelmeier C, 2011 (14)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 1 yıl	FEV1 ≤ %70 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ ağır alevlenme	Tiotropium 18 mcg/günde tek doz (n: 3707) Salmeterol 50 mcg/günde 2 doz (n: 3669)	İlk alevlenmeye kadar geçen süre TIO'ya karşı SAL; HR, 0,83; %95 CI, 0,77-0,90; p<0,001 İlk ağır alevlenmeye kadar geçen süre TIO'ya karşı SAL; HR, 0,72; %95 CI, 0,61 - 0,85; p<0,001 Yıllık orta-ağır alevlenme sayısı TIO'ya karşı SAL; 0,72 RR, 0,89; %95 CI, 0,83 - 0,96; p=0,002, Yıllık ağır alevlenme sayısı TIO'ya karşı SAL; 0,09'a karşı 0,13; RR, 0,73; %95 CI, 0,66 - 0,82; p<0,001).	
Decramer M, INVICORATE, 2013 (15)*	Randomize, kör, double dummy, paralel grup, 52 hafta	%30<FEV1<%50 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ ağır alevlenme	Indakaterol 150 mcg (n:1723) Tiotropium 18 mcg (n:1721)	İlk orta- ağır alevlenmeye kadar geçen süre TIO'ya karşı IND; HR, 1,20; %95 CI, 1,073-1,332, p<0,0001 Yıllık alevlenme sayısı TIO'ya karşı IND; 0,90'a karşı 0,73, RR, 1,24, %95 CI; 1,12-1,37, p<0,0001	
LAMA/LABA ile LABA/İKS karşılaştırılan çalışmalar Vogelmeier C, ILLUMINATE, 2013 (16)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 26 hafta	%40≤FEV1<%80	QVA149 günde tek doz (n:258) SFC 50-500 mcg/günde iki doz (n:264)	FEV1 (AUC 0-12) +138 mL	TDI +0,76 (OR 1,56, p...)
Zhong N, LANTERN, 2015 (17)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 26 hafta	%50<FEV1<%80 mMRC ≥2 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ ağır alevlenme	QVA149 günde tek doz (n:343) SFC 50-500 mcg/günde iki doz (n:333)	Through FEV1 QVA149'a karşı SFC +75 mL, p<0,001 Yıllık orta-ağır alevlenme sayısı; RR 0,69, %95 CI; 0,48 - 1,00, p=0,048 İlk orta-ağır alevlenmeye kadar geçen süre; HR: 0,65 - %95 CI: 0,44, 0,95 p=0,028	TDI 0,13 (-0,20-0,47) SGRQ -0,69 (-2,38-1,00) aynı
Wedzicha J, FLAME, 2016 (18)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, non-inferiority, 52 hafta	%25≤FEV1<%60 mMRC ≥2 Son 1 yıl içinde en az bir orta alevlenme	QVA149 günde tek doz (n:1680)/ SFC 50-500 mcg/günde iki doz (n:1682)	Yıllık alevlenme sayısı QVA 149 vs SFC 3,59'a karşı 4,03; RR, 0,89; %95 CI, 0,83 - 0,96; p=0,003 Yıllık orta- ağır alevlenme sayısı QVA149'a karşı SFC: 0,98'e karşı 1,19; RR, 0,83; %95 CI, 0,75 - 0,91; p<0,001 İlk alevlenmeye kadar geçen süre 71 güne karşı 51 gün; HR, 0,84, %95 CI, 0,78 - 0,91; p<0,001	QVA149'un alevlenmeler üzerine etkisi bazal eozinofil sayısından bağımsız. Pnömoni insidansı QVA149'da %3,2 ve SFC'de %4,8 (p=0,02).

TIO:tiotropium,SAL: salmeterol, RR: risk ratio, IND: indakaterol, FEV1 (zorlu ekspiratuar 1. saniye volümü), TDI: transitional dispne skoru, mMRC: modifiye Medical Research Council, SFC: salmeterol /flutikazon, HR: hazard ratio (*Referans numaraları bölüm 4'e aittir)

Tablo S8. Grup D önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA, LAMA/LABA ile LABA/İKS, İKS kesilmesi, LAMA/LABA/İKS üçlü tedavi, tedaviye roflumilast ve azitromisin eklenmesi verilerini içeren çalışmalar

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Vogelmeier C, 2011 (20)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 1 yıl	FEV1 \leq %70 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ağır alevlenme	Tiotropium 18 mcg günde tek doz (n:3707) Salmeterol 50 mcg günde 2 doz (n:3669)	İlk alevlenmeye kadar geçen süre TIO'a karşı SAL; HR, 0,83; %95 CI: 0,77-0,90; p<0,0001 İlk ağır alevlenmeye kadar geçen süre TIO'a karşı SAL; HR, 0,72; %95 CI: 0,61-0,85; p<0,0001 Yıllık orta-ağır alevlenme sayısı TIO'a karşı SAL; 0,64'e karşı 0,72 RR, 0,89; %95 CI, 0,83-0,96; p=0,002, Yıllık ağır alevlenme sayısı TIO'a karşı SAL; 0,09'a karşı 0,13; RR, 0,73; %95 CI, 0,66-0,82; p<0,0001.	
Decramer M, INVIGORATE, 2013 (15)*	Randomize, kör, double dummy, paralel grup, 52 hafta	%30<FEV1<%50 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ağır alevlenme	Indakaterol 150 mcg (n:1723) Tiotropium 18 mcg (n:1721)	İlk orta-ağır alevlenmeye kadar geçen süre TIO vs IND; HR, 1,20; %95 CI, 1,073-1,332, p<0,0001 Yıllık alevlenme sayısı TIO'a karşı IND; 0,90'a karşı 0,73, RR, 1,24, %95 CI; 1,12-1,37, p<0,0001	
Farme HA, Cochrane derlemesi, 2015 (21)*	LABA+ tiotropium vs tiotropium; veya LABA+tiotropium vs LABA	Orta-ağır KOAH Paralel grup, randomize kontrollü, \geq 3 ay süreli	LABA olarak; Formoterol, salmeterol İndakaterol, Olodaterol ile yapılan Tiotropium	TIO +LABA vs TIO SGRQ-1,34 (%95 CI:-1,87-0,80), TIO +LABA kullanan hastaların %7'inde 4 puandan daha fazla azalma LABA+TIO'a karşı LABA SGRQ-1,25, %95 CI: 2,14-0,37 Alevlenmelerde azalım OR 0,80, %95 CI: 0,69-0,93	QVA149 dispnevi plasebo (p<0,0001) ve tiotropiuma (p=0,021) göre anlamlı düzeltiyor.
Mahler D, BLAZE, 2014 (10)*	Randomize, kör, double dummy, 3 period crossover, her tedavi 6 hafta	30 \leq postbronkodiilatör FEV1<%80 mMRC \geq 2	QVA149(indakaterol 110 mcg+ glkopironyum 50 mcg) (n:223)/ Tiotropium 18 mcg (n:220)/ Plasebo (n:218)	+330 ml'e karşı plasebo, p<0,001 +230 ml'e karşı plasebo, p<0,001 QVA149'e karşı TIO +110 ml, p<0,001	
Singh D, OTEMITO 1 &2, 2015 (22)*	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, 12 hafta	%30 \leq FEV1 < %80	OTEMITO 1 Plasebo (n: 178)/ TIO 5 mg (n: 192)/ TIO+OLO 2,5/5 mg (n:196)/ TIO+OLO 5/5 mg (n:195) OTEMITO 2 Plasebo (n:182)/ TIO 5 mg (n:191)/ TIO+OLO 2,5/5 mg (n:193)/ TIO+OLO 5/5 mg (n:198)	SGRQ skoru TIO+ OLO 5/5 mg'e karşı plasebo 4,89 puan (OTEMITO 1) ve 4,56 puan (OTEMITO 2) (p<0,0001) TIO+ OLO 5/5 mg vs TIO 5 mg 2,49 puan (p=0,0136) (OTEMITO 1) 1,72 puan (p=0,0780), (OTEMITO 2) TIO+OLO 2,5/5 mg'e karşı plasebo 4,12 ve 3,67 puan TIO+ OLO 5/5 mg'e karşı TIO 5 mcg SGRQ farkları anlamlı değil. FEV1 AUC0-3 response TIO + OLO 5/5 mg'e karşı plasebo 0,331 L (OTEMITO 1) p<0,0001 0,299 L (OTEMITO 2) p<0,0001 TIO + OLO 5/5 mg'e karşı plasebo 0,300 L (OTEMITO 1) p<0,0001 0,284 L (OTEMITO 2) p<0,0001 TIO+OLO dozları vs TIO tüm karşılaştırmalarda p<0,0001	

Tablo S8. Grup D önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA, LAMA/LABA ile LABA/İKS, İKS kesilmesi, LAMA/LABA/İKS üçlü tedavi, tedaviye roflumilast ve azitromisin eklenmesi verilerini içeren çalışmalar (devamı)

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Singh D, ACLIFORM, 2015 (23)*	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, 24 hafta	$\%30 \leq FEV_1 < \%80$	Acilidinum 400/Formoterol 12 mcg/günde 2 doz Acilidinum 400 mcg/günde 2 doz Acilidinum 400 mcg/günde 2 doz Formoterol 12 mcg/günde 2 doz Plasebo	Plasebo ile karşılaştırıldığında +143 mL +111 mL +117 mL +58 mL	Tüm gruplarda dispne ve yaşam kalitesinde iyileşme Dispne ve solunum semptomları ACF de daha fazla düzeyliyor.
D'urzo, AUGMENT, 2015 (23)*	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, 24 hafta		Acilidinum 400/Formoterol 12 mcg/günde 2 doz Acilidinum 400 mcg/günde 2 doz Acilidinum 400 mcg/günde 2 doz Formoterol 12 mcg/günde 2 doz Plasebo	Trough FEV1 ACF 400/12 mcg ile plaseboya göre +130 mL artış ACF 400/6 mcg ile plaseboya göre +111 mL artış Formoterol ile karşılaştırıldığında ACF 400/12 mcg ile +45 mL artış	Kombinasyon tedavilerinde dispne de düzeyine Tüm aktif tedavilerde yaşam kalitesi artışı Bildirilmeyen akut alevlenmelerde plasebo ile karşılaştırıldığında ACF 12 ile azalma
LAMA/LABA vs LABA/İKS Wedzicha J, FLAME, 2016 (18)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, non-inferiority, 52 hafta	$\%25 \leq FEV_1 < \%60$ mMRC ≥ 2 Son 1 yıl içinde en az bir orta alevlenme	QVA149 günde tek doz (n:1680)/ SFC 50-500 mcg/günde iki doz (n:1682)	Yıllık alevlenme sayısı QVA 149'a karşı SFC 3,59'a karşı 4,03; RR, 0,89; %95 CI, 0,83-0,96; p=0,003 Yıllık orta-ağır alevlenme sayısı QVA149'a karşı SFC: 0,98'e karşı 1,19; RR, 0,83; %95 CI, 0,75-0,91; p<0,001 İlk alevlenmeye kadar geçen süre 71 gün'e karşı 51 gün; HR, 0,84, %95 CI, 0,78-0,91; p<0,001	QVA149'un alevlenmeler üzerine etkisi bazal eozinofil sayısından bağımsız. Pnömoni insidansı QVA149'da %3,2 ve SFC'de %4,8 (p=0,02).
İKS kesilmesi Magnussen H, WISDOM, 2014 (19)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 12 ay	$FEV_1 < \%50$	TIO 18 mcg/günde tek doz + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg/günde 2 doz, n: 2485 TIO 18 mcg/günde tek doz + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg/günde 2 doz, n: 1243 TIO 18 mcg/günde tek doz + SAL 50 mcg/günde 2 doz, n: 1242 (3 basamakta 18 haftada İKS kesiliyor.)	İlk orta-ağır alevlenmeye kadar geçen süre, HR1,06, %95 CI: 0,94-1,19, non-inferior 18. haftada Through FEV1-38 mL İKS kesilen grupta, p<0,001 52. haftada Through FEV1-43 mL İKS kesilen grupta, p=0,001	İKS kesilen grup ile üçlü tedavi alan grupta dispne farkı değil Sağlık durumuna ise minör farklılık
LAMA/LABA/İKS tedavisi Welte T, 2009 (24)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 12 hafta	LABA/İKS endikasyonu olan, $FEV_1 < \%50$ ve orta-ağır alevlenme öyküsü olan hastalar	Tiotropium 18 mcg/günde tek doz verilen hastalara daha sonra Formoterol/Budesonide 320/9 mcg/günde iki doz veya plasebo eklenerek randomizasyon	Tedavi sürecinde predoz FEV1 üçlü tedavi kolunda vs TIO: +65 mL, p<0,001 Postdoz 5. dk FEV1 +123 mL ve +60. dk FEV1 +131 mL, p<0,001 Ağır alevlenmelerde üçlü tedavi vs TIO; RR 0,38, %95 CI: 0,25-0,97, p<0,001 24 hafta prebronkodilatöre FEV1 Üçlü tedaviye karşı TIO 0,09 L'e karşı 0,038 L, p=0,005 SGRQ Üçlü tedaviye karşı TIO -6,6 puan vs-1,5 puan, p<0,001 Alevlenmeler %17,5'e karşı %20,3, p=0,462	SGRQ'da üçlü tedavide anlamlı düzeyde Solunum yakınlıklarında üçlü tedavi grubunda azalma
Jung K, 2011 (25)*	Randomize, açık etiketli, paralel grup, 24 hafta	$FEV_1 > \%65$	Tiotropium 18 mcg tek doz + SAL 50 mcg+FDC 250 mcg/günde 2 doz, n: 237, Tiotropium 18 mcg tek doz, n: 242		

Tablo S8. Grup D önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA, LAMA/LABA ile LABA/İKS, İKS kesilmesi, LAMA/LABA/İKS üçlü tedavi, tedaviye roflumilast ve azitromisin eklenmesi verilerini içeren çalışmalar (devamı)

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Hannania N, 2011 (26)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 24 hafta	%40≤FEV1≤%80	Tiotropium 18 mcg tek doz + SAL 50 mcg+FDC 250 mcg/günde 2 doz, n: 173, Tiotropium 18 mcg tek doz, n: 169	Üçlü tedavi grubunda sabah predoz FEV ₁ , postdoz FEV ₁ 2. Saat anlamlı artış. Alevlenmeler ve sağlık durumunda iki grup arasında farklılık yok.	Üçlü tedavi grubunda kortikosteroid ilaç kullanımında azalma,
Frith P, GLISTEN, 2015 (27)*	Randomize, kör, placebo kontrollü, 12 hafta	%30≤FEV1<%80	Glikopironyum 50 mcg + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg/günde 2 doz, n: 258 TIO 18 mcg/günde tek doz + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg/günde 2 doz, n: 258 Plasebo/günde tek doz + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg/günde 2 doz, n: 257	12 haftada Through FEV ₁ GLY+SAL/FP vs TIO +SAL/FP non-inferior 12 haftada Through FEV ₁ GLY+SAL/FP vs Plasebo +SAL/FP vs Plasebo +SAL/FP(LSMdiff -0,72 puffs/day, p<0,001).	12 haftada kortikosteroid ilaç kullanımını GLY+SAL/FP vs Plasebo +SAL/FP (LSMdiff -0,72 puffs/day, p<0,001).
Siler T, 2016 (28)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 12 hafta	FEV1 ≤%70 mMRC ≥2	Umeclidinium 62,5 µg/günde tek doz Flutikazon propiyonat 250/Salmeterol 50 mcg/günde 2 doz, n:203 Umeclidinium 125 µg/günde tek doz + Flutikazon propiyonat 250/Salmeterol 50 mcg/günde 2 doz, n: 202 Plasebo Flutikazon propiyonat 250/Salmeterol 50 mcg/günde 2 doz, n: 201	Trough FEV ₁ vs Plasebo +SFC +147 mL p<0,001 (Çalışma 1) +127 mL p<0,001 (Çalışma 2) +138 mL p<0,001 (Çalışma 1) +148 mL p<0,001 (Çalışma 2)	Çalışma 1, SGRQ skorlarında UMEC+FP/SAL ve PBO+FP/SAL arasında anlamlı fark yok. Çalışma 2'de UMEC 62,5+FP/SAL (28. gün) ve UMEC 125+FP/SAL (28. gün ve 84. gün'de) PBO+FP/SAL ile fark anlamlı p<0,05
Singh D, TRILOGY, 2016 (29)*	Randomize, çift kör, paralel grup, aktif kontrollü Eskalasyon yaklaşımı*, 52 hafta	Postbronkodilatör FEV ₁ ≤%50 CAT ≥10 Son 1 yıl içinde en az bir orta-ağır alevlenme	Beklometazon dipropiyonat 100 mcg, formoterol fumarat 6 mcg 2 x2, n: 681 vs Beklometazon dipropiyonat 100 mcg, formoterol fumarat 6 mcg/a eklenen Glikopironyum bromid 12,5 mcg (BDP/FF/GB) 2 x 2, n: 687	26. hafta, BDP/FF ile karşılaştırıldığında, BDP/FF/GB ile pre-doz FEV ₁ + 81 mL 95% (CI 0,052-0,109; p<0,001) ve post-doz 2. saat FEV ₁ + 117 mL (0,086-0,147; p<0,001) 26. hafta, dispne skorlarında farklılık yok. Yıllık orta-ağır alevlenme BDP/FF/GB için 0,41 ve BDP/FF için 0,53, RR 0,77, %95 CI 0,65-0,92; p=0,005, %23 azalma BDP/FF/GB vs BDP/FF	
Aaron S, 2007 (30)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 1 yıl	Postbronkodilatör FEV ₁ ≤%65 Son 1 yıl içinde en az bir orta alevlenme	tiotropium 18 mcg/günde tek doz + plasebo/günde 2x2, n: 156/ tiotropium 18 mcg mcg/günde tek doz + salmeterol 25 mcg/günde 2x2, n: 148/ tiotropium 18 mcg mcg/günde tek doz + flutikazon 250 mcg / salmeterol 25 mcg/günde 2x2, n: 145	Tiotropium + plasebo ile diğer tedavi grupları arasında 1 yıl süresinde en az 1 alevlenme geçiren hasta oranları ve ortalama yıllık alevlenme sayıları yönünden farklılık yok. T+plasebo ile karşılaştırıldığında TIO+SFC ile akciğer fonksiyonlarında (p=0,049) ve yaşam kalitesinde (p=0,01) düzelme (RR 0,53, %95 CI: 0,33-0,86) Ağır alevlenmelerde azalma (RR 0,53, %95 CI: 0,33-0,86)	
Roflumilast eklenmesi					
Martinez FJ, REACT, 2015 (31)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup, 1 yıl	Postbronkodilatör FEV ₁ ≤%50 Kronik bronşit semptomları olan, Son 1 yılda en az 2 alevlenme öyküsü olan	LABA/İKS alan, bazal tedavisinde tiotropium kullanıyorsa izin verilen hastaların tedavisine + Roflumilast eklenen n:969 vs +Plasebo, n: 966	TIO+plasebo ile karşılaştırıldığında T+ SAL ile akciğer fonksiyonları ve hastane yatış oranları arasında farklılık yok.	Orta-ağır alevlenme oranı plasebo grubu ile karşılaştırıldığında roflumilast grubunda %13,2 az ancak anlamlı değil (Poisson regression analizi (roflumilast 0,805 vs placebo 0,927; RR 0,868, %95 CI 0,753-1,002), p=0,529). Önceden belirlenen duyarlılık analizi binomial regresyon analizine göre ise Roflumilast alan grupta %14,2 az (0,823'e karşı 0,959; RR0,858, %95 CI: 0,740-0,995, p=0,424

Tablo S8. Grup D önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA, LAMA/LABA ile LABA/İKS, İKS kesilmesi, LAMA/LABA/İKS üçlü tedavi, tedaviye roflumilast ve azitromisin eklenmesi verilerini içeren çalışmalar (devamı)

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizaynı, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Martinez FJ, REZSPOND, 2016 (32)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 52 hafta	Son 1 yılda en az 2 alevlenme öyküsü veya hastaneye yatışı olan	LABA/İKS alan, bazal tedavisinde tiotropium kullanıyorsa izin verilen hastaların tedavisine + Roflumilast eklenen n:1178 vs +Plasebo, n: 1176	Orta-ağır alevlenme oranı roflumilast grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında %8,5 az (RR, 0,92; %95 CI: 0,81-1,04; p=0,163). Roflumilast ile akciğer fonksiyonlarında düzelme; 52. Hafta predoz FEV ₁ (least squares mean difference, 0,053 L; %95 CI, 0,040-0,066; p<0,0001) ve *post hoc analizde roflumilast ile önceki yıl yılda >3 orta-ağır alevlenme olanlarda orta-ağır alevlenmelerde anlamlı azalma (RR 0,61; %95 CI: 0,39-0,95, p=0,03)	
Makrolid eklenmesi					
Albert RK, 2011 (33)*	Randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, 1 yıl	Postbronkodilatör FEV1 <%80	1 yılda uzun süreli oksijen tedavisi Son alan veya sistemik kortikosteroid kullanan, acil servis veya hastaneye akut alevlenme nedeniyle yatışı olan hastalarda Azitromisin 250 mg 1x1, n: 570 vs Plasebo, n:572	İlk alevlenmeye kadar geçen medyan süre azitromisin alan grupta 266 gün, plasebo alan grupta 174 gün, p<0,001 Azitromisin grubunda yıllık alevlenme sayısı 1,48'e karşı plasebo grubunda 1,83 (p=0,01), Yıllık alevlenme riskinde azalma azitromisin grubunda HR 0,73 (%95 CI, 0,63-0,84; p<0,001) SCRQ skorları azitromisin grubunda daha fazla düzelme gösteriyor (-2,8±12,1'e karşı 0,6±11,4, p=0,006); >4 puanlık azalma azitromisin grubunda %43'e karşı plasebo grubunda %36 (p=0,03).	
Han M, 2014 (34)*	Randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, 1 yıl	Son 1 yılda uzun süreli oksijen tedavisi alan veya sistemik kortikosteroid kullanan, acil servis veya hastaneye akut alevlenme nedeniyle yatışı olan hastalar	Son 1 yılda uzun süreli oksijen tedavisi alan veya sistemik kortikosteroid kullanan, acil servis veya hastaneye akut alevlenme nedeniyle yatışı olan hastalarda vs Plasebo, n: 556	Azitromisin grubunda orta alevlenmelerde azalma, HR 0,76 (%95 CI, 0,63-0,91; p=0,0002) Sigara içenlerde azitromisin alevlenmeleri azaltmıyor (HR, 0,99; %95 CI, 0,71-1,38; p=0,95).	

TIO:tiotropium,SAL: salmeterol, HR: hazard ratio, RR: risk ratio, CI: confidence interval, FEV₁ (zorlu ekspiratuar 1. saniye volümü), TD): transitional dispne skoru), IND: indakaterol, LABA – uzun etkili beta 2- agonist, SCRQ: Saint George Respiratory Questionnaire, OR: odds ratio, QVA149 : indacaterol 110 µg/glycopyrronium 50 µg, mMIRC: modifiye Medical Research Council, OLO: olodaterol, AUC: area under curve, ACF: aclidinium + formoterol, SFC: salmeterol /flutikazon, İKS- inhaler kortikosteroid, FDC: fixed dose combination, GLY: glikopironyum, FP: flutikazon propiyonat, LSM: least squares mean PBO: plasebo, BDP/FF: beklameton dipropiyonat, flutikazon furoat, GB: glikopironyum bromide. (*Referans numaraları bölüm 3'e aittir)

