



# **Türk Toraks Derneği KOAHA alışma Grubu'nun GOLD 2023 Güncellemesine Bakışı**

## **Editörler**

Mehmet Polatlı  
Ayşe Baha  
Alev Gürgün  
Aylin Özgün Alpaydın  
Elif şen  
Demet Polat Yuluğ  
Funda Elmas  
İrem şerifoğlu  
Nurdan Köktürk  
Sibel Atış Naycı  
Yelda Varol





# **Türk Toraks Derneği KOAHA alışma Grubu'nun GOLD 2023 Güncellemesine Bakışı**

## **Editörler**

Mehmet Polatlı  
Ayşe Baha  
Alev Grgn  
Aylin zgen Alpaydın  
Elif şen  
Demet Polat Yuluğ  
Funda Elmas  
İrem şerifoğlu  
Nurdan Köktürk  
Sibel Atış Naycı  
Yelda Varol

## **Türk Toraks Derneği KOAH alışma Grubu'nun GOLD 2023 Güncellemesine Bakışı**

Editörler

Mehmet Polatlı, Ayşe Baha, Alev Gürgün, Aylin Özgen Alpaydın, Elif şen, Demet Polat Yuluğ,  
Funda Elmas, İrem şerifoğlu, Nurdan Köktürk, Sibel Atış Naycı, Yelda Varol.

**ISBN:** 978-605-72782-7-2

**Yayın Tarihi:** Mayıs 2023

### **Türk Toraks Derneği**

Turan Güneş Bulvarı No: 175/19 ankaya-Ankara  
Telefon: 0312 490 40 50 - Faks: 0312 490 41 42  
toraks@toraks.org.tr - www.toraks.org.tr  
Yayıncı Sertifika No: 43794

Sosyal Medya

Halk Sayfası: <http://www.toraks.org.tr/>  
Facebook: @hayatnefeslebaslar

BULUş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri  
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara  
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07  
[www.bulustasarim.com.tr](http://www.bulustasarim.com.tr) E-posta: [bulus@bulustasarim.com.tr](mailto:bulus@bulustasarim.com.tr)

Bu uzlaşı raporunun basım ve yayın hakları Türk Toraks Derneği'ne aittir. Türk Toraks Derneği'nin yazılı izni olmaksızın bu raporun hiçbir bölümü basılamaz, elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz.



## YAZARLAR

### **Mehmet Polatlı**

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

### **Ayşe Baha**

Girne Amerikan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Girne  
Doktor Akçiçek Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, KKTC

### **Alev Gürgün**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

### **Aylin Özgen Alpaydın**

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

### **Elif Şen**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

### **Demet Polat Yuluğ**

Mersin Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Mersin

### **Funda Elmas**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

### **İrem Şerifoğlu**

Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

### **Nurdan Köktürk**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

### **Sibel Atış Naycı**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

### **Yelda Varol**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Doktor Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

\* İsim sıralaması çalışma grubu başkan ve sekreterinden sonra alfabetik sıraya göre düzenlenmiştir.

## KOAH TANIMI

GOLD 2023'teki ilk değişiklik hastalık tanımındadır. Buna göre GOLD KOAH'ı artık şu şekilde tanımlamaktadır; **hava yolu** (bronşit/bronşiyolit) ya da **alveol** (amfizem) anormalliğinden kaynaklı, **kronik solunum semptomları** ile karakterize (**dispne, öksürük, balgam**), **persistan** ve sıklıkla progresif **hava yolu obstrüksiyonu** ile seyreden **heterojen** bir durumdur (1).

Öncekine göre yeni tanımda heterojenite ve semptom vurgusu yapılmış, ancak etiyolojiye ya da patogeneze atıfta bulunacak bir ifadeye yer verilmemiştir. Bu açıdan bakıldığında, halen geliştirilmeye muhtaç bir tanım olduğu açıktır. Öte yandan, GOLD ifadeleri arasında ilk kez yer bulan "GETomics" kavramı, hastalığın ortaya çıkışındaki karmaşık süreçleri özetleyen bir akrostiş olması bakımından pratik bir yaklaşımdır. Buna göre KOAH, kişinin (omics) yaşamı boyunca (life Time=T) normal ya da yaşlanma sürecine girmiş veya hasar görmüş akciğeri ile gen (Gene=G) - çevre (Environment=E) etkileşiminden kaynaklanır (GETomics) (2).

## Taksonomi

Ek olarak, ilk kez bu raporda karşımıza çıkan "KOAH taksonomisi", etiyolojiye olan vurguyu başarılı bir şekilde yapmış ve "etiyo tipler" kısa başlığını kullanarak KOAH'ı etiyojilerine göre 7 kategoride ele almayı önermiştir (Tablo 1) (1,3). GOLD'un önerdiği etiyo tipler, yakın zamanda benzer şekilde Lancet Komisyonu tarafından da gündeme getirilmiş ve orada KOAH'ı etiyojilerine göre 5 kategoride inceleme fikri ortaya atılmıştır (2). Etiyo tiplere her ne kadar iyi ortaya koyulmuş bir fikir gibi görünse de, her sınıfa spesifik biyobelirteç/televi/takip yaklaşımları tanımlanmadıkça, hedeflediği başarıyı sağlayamayacaktır. Şimdilik bu konuda elimizdeki en net kanıtlar "Genetik Olarak Tanımlanmış KOAH (COPD-G)" grubu için mevcuttur ve genetik inceleme sonucunda teşhis edildiğinde spesifik yerine koyma tedavileri uygulanmaktadır.

## KOAH'ta Kronik Bronşit

GOLD 2023'de yenilikler başlığı altındaki konulardan bir diğeri "Kronik Bronşit" ile ilgilidir. Önceki raporlara göre bu raporda kronik bronşite (KB) detaylıca değinil-

Tablo 1. KOAH taksonomisi (etiyo tipler)

Sınıflama	Tanımlama
Genetik olarak tanımlanmış KOAH (COPD-G)	Alfa-1 Antitripsin eksikliği (AATD) Diğer genetik varyantlar
Anormal akciğer gelişimi ile ilişkili KOAH (COPD-D)	Erken yaşam olayları (prematürite ve düşük doğum ağırlığı dahil)
Çevresel KOAH - Sigara ilişkili KOAH (COPD-C)	Sigara (aktif, pasif, in-utero) Vaping veya e-sigara Uyuşturucu
- Biomas ve kirlilik ilişkili KOAH (COPD-P)	Ev içi- ev dışı hava kirliliği Orman yangınları Mesleksel
İnfeksiyon ilişkili KOAH (COPD-I)	Çocukluk çağı, TB ilişkili, HIV ilişkili
KOAH + Astım (COPD-A)	Özellikle çocukluk astım
Nedeni bilinmeyen KOAH (COPD-U)	-

\* Bu yazı, Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu'nun, yıllık olarak revize edilen GOLD Raporuna bakışımı meslektaşlarımızla paylaşmak amacı ile hazırlanmıştır. Son GOLD Raporu'nda yapıldığı belirtilen 17 maddelik değişiklik, yazı içinde 15 ana başlıkta toplanarak özetlenmiştir. GOLD 2023'te en belirgin değişiklikler KOAH'ın tanımı, taksonomisi, sınıflaması ve gruplanmasında yapılmıştır.

miştir. KB tanımı korunmuştur ve şu şekilde ifade edilir; ardışık 2 sene, yılda en az 3 ay süre ile öksürük ve balgam çıkartma olması ve bu durumun bir başka nedenle açıklanamaması. GOLD 2023'ün KB ile ilgili söyledikleri şu şekilde özetlenebilir; Gözlemsel çalışmalarda KOAH'lılarda KB prevalansı %27-35'dir (4,5,6). KOAH'lılarda artmış KB prevalansı ile ilişkili faktörler; erkek cinsiyet, daha genç yaş, daha fazla sigara paket-yıl öyküsü, daha ağır hava yolu obstrüksiyonu, kırsal bölgede ikamet, mesleki maruziyet, toz, kimyasal ve biyomas yakıtlar, ev içi ısınma ve pişirme araçları, hatta gastroözofageyal reflü (4-14).

Mukus klirens bozukluğu akciğer sağlığını bozan temel nedenlerden biridir ve ana semptomlar öksürük ve dispnedir (15,16). Balgam çıkartma ise, büyük hava yollarında mukus üretimi ile ilişkilidir. Artmış mukus üretimi küçük hava yollarında olduğu zaman luminal oklüzyon ve dispne daha ön plandayken, öksürük ve balgam daha az sıklıkta görülür (17,18). Bu durum daha düşük oksijen saturasyonu ve daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Sigara ve astım öyküsü olmayan genç erişkinlerde kronik mukus üretiminin, sigaradan bağımsız şekilde, KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19). 50 yaşından küçük, hava yolu obstrüksiyonu olmayanlarda KB varlığının, KOAH gelişim riski ve tüm nedenli mortalite ile ilişkili gösterilmiştir (20). 36-43 yaş arası sigara içen KB'lilerde hava yolu kısıtlanması açısından yüksek risk olduğu ancak sigaranın bırakılmasıyla birlikte bu durumun hiç sigara içmemiş bireylere yakın seviyeye döndüğü gözlenmiştir (21). Kronik mukus üretimi ne kadar uzun süredir varsa, FEV1'deki azalma o kadar fazladır ancak mortalite üzerine etkisi net değildir. Önemli iki çalışmada akciğer enfeksiyonları, aşırı FEV1 kaybı ve KOAH ilişkili hastane yatışı ile ilişkili bulunmuştur (22,23). İlerlemiş amfizemli hastalarda KB varlığı artmış hospitalizasyon ve mortalite ile ilişkilidir (24).

*GOLD 2023'te KB ile ilgili tüm bu yazılanlara bakıldığında; semptomun önemine yapılan vurgunun arttığını, patogenezin öncelenmeye başladığını, KOAH'nin dispne yönüne verilen önceliğin gerek tanımlamalar gerekse tedaviler (bakınız "girişimsel tedavi yöntemleri") bazında kronik mukus üretimi ile paylaşıldığını görmekteyiz. Yıllardır inhaler tedaviler ile hedeflediğimiz dispneyi/ alevlenmeyi/ morta-*

*liteyi azaltma hedeflerimize, inhaler dışı tedavi yöntemleri ile mukus hipersekresyonu ve bunun yarattığı patofizyolojik bozuklukların giderilmesi hedefinin eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.*

## TARAMA VE OLGU BULMA

GOLD 2023 raporu genel popülasyonda KOAH tanısı koymada tarama amaçlı spirometrinin yerinin tartışmalı olduğu belirterek giriş yapmıştır (25,26). Tütün ve diğer risk faktörlerine önemli ölçüde maruz kalmayan asemptomatik bireylerde tarama amaçlı spirometrinin endike olmadığını; ancak semptomları ve risk faktörleri olan (örn. >20 paket-yıl sigara içme, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, erken yaşam olayları) bireylerde spirometri ile KOAH'nin tanınma başarısının yüksek olduğunu ve spirometrinin erken olguları saptama yöntemi olarak düşünülmesini işaret etmiştir (27,28).

Veriler popülasyon tarama spirometrisinin tedavi kararlarını yönlendirmede ya da önemli semptomlar geliştirmeden tanınmış hastaların KOAH sonuçlarını iyileştirmede etkili olduğunu desteklemektedir (26). GOLD aktif vaka bulmayı (27,29,30) yani semptomları ve/veya risk faktörü olan hastalarda spirometri yapmayı savunurken tarama amaçlı spirometri yapılmasını savunmamaktadır. Diğer taraftan birinci basamakta bir tarama anketinin posta ile gönderilmesi yoluyla sistematik aktif olgu bulmanın, tanı almamış KOAH hastalarını belirlemede etkili bir yol olduğu, çocuklar, ergenler ve genç yetişkinlerde spirometrinin potansiyel kullanımının hayatın ileriki dönemlerinde KOAH ve diğer kronik durumlar için risk faktörü olan zayıf akciğer gelişimini belirleyerek gelecekteki araştırmaları yönlendirebileceği ifade edilmiştir (31,32).

*Taramaya yönelik maruziyet değerlendirmesinde ülkemiz ve düşük orta gelirli ülkelerde düşük doğum ağırlığı, ebeveynlerin tütün ve tütün ürünleri kullanımı, iç ve dış ortam hava kirliliği, beslenme bozukluğu, çocukluk çağı enfeksiyonları gibi erken yaşam olaylarını sorgulamaya dahil etmek KOAH hastalığı erken tanısında yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.*

## FARMAKOLOJİK TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BAŞLATILMASI İÇİN ALGORİTMALAR

GOLD 2022'de yer alan ABCD değerlendirme şeması; GOLD 2023'te semptomların düzeyinden bağımsız olarak alevlenmelerin klinik önemini ortaya koymuş ve semptom ve alevlenme riskinin bireyselleşmiş değerlendirilmesine göre KOAH'da farmakolojik tedavi başlama önerisi ABE şemasına revize edilmiştir (Şekil 1).

Tüm Grup A hastalarına nefes darlığı üzerine etkisine göre bronkodilatör tedavisi önerilmelidir. Bu kısa veya uzun etkili bir bronkodilatör olabilir. Mevcut ve uygun fiyatlı bir bronkodilatör, çok nadiren nefes darlığı çeken hastalar dışında tercih edilen seçimdir.

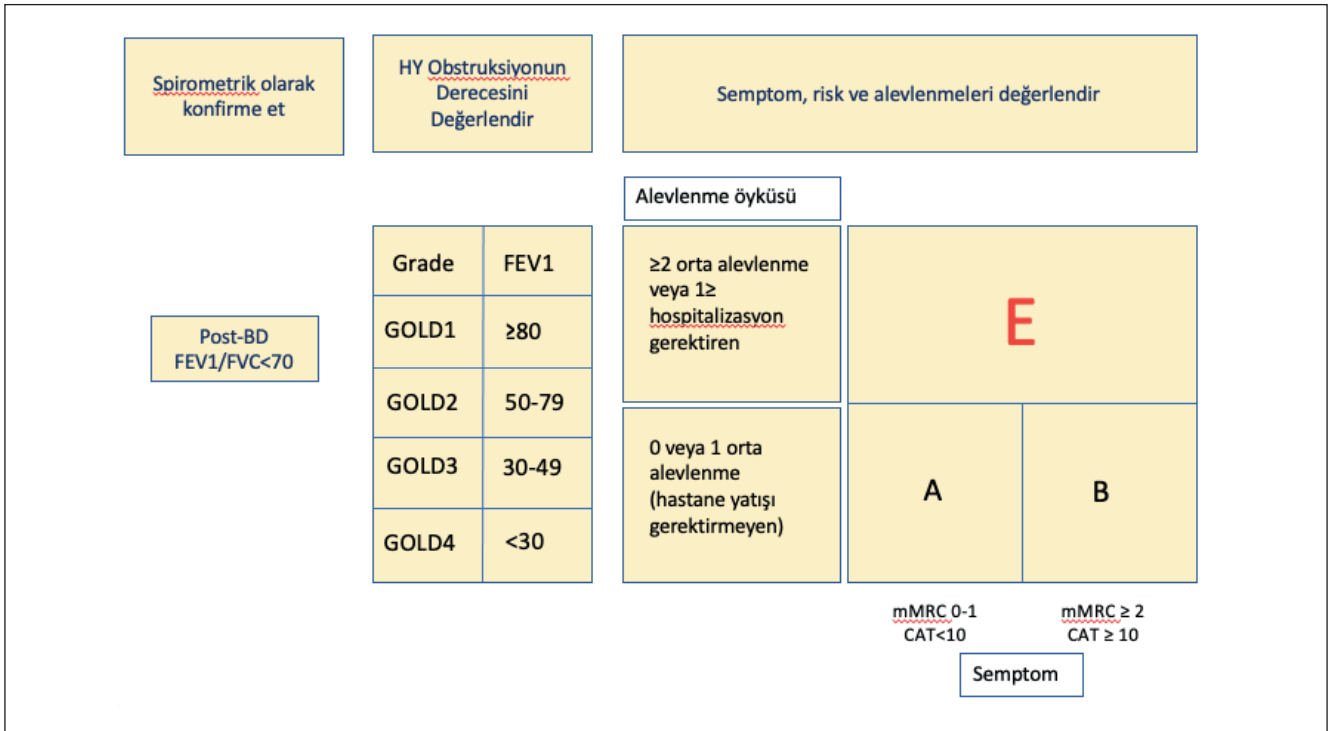
B Grubu hastalarda LABA+LAMA kombinasyonu ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Bir RKÇ'de, çalışmadan önceki yıl  $\leq 1$  orta derecede alevlenme ve  $CAT \geq 10$  olan B grubu hastalarda LABA + LAMA kombinasyonu

bazı sonlanım noktaları açısından LAMA'ya kıyasla daha üstün bulunmuştur. Bu nedenle, kullanılabilirlik, maliyet ve yan etkilerle ilgili herhangi bir sorun olmaması koşuluyla, ilk farmakolojik tercihin LABA + LAMA olması önerilmiştir.

LABA + LAMA kombinasyonu uygun görülmezse, bu hasta grubunda uzun etkili bronkodilatör olarak LABA veya LAMA seçiminde her bir grubun birbirine üstünlüğüne ilişkin kanıt olmadığından ilaç seçimi hastanın bireysel seçimine ve semptom rahatlatma algısına göre olmalıdır.

Grup B hastalarda semptomlarına katkıda bulunabilecek ve prognozlarını etkileyebilecek komorbiditelerin sık olması nedeniyle bu olasılıklar, eğer varsa, ulusal ve uluslararası kılavuzlara uyularak araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

İkili kombinasyon tedavisi ile tekli uzun etkili bronkodilatörleri karşılaştıran meta analizin KOAH alevlenmelerini azaltmak için LABA+LAMA kombinasyonunun en yüksek sıralamaya sahip tedavi grubu olduğunu gös-



Şekil 1: KOAH birleşik evreleme.

termesi (33), GOLD 2023'te Grup E hastalarında başlangıç tedavisi için LAMA+LABA'yı başlangıç tedavisi olarak sunmuştur. GOLD 2022' de yer alan eozinofil sayısının  $\geq 300$  hücre/ mL olması durumunda LABA+İKS önerisi GOLD 2023'te tamamen kaldırılmış, eğer İKS endikasyonu var ise LABA+LAMA+İKS kullanımının tercih edilmesi vurgulanmıştır (34,35). Pratik öneri eozinofil sayısı  $\geq 300$  hücre/ mL ise Grup E'de LABA+LAMA+İKS düşünün şeklinde.

Tedavinin uygulanmasını takiben, hastaların tedavi hedeflerine ulaşma açısından yeniden değerlendirilmesi, tedavi başarısına herhangi bir engel varsa belirlenmesi, hastanın tedavi başlangıcına yanıtının gözden geçirilmesinin ardından farmakolojik tedavide ayarlamalar gerekebileceği işaret edilmiştir.

GOLD 2023'te Grup E'deki hastalar için, kan eozinofilleri  $\geq 300$  hücre/ $\mu$ L olan hastalar dışında, başlangıç tedavisi olarak LABA+LAMA; kan eozinofil sayısının tanımlanmış aralıklarında İKS verilmesi düşünülen hastalarda ise klinik çalışmalarda LABA+LAMA+İKS'nin İKS+LABA'dan üstün olduğu gösterilmiş olması nedeniyle üçlü tedaviye (LABA+LAMA+İKS) başlanması önerilmiştir. Bu pratik bir öneridir ancak **yeni tanı almış bireylerde** tedaviye rehberlik edecek doğrudan kanıt mevcut değildir. TTD KOAH Çalışma Grubu, özellikle eşlik eden astımı olan KOAH'lı hastalarda başlangıç tedavisinde İKS+LABA tedavisinin üçlü tedaviden önce tercih edilebileceğini düşünmektedir.

*Her ne kadar GOLD 2023'te Grup-B ve Grup-E için kombinasyon tedavisi ile başlanması önerilmişse de, TTD KOAH Çalışma Grubu olarak görüşümüz, hekimin uygun gördüğü hastalarda monoterapi ile tedaviye başlanabileceği, 3'er aylık takiplerde CAT ile semptom değerlendirmesi yaparak ve alevlenme durumunu takip ederek kombine tedaviye geçilebileceği yönündedir.*

*TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre; LABA, LAMA ve İKS gruplarında mono olarak yer alan ürünlerin tek başına veya birlikte reçete edilmesi halinde bedelleri kurumca karşılanır. LABA+LAMA+İKS çeklinde üçlü tedavilerin; en az 3 süre ile İKS ve LABA ile tedavi edildiği halde yeterli yanıt alınmayan, sık atak geçiren ve*

*dispnesi olan orta-ağır KOAH'lı hastaların idame tedavisinde kullanılması ve bu durumun uzman hekim raporunda belirtilmesi halinde bedelleri kurumca karşılanır. Konu hakkında TTD KOAH ÇG görüşü şöyledir; kısa süreli İKS+LABA tedavisi ile semptom ve alevlenme kontrolü sağlanan hastalarda bu tedavi ile devam etmek, basamaklı tedavi yaklaşımı yönünden korunabilir.*

## RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Daha önceki GOLD raporlarında da belirtildiği gibi, GOLD 2023'te de akciğer grafisinin KOAH tanısı için kullanılmayacağına vurgu yapılmıştır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ise GOLD 2023 raporunda KOAH tanı ve değerlendirmesinde kullanılacak ek araştırmalar başlığında ayrı bir alt başlık olarak daha ayrıntılı ele alınmıştır. Son yıllarda toraks BT'nin daha yaygın kullanımı, hastalık fenotiplerinin, ağırlığının ve sonuçlarının daha iyi anlaşılmasına yol açmış ve BT'den potansiyel olarak fayda görecektir hasta havuzu giderek genişlemiştir. Bunun birinci nedeni akciğer kanseri tarama programı kapsamında düşük doz toraks BT görüntülemesinin yapılmasıdır. Diğer bir nedeni ise amfizem tedavisinde endobronşiyal valf tedavisinin ortaya çıkışı ile uygun endikasyonu olan hastaları belirlemek için BT değerlendirmesinin yapılmasıdır (36). Amfizem dışında ayrıca, toraks BT ile KOAH hastalarının %30'unda bronşektazi saptanmaktadır. Son zamanlarda, bilgisayar destekli BT analizi ile hava yolu anormalliklerinin kantitatif değerlendirilebilmesi sayesinde spirometrik obstrüksiyonu olmayan kişilerde bile mevcut olabilen küçük hava yolu anormalliklerini tanımlayabilen algoritmalar klinikte giderek daha fazla kullanılabilir hale gelmektedir. Ayrıca, BT görüntülemesinin koroner arter kalsiyum plakları, pulmoner arter genişlemesi, kemik ve kas yapısı dahil olmak üzere KOAH hastalarının tanı almamış komorbiditeleri hakkında zengin bilgiler sağlayabileceği de unutulmamalıdır. BT'de saptanabilen bu bulguların tüm nedenlere bağlı mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, GOLD 2023 raporunda, persistan alevlenmeleri olan, semptomları solunum fonksiyon testindeki hastalık

Tablo 2. GOLD 2023 raporuna göre stabil KOAH'ta toraks BT endikasyonları

<b>Ayrıcı Tanı</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aşırı öksürük ve balgam üretimi ile birlikte sık alevlenmelerde bronşektazi ve atipik enfeksiyonlar açısından değerlendirmede</li> <li>Solunum fonksiyon testindeki hastalık ağırlığı ile uyumsuz semptomlar varlığında</li> </ul>
<b>Akciğer Volüm Azaltıcı Tedavi: Uygunluk Değerlendirmesi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Post-Bronkodilatör FEV1'i %15-%45 arasında olan ve pletismografide belirgin hiperinflasyon bulgusu olan hastalar için endobronşiyal valf tedavisi terapötik seçenek olabilir</li> <li>Akciğer volüm azaltıcı cerrahi, hiperinflasyon bulguları, ağır üst lob predominant amfizemi ve pulmoner rehabilitasyona rağmen düşük egzersiz kapasitesi olan hastalar için tedavi seçeneği olabilir</li> </ul>
<b>Akciğer Kanseri Taraması</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sigara içen KOAH hastalarına yıllık düşük doz toraks BT görüntülemesi akciğer kanseri taraması için önerilmektedir</li> </ul>

ciddiyeti ile orantısız olan hastalara, FEV1<%45 olan ve belirgin hiperinflasyon bulunan veya akciğer kanseri taraması kriterlerini karşılayan KOAH hastalarında toraks BT görüntülemesi önerilmektedir (37,38) (Tablo 2).

TTD-KOAH ÇG olarak, GOLD 2023 raporunda da belirtildiği gibi biz de KOAH hastalarının ayırıcı tanı, tedavi ve takibinde gerekli hastalarda bilgisayarlı tomografi dahil radyolojik görüntüleme yapılmasının yerinde olduğunu düşünüyoruz. Sağlık Bakanlığı'nın Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışması'nda uygun spirometri yapılma oranı %22.6 gibi çok düşük düzeydedir. Bu nedenle spirometrinin sağlık kurumlarında standardizasyon kurallarına uygun şekilde yapılması için gerekli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Tanı sorunu yaşanan hastalarda toraks BT tetkiklerinin uygun cihazlarda ve doğru endikasyonla yapılması hastanın anatomik değerlendirilmesine olanak sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sık alevlenmeleri olan, semptomları solunum fonksiyon testindeki hastalık ciddiyeti ile orantısız olan hastalarda bilgisayarlı tomografi ile radyolojik değerlendirmenin tanı ve tedavi yönetimine katkısı olabilir. TTD-KOAH ÇG olarak önceki görüş raporumuzda da belirttiğimiz gibi ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından öneride bulunulmuş ve yürürlüğe giren Akciğer Kanseri BT tarama protokolü bulunmamaktadır. Ülkemiz koşullarında toraks BT tetkikinin istenme sıklığının fazla olduğu göz önüne alındığında, mevcut BT görüntülerinin akciğer kanseri açısından değerlendirilebileceğini, bununla birlikte Akciğer Kanseri BT tarama protokolü oluşturulmasının uygun olacağını düşünmekteyiz

## KOAH'LI HASTALARDA AŞILAMA ÖNERİLERİ

Daha önceki GOLD raporlarında olduğu gibi GOLD 2023 raporunda da influenza ve pnömokok aşısı alevlenme insidansını azalttığından KOAH hastalarına önerilmektedir. ABD Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) önerisi doğrultusunda KOAH hastalarına adölesan dönemde aşılanmamış ise boğmaca, difteri ve tetanoza karşı Tdap aşısı (dTAP/dTPa) ve 50 yaş üstü KOAH hastalarına zona aşılanması GOLD 2023 raporunda da önerilmektedir (39,40). GOLD 2023 raporunda DSÖ ve CDC tarafından KOAH'lı hastalara önerilen COVID-19 aşısının ulusal öneriler doğrultusunda uygulanması önerilmektedir (41) (Tablo 3).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında hem influenza hem de pnömokok aşısı KOAH hastalarına uygulanırken pertusis ve zoster aşısı bu program içinde bulunmamaktadır. Aşılama koruyucu hekimliğin temelidir ve özellikle KOAH hastalarında aşılama başta alevlenme ve pnömonileri azaltıcı etkileri ile en önemli koruyucu stratejilerdendir. Bu nedenle TTD KOAH ÇG olarak, KOAH hastaları için pertusis, zoster ve COVID 19 aşısı dahil önerilen aşılar Sağlık Bakanlığı tarafından erişkin aşılama programı kapsamına dahil edilmesi ve hastaların bu konuda bilgilendirilip aşılama için yönlendirilmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Tablo 3. KOAH'lı hastalar için aşılama önerileri

<ul style="list-style-type: none"><li>İnfluenza aşısı KOAH hastalarına önerilmektedir (<b>Kanıt B</b>)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>DSÖ ve CDC KOAH hastalarına Sars-CoV-2 (COVID-19) aşısını önermektedir (<b>Kanıt B</b>)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>CDC KOAH hastalarına tek doz 20 valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV20) veya bir doz 15-valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV15) ardından 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) önermektedir (<b>Kanıt B</b>)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Pnömonokok aşısının KOAH hastalarında toplum kökenli pnömoni ve alevlenme insidansını azalttığı gösterilmiştir (<b>Kanıt B</b>)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>CDC adolesan dönemde aşılınmayan KOAH hastalarını boğmacaya karşı korumak için Tdap (dTaP/dTPa) aşısını (<b>Kanıt B</b>) ve 50 yaş üstü KOAH hastalarına Zoster aşısını önermektedir (<b>Kanıt B</b>)</li></ul>

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; CDC: ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri; Tdap: tetanoz, difteri, boğmaca.

## KOAH MORTALİTESİNİ AZALTAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

GOLD 2023'te, KOAH'ta mortaliteyi azaltmaya etkisi olan farmakolojik ve nonfarmakolojik girişimler ayrı bir başlık olarak ele alınmıştır ve yeni bir tablo eklenerek bu girişimler kanıt düzeyleri ile birlikte gösterilmiştir (Tablo 4) (42-49).

Yapılan son randomize klinik çalışmalardan IMPACT ve ETHOS çalışmalarında fiks doz üçlü inhaler kombinasyonların (LABA+LAMA+İKS) ikili inhaler uzun etkili bronkodilatör tedaviye kıyasla sık ve ağır alevlenmesi olan KOAH'lılarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığını gösterilmesi ile GOLD 2023 raporu bu kanıtlar ışığında farmakolojik olarak üçlü tedavilerin seçilmiş KOAH hastalarında mortaliteyi azaltıcı etkilerine yer vermiştir (42,44).

GOLD 2023'te ilk kez üçlü kombinasyon tedavisinin seçilmiş hastalarda mortaliteyi azaltıcı etkisinden bahsedilmiştir. Ancak TTD KOAH ÇG olarak, bu çalışmaların

primer sonlanım noktasının mortalite olmaması nedeniyle elde edilen kanıtların yetersiz olduğunu düşünüyoruz. Bu raporda vurgulanan sigara bırakma müdahalesinin KOAH yönetiminde mortaliteyi azaltan temel tedavilerden biri olduğu görüşüne kesinlikle katılıyoruz ve bu müdahalenin yaygınlaştırılarak ilk basamak sağlık hizmet sunucularından itibaren uygulanmasını öneriyoruz. Pulmoner Rehabilitasyonun, tüm KOAH sonuç parametreleri üzerine belirgin olumlu etkileri vardır. Öte yandan ülkemizde yönetimsel ve uygulama sorunları bulunmaktadır. Akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC, LVRS) hasta seçim kriterlerine çok iyi uyulması ve uzun dönem sonuçlarının iyi takip edilmesi gereken bir konudur.

## KOAH ALEVLENME YENİ TANIMI

2022 yılı GOLD raporunda KOAH Alevlenmesi ek tedavi gerektiren solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanmakta idi. GOLD 2023 raporunda alevlenme; enfeksiyon, hava kirliliği ya da başka bir maruziyetle lokal ve sistemik enflamasyon artışı sonucu takipne ve/veya taşikardinin de eşlik edebildiği öksürük, balgam ve/veya nefes darlığı semptomlarının son 14 gün içinde kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Alevlenme semptomları KOAH'a özgün olmadığı için ayırıcı tanıda pnömoni, kalp yetmezliği ve emboli akılda tutulmalıdır.

Alevlenme tanı ve klinik değerlendirmesinde dispne düzeyindeki artış için Vizüel Analog Scala (VAS) kullanımı, diğer semptomlardaki değişimin (balgam volüm ve rengi) not edilmesi önerilmiştir. Hastanın klinik bulgularının (takipne, taşikardi varlığı, solunum distresi, aksesuar kas kullanımı) kayıt altına alınması önerilmiştir. Ayrıca alevlenme ağırlığı uygun ek tetkikler ile (pulse oksimetri, arterial kan gazı ve CRP gibi) değerlendirilmeli, alevlenme etiyojisi de kayıt altına alınmalıdır (viral, bakteriyel, çevresel etmenler).

Buna göre yazarlar, alevlenme sınıflamasını yine 3 kategoride değerlendirmiştir ancak beklenenin aksine hipoksemik solunum yetmezliği olan olguları orta alevlenme başlığı altına almışlardır. Ağır alevlenme, sadece hiperkapnik ve asidotik hastaları içerir. Bu tanım çoğu merkezin bugüne değin aldığı ve GOLD'un epeyden beri

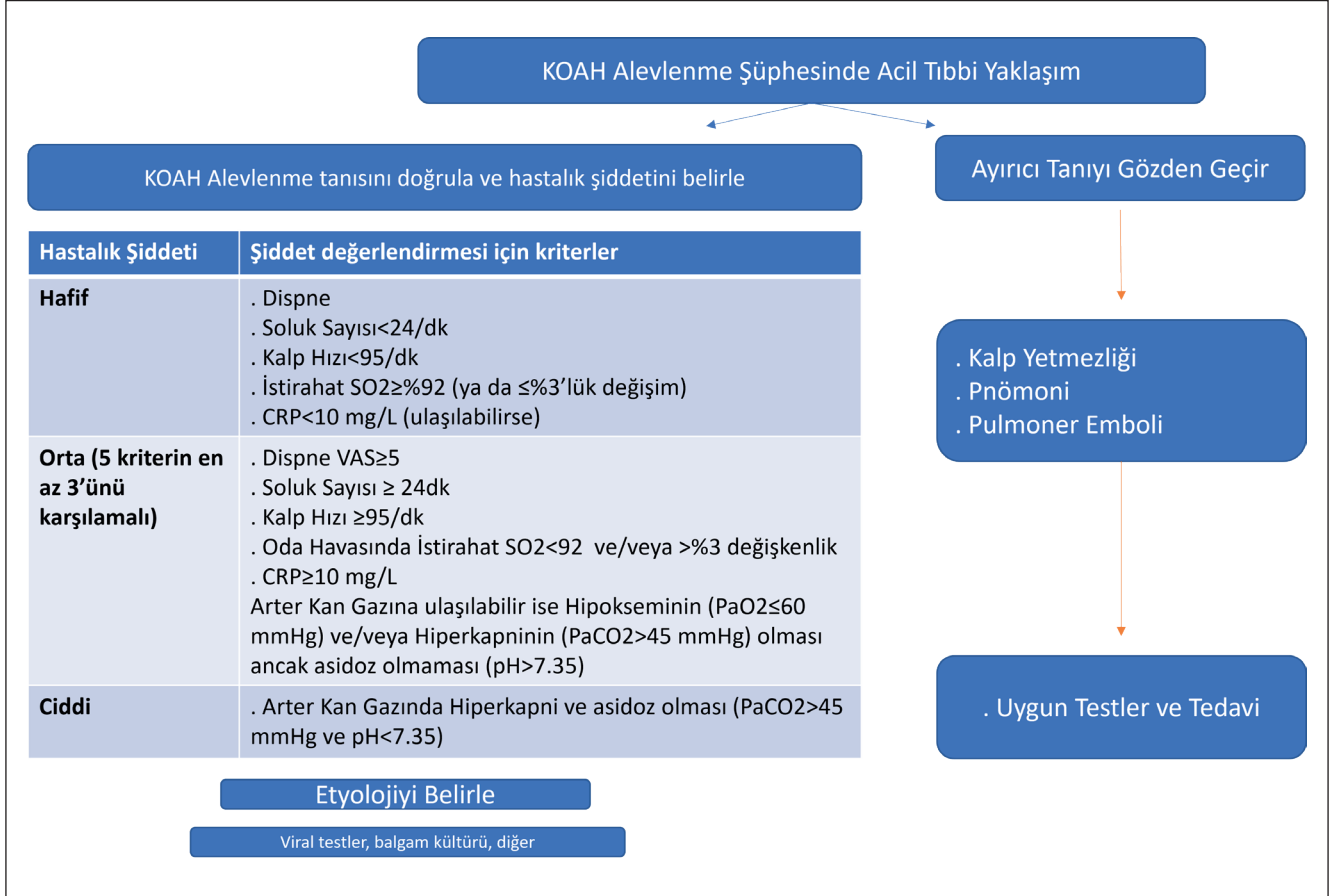
Tablo 4. KOAH hastalarında mortalitede azalmayı destekleyen kanıtlar

Tedavi	RKÇ*	Mortalite Üzerine Etkisi	Hasta özellikleri
Farmakoterapi			
LABA+LAMA+İKS <sup>42,43</sup>	Evet	Üçlü tedavi ile ikili uzun etkili bronkodilatör karşılaştırılmasında RR azalması IMPACT HR 0.72 (%95 CI: 0.53, 0.99) ETHOS HR 0.51 (%95 CI: 0.33, 0.80)	Sık ve/veya ciddi alevlenme öyküsü olan semptomatik hastalar
Nonfarmakolojik Tedaviler			
Sigara bırakma <sup>44</sup>	Evet	8.83/1000 birey-yıl (sigara bırakma), 10.38/1000 birey-yıl (kontrol) (p:0.03)	Asemptomatik veya hafif semptomatik
Pulmoner Rehabilitasyon (PR) <sup>45</sup>	Evet	Erken PR sonrası RR: 0.58 (%95 CI 0.35, 0.98) ve en uzun takipte RR 0.55 (%95 CI 0.12, 2.57)	Alevlenme nedeniyle yatışı olanlar (yatış sırasında veya taburculuk sonrası 4 hafta içinde)
USOT <sup>46,47</sup>	Evet	-NOTT, $\geq 19$ saatten fazla sürekli oksijene karşı $\leq 13$ saat mortalitede %50 azalma -MRC, $\geq 15$ saate karşı oksijen almayan kontrol mortalitede %50 azalma	PO <sub>2</sub> $\leq 55$ veya PO <sub>2</sub> $< 60$ mmHg ve sağ kalp yetmezliği bulgusu veya sekonder polisitemi
NPPV <sup>48</sup>	Evet	NPPV (Yüksek IPAP) grubunda %12 ve kontrol grubunda %33 (HR:0.24; %95 CI 0.11, 0.49)	Belirgin hiperkapnisi olan stabil KOAH
AVAC <sup>49</sup>	Evet	0.07 ölüm/birey-yıl (AVAC), 0.15 ölüm/birey-yıl (kontrol) mortalite için RR 0.47 (p:0.005)	Üst lob amfizemi ve düşük egzersiz kapasitesi

**RKT:** Randomize kontrollü çalışma 1. IMPACT (Lipson et al. 2020) 2. ETHOS klinik çalışmaları (Martinez et al. 2021). 3. Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005). 4. Derleme ve meta-analiz (Ryrso et al. 2018). 5. NOTT ve 6. MRC klinik çalışmaları (NOTT 1980; MRC 1981). 7. Kohlein et al., klinik çalışma (Kohlein et al. 2014). 8. NETT klinik çalışma (Fishman et al. 2003). **İKS:** İnhaler kortikosteroid; **LABA:** Uzun etkili B2 agonist; **LAMA:** Uzun etkili anti-muskarinik; **USOT:** Uzun süreli oksijen tedavisi; **NPVV:** Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon; **AVAC:** Akciğer volüm azaltıcı cerrahi **RR:** rölatif risk.

refere ettiği ve halen ABE sınıflamasında da baz aldığı sınıflamadan farklıdır. Bu durumda ROMA sınıflamasının (50) (Şekil 2) kabulünden önce validasyon çalışmasının önemini arz etmektedir. Bu alevlenme sınıflamasında önceki çalışmalardaki sonuçlarda gördüğümüz yatış gerektiren alevlenmelerin mortalite artışı ile sonuçlanması bunların çoğunun hipoksemik solunum yetmezlikli hastalardan oluşması, bu grubun (yatış gerektiren hipoksemik hastaların) orta alevlenme olarak tanımlanmasının sakıncalı olduğunu düşündürmektedir (51). Burada hafif, orta ağır derken bu tanımlama sözcükleri hangi sonuç parametresi baz alınarak yapıldığı önemlidir. Örneğin hafif alevlenme, hafif bir kliniğin olduğu (yeni alevlenme kriterlerinde çok daha iyi tanımlanmış) ve bu nedenle yatış

gerekiremeyen bir grubu tanımlamalıdır. Orta alevlenme, ise yatış olsun olmasın hastanın kliniğinin daha ağır olduğu (yeni kriterlerde daha iyi tanımlanmış) bir alevlenmedir. Sonuçta bu hastalar antibiyotik veya steroid tedavisi gerektirir. Bu grubu ağır alevlenmeden ayıran şey ise tabloya hipokseminin eklenmesidir. Bu durumda hasta ağır alevlenmiş olur ve hastaneye yatış endikasyonu doğar. İşte bu noktada alevlenme ağırlığı tablosunun revize edilmesi önerilir. Yine GOLD 2023 alevlenme tedavisi başlığı altında, solunum yetmezliğini yorumlarken daha önceki versiyonlarda da kullanılan “solunum yetmezliği yok, solunum yetmezliği var (hayatı tehdit etmiyor), solunum yetmezliği var (hayatı tehdit ediyor)” tanımlamalarını kullanmıştır. Bu sınıflama da hastaneye kabul edilen olgulardaki ağır-



Şekil 2: KOAH Alevlenmesinde Roma Sınıflama önerisi.

lık sınıflaması olarak önerilmiştir. Bu tanımlama referansı eski bir derlemeye dayanır ve solunum yetmezliği kaynaklarına dayanarak revize edilmesi gerekir. “Solunum yetmezliği yok” denilen grup oksijen tedavisi önerilen bir grubu tanımlar ancak bu grup oksijene yanıt vermiş ve hiperkapni gelişmemiş grup olarak sınıflandırılır. Bu sınıflama klinik pratik ile çelişir. Yatan hastalardaki sınıflama hastanın hiperkapni geliştirmesine ve Tip 2 solunum yetmezliği kriterlerine göre belirlenmiştir.

KOAH ÇG görüşü; ROMA önerilerine (50) gelene değin, KOAH Alevlenme tanımı semptomlara; ağırlığı ise tedavi alanına bırakılmış olup, bu durum farklı ülkelerde, aynı ülkede farklı hastaneler arasında aynı tanım altında heterojen kliniklerin toplanmasına neden olmuştur. 2023 raporu, ROMA kriterleri (50) ve Lancet komisyon önerilerini (52) baz alarak, alevlenme tanımını, semptom, bulgu,

patogenez, laboratuvar kullanarak daha standard bir hale getirmeyi hedeflemiş öte yandan klinikte çalışan sahadan uzmanların görüşünün alınmadığını çok belli eder bir biçimde klasifikasyonda genel pratiği yansıtmayacak biçimde hipoksemik hastaları orta sınıfa almıştır. Hipoksemik hastalar klinik takipte ağırlaşabilen, hipoksemi ve sistemik inflamasyonun artışı sonucu başta kardiyovasküler komplikasyonlar olmak üzere sistemik komplikasyon riski yüksek olan, bugüne değin ağır kategorisinde ve çoğu zaman hastane yatışı gerektiren grubu oluşturmaktadır. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu olarak, ROMA kriterlerinde görülen objektif kriterler yansırı hastayı değerlendirme de alevlenmenin sistemik etkilerinin dikkate alınmasını ve bu konuda validasyon çalışmalarının yapılması gerektiğini, öte yandan pratik açıdan hastaların hafif (evde hafif tedavi gerektiren), orta (evde antibiyotik veya steroid teda-

visi gerektiren), ağır (bunlara ek oksijen ve veya solunum cihazı tedavisi gerektiren) şeklinde gruplandırılabilirliğini önermekteyiz. Yatan hastalarda ise solunum yetmezliğini derecelemek için ERS SY kılavuzu kriterlerinin kullanımını öneririz (53,54).

## İNHALER İLAÇ SEÇİMİ VE TEDAVİ UYUMU

GOLD 2023 raporu bir ilacın inhaler yol ile verilecekse eğitimin ve inhaler cihaz tekniğine uyumun önemli olduğu vurgulamaktadır. Günümüzde yaklaşık 33 farklı inhaler tedavi seçeneği ve 22 farklı inhaler cihaz bulunmaktadır. Çoğu cihazın birbirinden farklılıkları ve izlenmesi gereken farklı basamakları vardır. Uygulanması gereken basamaklar arttıkça doğru kullanım oranları azalmaktadır. Ayrıca cihazlar yarattıkları karbon ayak izi ve geri dönüştürülebilir olmaları açısından da farklı çevresel risk taşıyor. Akıllı inhaler cihazlar, inspiratuvar akım ve inhale edilen volümle tetiklenen, ilacın kullanma zamanını ve gününü kayıt altına alan yeni teknolojik cihazlardır. Hastaların bu cihazlar sayesinde anlık geri bildirim alabilmeleri, cihaz uyum sağlayabilmeleri açısından etkili olduğu düşünülmektedir. Öte yandan bu akıllı cihazlar Türkiye'de henüz bulunmamakla beraber, cihazlara eklenebilen parçalarla inspiratuvar akım hızını ölçmek mümkün olabilmektedir.

Cihaz formülasyonlarının birinin diğerine üstünlüğünü gösteren bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Inhaler ilaçların boyutları da akciğere total erişimi etkiler. 5 µm'den büyük partiküller çoğunlukla orafarenkste depolanır. Alt solunum yollarına ve akciğere ulaşım için partikül boyutu ince (2-5 µm) ya da ekstraince (<2 µm) olabilir. Ekstra ince partiküller ile daha fazla periferik depozisyon sağlanabilir.

Inhaler ilaçların kullanımında en sık görülen teknik hatalar, inspirasyon hızının yetersizliği, inspirasyon süresinin yetersizliği, koordinasyon sorunu, inspiriyum öncesi tam inspirasyonun yapılmaması gibi sorunlardır. Cihaz eğitimi verilmeden bir hastanın doğru teknikle cihaz kullanımını mümkün görünmemektedir. Bu noktada en iyi yöntem hastanın cihazı doktorun yanında kullanması ve bu sırada oluşan sorunların anında düzeltilmesi

ve her vizitte bu kontrollerin yapılmasıdır. GOLD 2023 üçlü kombinasyon tedavilerinin mümkünse tek bir cihazda verilmesinin farklı cihazlarda verilmesine göre yaşam kalitesini artırabileceğini vurgulamaktadır. Inhaler cihaz tipi ne kadar az ise hata olasılığı o kadar azalır. Eğer hasta belirli bir inhaler tedavi altındaysa ve inhaler tekniği başarılı ise yeni ilaç eklenmesi planlanıyorsa mümkünse aynı teknikle uygulanan bir cihazla yeni ilacın eklenmesi uygundur. Eğer eklenecek ilaç aynı cihazla eklenemiyorsa o zaman hastanın inhaler cihaz seçimi açısından çeşitli algoritmalarla yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır. Mevcut yayınlanmış algoritmaların birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Inhaler ilaçlara uyumsuzluk KOAH'da %22-93 aralığındadır. Bu konuda yapılmış çalışmalar teknik uyumsuzluğun en fazla yaşlı, bilişsel sorunları olan ve tremor gibi el kullanımı ile ilgili problemleri olan hastalarda gerçekleştiğini göstermiştir. Bu tür hastalarda, hazne-aerochamber- kullanımı sorunların çoğunun çözümü olabilir. Hangi yöntemle olursa olsun, en önemlisi hastanın tedavi kararı içine dahil edilmesi ve onun için en uygun cihazın seçilmesidir.

Tedaviye uyum hekimin reçete ettiği şekilde hastanın tedavisini almasıdır. GOLD 2023 inhaler ilaç uyumunu artırmak için genel tavsiyeler yerine kişiye özel eğitim motivasyon ve davranış değişikliği içeren öneriler bütünü kullanımı önermektedir. KOAH'lı hastalarda tedaviye uyumun azalması kötü semptom kontrolü, artmış alevlenme riski, artmış maliyet, azalmış yaşam kalitesi ve artmış mortaliteyle ilişkilidir. Inhaler ilaçlara uyumsuzluk çok faktörlüdür ve genellikle hastaların kendilerine sorulduğunda gerçekte olduğundan daha fazla uyum olduğu ifade edilmektedir. Sosyal, çevresel faktörler, komorbiditeler, sigara içimi, depresyon, polifarmasi, düşük sosyoekonomik düzey, hastalığın ağırlığı, işsizlik, tek başına yaşam, göçmenlik gibi sağlığın sosyal bileşenlerini içeren pek çok faktör uyumsuzluğu artırır.

Hastanın hekimine güvenmesi, eczacının inhaler ilaç tekniklerini ve uyumu artırıcı destekleyici girişimleri uyumu artırır. Uyumun artması, eğitim, motivasyon ve davranış değişikliklerine yönelik girişimlerle gerçekleşebilir, çok faktörlü ve karmaşık bir süreçtir.

Türkiye'de konu ilgili yapılan çalışmalarda, ADCARE çalışmasında Türkiye'de düşük ilaç uyumu olan KOAH hasta oranı %35 iken, Suudi Arabistan'da bu oran %64 olmuştur. Uyum konusu ülke politikaları için de önemli bir konu olmalıdır (55). Yine Türkiye'de yapılan tek merkezli bir çalışmada, eğitim ve üzerine ilave edilen motivasyonel görüşmelerin KOAH hastalarında tedavi uyumunu artırdığı bildirilmiştir (56).

*TTD KOAH Çalışma Grubu olarak, GOLD 2023'te inhaler tedavi uyumu konusuna bu denli yer verilmesi menennuniyetle karşılanmıştır. GOLD önerilerine ve yaklaşımlarına katılıyor, ilaç uyumunun iyileştirilmesinin bir ulusal sağlık politikası olması gerektiğini düşünüyoruz. Bu kapsamda polifarmasiden kaçınılmasının ve hasta ecza dolaplarının ilaç çöplükleri olmaktan kurtarılması için yeni önlemler getirilmesinin, bu konuda sağlık politikacılarının meslek örgütleri ile çalışmasının önemini vurguluyoruz. Bu kapsamda cihazların pek çok açıdan birbirinden farklılıklar içermesi nedeniyle, inhaler ilaçlar söz konusu olduğunda etken madde eşdeğerliliği dışında cihaz eşdeğerlilikleri konusunda, ruhsatlandırma süreçlerinde titiz değerlendirmelerle ilerlenmesi, cihazların eş değer kabul edilmesinde EMA kriterlerinin esas alınmasının öneminin altını çiziyoruz.*

## TELEREHABİLİTASYON

KOAH'ta yatarak veya ayaktan pulmoner rehabilitasyon (PR), klinik olarak önemli birçok sonucun iyileştirilmesinde etkilidir (57,58).

Bununla birlikte, yüz yüze PR programlarının ve tesislerinin azlığı gibi sağlık hizmetleri sunumundaki sistematik engeller PR ulaşımında zorluklara neden olmaktadır. Telerehabilitasyon, geleneksel yaklaşımlara bir alternatif olarak güncel yaklaşımlarda önerilen bir modalitedir. Bu yaklaşım, yüz yüze PR'in mümkün olmadığı ve PR modellerinin uyarlanması gerektiği COVID-19 pandemi döneminde daha da ön plana çıkmıştır. Bununla birlikte, kanıta dayalı telerehabilitasyon modelleri ile pandemi için uyarlanmış modeller ayırımının yapılması önemlidir.

Telerehabilitasyon ile ilgili mevcut kanıtların çoğu yakın tarihli bir Cochrane analizinde gözden geçirilmiştir

(59). Çok çeşitli telerehabilitasyon uygulama platformları (video konferans, yalnızca telefon, telefon destekli web sitesi, geri bildirimli mobil uygulama, insanların bir araya gelmesi için "merkez") ile gruplarda ve bireylerde gerçekleştirilen uygulamalarda, telerehabilitasyonun güvenli ve geleneksel merkez tabanlı PR ile benzer faydalara sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak Cochrane incelemesinden elde edilen kanıta dayalı modeller, COVID-19 pandemisinden önce yayınlanmıştır ve tümü, egzersiz eğitimi sırasında desatürasyonun tam boyutunu değerlendirmek ve egzersiz kapasitesini doğru bir şekilde reçete etmek amacıyla, başlamadan önce merkezde yüz yüze bir egzersiz testi içerecek şekilde yapılandırılmıştır (60,61).

Telerehabilitasyon alanında, kanıtlar hâlâ gelişmektedir ve henüz eksiklikler nedeniyle en iyi uygulamalar saptanamamıştır: Uygulama platformunun standardizasyonu, doğru egzersiz reçetesine izin veren uzaktan gerçekleştirilen testler, varyasyonlarda uygulanacak müdahalelerin bileşenleri, zamanlaması ve faydalanım süresi ile ilişkili konular henüz tam olarak aydınlatılmadığından gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır.

*KOAH ÇG bakışı; telerehabilitasyon kavramı GOLD 2021'den bu yana COVID-19 pandemisi ile ilişkili fiziksel mesafe kuralları nedeniyle ilgi odağı haline gelmiştir. Merkez tabanlı PR'a erişim kısıtlılıkların aşılabilmesi için telerehabilitasyon bir alternatif olabilir. Ancak telerehabilitasyon uygulamalarının iyi tanımlanarak herkes tarafından erişilebilir olmasını sağlayabilmek için, telerehabilitasyona özgü olabilecek engeller ortaya konulmalı ve bu konuda daha yapılandırılmış uygulamalar klinik etkinlik ve güvenlik kapsamında kanıta dayalı olarak tanımlanmalıdır.*

## KOAH'TA GENİŞLETİLMİŞ GİRİŞİMSSEL VE CERRAHİ TERAPİLER

GOLD Raporu'nda 2023'de en göze çarpıcı değişikliklerden birisi de "KOAH'ın Girişimsel Tedaviler" için geniş bir yer ayrılmış olmasıdır. Bu bölümde ayrıntılı bir şekilde, amfizem fenotipi ön planda olan hastalarda bronkoskopik hacim azaltma yöntemleri, havayolu hastalığı ön planda olanlarda girişimsel tedavi yöntemlerinin her birine ait

alt başlıklar hâlinde kapsamlı yer verildiğini görmekteyiz. Havayolu hastalığı komponenti belirgin olan, buna bağlı olarak kronik mukus hipersekresyonu ve alevlenmelerin daha sık görüldüğü hasta grubu için ilk kez bu raporda girişimsel tedavi başlığı altında yeni yaklaşımlar aktarılmaktadır. Bu yöntemlerin değerlendirilmesi için yürütülen Faz 3 çalışmalar devam etmektedir. Girişimsel yöntemlerin yanı sıra KOAH'da cerrahi tedavi yaklaşımları olan; büllektomi, akciğer volüm azaltıcı cerrahi ve akciğer transplantasyonu da bu raporda daha geniş kapsamda ele alınmaktadır.

Yeni GOLD Raporu'nun en ilgi çekici alt başlıklarından biri olan "KOAH'da Girişimsel ve Cerrahi Tedaviler" konusundaki yaklaşımların odak noktası olan dispne, öksürük ve mukus üretiminin azaltılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Semptomlar, bu semptomlara neden olan hastalıklar ve her bir durumda kullanılabilen girişimsel ve cerrahi yaklaşımları özetleyen tablo bu yılki güncellenmenin vurgulanması gereken önerileri arasında yer almaktadır (Tablo 5).

Akciğerdeki yapısal sorunları düzeltmeyi hedefleyen tedaviler, hava yolu hastalığı ve amfizem hakim fenotiplere yönelik yaklaşımlardır. Bu tedavilere aday olan uygun hastaların belirlenmesinde klinik, fizyolojik ve radyolojik olarak hastaların fenotiplendirilmesi gerekir. Bu kararın alınmasında göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi ve radyolojinin multidisipliner iş birliği önemlidir.

Havayolu hastalığı hâkim fenotipe yönelik girişimsel tedaviler Faz 3 klinik çalışma aşamasındadır. Amfizem fenotipine yönelik girişimsel tedaviler bronkoskopik hacim azaltıcı yöntemler ve cerrahi olarak da büllektomi, akciğer volüm azaltıcı cerrahi ve akciğer transplantasyonudur.

Amfizemde girişimsel ve cerrahi tedavilerin uygulanmasına, optimal medikal tedaviye rağmen semptomların ağırlığı kontrol edilemeyen, BT'de bu özellikli yapısal tedavilere uygun bulguları olan hastalarda, fizyolojik değerlendirme sonucuna göre ve pulmoner- ekstrapulmoner ek hastalıkları bulunan hastalarda yarar-zarar oranı dikkate alınarak karar verilir.

### Cerrahi Yöntemler

**Büllektomi** – bir hemitoraksın 1/3'ünden fazlasını işgal eden ve sağlıklı akciğer dokusunu baskılayan bölün cerrahi rezeksiyonudur. Dispnenin azalması, akciğer fonksiyonları, solunum kas fonksiyonları, egzersiz kapasitesinin artışı ve kardiyak performansın iyileşmesini sağlayan bir yöntemdir. Rezeksiyon uygun olmayan olgularda, kan ya da trombin instilasyonu da etkindir.

**Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi (AVAC)** – Hiperenf-lasyonu azaltmak için akciğerlerin en amfizemli bölümlerinin rezeksiyonudur. Tek veya çift taraflı olarak uygulanabilir. Üst lob hâkim amfizemde rehabilitasyon sonrası egzersiz kapasitesi düşük ağır amfizemi olan hastalarda bilateral AVAC ile sağkalımın uzadığı görülmüştür, ayrıca

Tablo 5. KOAH'da kullanılan güncel ve önerilen bronkoskopik ve cerrahi girişimler

Semptomlar	Kronik Mukus Üretimi	Alevlenmeler	Dispne
<b>Hastalıklar</b>	Kronik Bronşit	Akut ve kronik bronşit Büller Amfizem Trakeobronkomalazi	Büller Amfizem Trakeobronkomalazi
<b>Bronkoskopik ve Cerrahi Girişimler</b>	Nitrojen kriyosprey Reoplasti	Hedeflenmiş Akciğer Denervasyonu	Büllektomi Havayolu stentleri EBV Coil Termal buhar ablasyonu Yapıştırıcılar AVAC Akciğer transplantasyonu

rehabilitasyon sonrası egzersiz kapasitesi yüksek olan hastalarda da sağkalım değişmemekle birlikte sağlık durumu ve egzersiz kapasitesi AVAC sonrası düzelmiştir. Cerrahiden 5 yıl sonrasında akciğer fonksiyonları, egzersiz kapasitesi, dispne'deki ve yaşam kalitesindeki düzelmelerin sürdüğü belirlenmiştir. FEV1 ≤ %20 olan ve YRBT'de homojen amfizemi olan ya da DLCO ≤ %20 olan ağır amfizemli hastalarda AVAC ile yüksek mortalite görülmüştür. Dünya genelinde AVAC uygulanan hasta sayısı azdır. Bunun nedenleri arasında, cerrahi komplikasyon olasılığının artmış olması, bakım olanaklarının kısıtlılığı gibi nedenlerle az sayıda hastanın cerrahiye refere edilmesi gelmektedir. Başarılı sonuçlar için multidisipliner ekip çalışması AVAC'dan yarar görebilecek hastaların seçilmesinde, postoperatif etkin bakımın sağlanmasında anahtar role sahiptir.

**Akciğer Transplantasyonu** – Maksimum medikal tedaviye rağmen hastalığı progresif seyreden, AVAC için aday olmayan, BODE indeksi 5-6, PaCO<sub>2</sub> >50 mmHg ve / veya PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ve FEV1 < %25 olan hastalar akciğer transplantasyonuna yönlendirilmelidir. BODE indeksi >7, FEV1 <%15-20 ve son bir yılda bir ağır hiperkapnik KOAH akut alevlenmesi 3 veya daha fazla ağır alevlenmesi yaşayan veya ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalar transplantasyon için listeye alınmalıdır. Ağır düzeyde alfa-1 antitripsin eksikliği olan veya yüksek BODE skoru olan hastalar dışında sağkalımda artış gözlenmemekle birlikte yaşam kalitesinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir.

### **Bronkoskopik Girişimsel Tedaviler**

#### **Ağır Amfizemde Hiperenfasyonun Azaltılması İçin Bronkoskopik Girişimler;**

**Endobronşiyal Tek Yönlü Valvler** – bronkoskopik hacim azaltma teknikleri içinde en fazla çalışılmış olan yöntemdir. Randomize kontrollü çalışmalarda 6. ve 12. ayda loblar arası kollateral ventilasyon olmayan hastalarda, FEV1 ve 6 dakika yürüme testinde anlamlı artışlar gösterilmiştir. Pnömotoraks, valvin çıkartılması veya tekrar konulması gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Tedavi sonrası alevlenmelerde azalma, AVAC ile karşılaştırıldığında benzer etkinliğin daha az yan etkiyle EBV tedavisinde sağlandığı bildirilmiştir.

**Havayolu bypass stentleri** – Santral hava yollarının duvarlarında amfizemli parankimden hapsolan gazın boşalmasını sağlamak üzere transbronşiyal pasajlar açan havayolu bypass stentleridir. RKÇ'da kısa süreli düzelmeye olmakla birlikte akciğer fonksiyonlarında, 6DYM veya yaşam kalitesinde kalıcı iyileşme olmadığı bulunmuştur.

**Yapıştırıcılar** – Çok merkezli çalışma, fizyolojik parametrelerde yarar sağlamasına rağmen, işlemin anlamlı şekilde morbidite ve mortalite olması nedeniyle erken sonlandırılmıştır.

**Termal Buhar Ablasyonu** – En fazla etkilenen amfizemli segmentlerde fibrozis ve ateletazi oluşturan termal buhar ablasyonu ile ileri derecede homojen ve heterojen amfizemi olan hastalarda, 6. ayda akciğer fonksiyonlarında ve sağlık durumunda düzelmeye gösterilmiştir. En önemli yan etki alevlenmelerdir. 12. ayda etkilerin sürdüğü bildirilmiştir.

**Sarmal tel (coil)** – çok merkezli çalışmalarda ileri derecede homojen ve heterojen amfizemli hastalarda nitinol coiller ile 6DYM'de artış, akciğer fonksiyonu ve sağlık durumunda az miktarda iyileşme olduğu bildirilmiştir. RV>%200, amfizem skoru>%20 ve havayolu hastalığı yokluğunda klinik olarak daha anlamlı etki göstermiştir. Pnömoni, pnömotoraks, hemoptizi ve alevlenme yan etkileri görülebilir.

**Transplantasyondan önce veya takiben AVAC veya BLVR** – AVAC veya BLVR sonrasında hastalar transplantasyona gidebilir. Tek akciğer nakli yapılanlarda ise nativ akciğerdeki hiperenfasyon nedeniyle AVAC veya BLVR gerekebilir. AVAC veya BLVR transplantasyon ihtiyacını geciktirebilir. BLVR'nin transplantasyon sonrasında morbidite veya sağkalım üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak AVAC sonrası transplantasyonda postoperatif kanama, bu kanama için tekrar cerrahi eksplorasyon ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, ECMO kullanımı gerekebilir.

### **Hava Yolu Hastalığı Hâkim Fenotipte Tedaviler**

Aşırı dinamik havayolu kollapsı (EDAC) veya trakeobronkomalazi büyük havayollarında ekspirasyonla anor-

mal kapanmanın görüldüğü bir durumdur. Dispne, öksürük ve wheezing, sekresyon atılımında güçlük görülür. Havayoluna stent konulması veya trakeoplasti seçilmiş hastalarda yararlı olabilir.

Kronik bronşitte mukus hipersekresyonunu engellemek için havayolunda goblet hücre hiperplazisi ve submukozal glandların eliminasyonunu öneren yeni yaklaşımlar bulunmaktadır.

**Nitrojen kriyosprey** – santral havayollarında ölçülü likid nitrojen kriyosprey uygulaması ile 0.1 -0.5 mm derinlikte epiteli ortadan kaldırır. Tedavi sonrası skar oluşmaksızın normal epitel rejenerasyonu hızlı gelişir ve kronik bronşiti tedavi etmede etkisi olabilir.

**Reoplasti** – Hava yolu epiteline yüksek frekanslı elektrik enerjisi uygulanarak submukozal doku ve goblet hücrelerinin sağlıklı doku ile yer değiştirmesini kolaylaştırır. Yürüyen Faz 3 çalışma bu tedavinin etkinliğini değerlendirmektedir.

**Hedeflenmiş Akciğer Denervasyonu** – Faz 3 çalışmayla orta veya ağır alevlenmeler üzerinde akciğer denervasyonunun etkisini araştırmaktadır. Akciğerlere parasempatik sinir iletimini keserek artmış parasempatik tonus, asetil kolin düzeyinde artış ve mukus sekresyonunda, havayolu kontraksiyonunda azalma sağlanması hedeflenen bu yaklaşımda radyofrekans enerjisi ile suyla

soğutulan kateter aracılığıyla havayolu yüzeyi korunarak parasempatik sinir iletimi kesilmektedir.

Stabil KOAH'da girişimsel tedavilerle ilgili önemli noktaları gösteren bir tablo raporda yer almıştır (Tablo 6).

Bunların yanında GOLD 2023 Raporu'nda "Uygun İnhaler Cihaz Seçiminde Temel Prensipler"i gösteren bir tablo yer almaktadır (Tablo 7).

## FARMAKOLOJİK TEDAVİNİN TAKİP YÖNETİMİ İÇİN ALGORİTMALAR

Takipte ilk tedaviden hemen sonra ya da aylar, yıllar süren bir takipten sonra, idame tedavi(ler) alan hastanın yönetimini kolaylaştırmak için tedavi yönetiminde 'nefes darlığının devam etmesi' ve 'alevlenmelerin ortaya çıkması' olmak üzere iki anahtara dayandığı ayrı bir algoritma yer almıştır. Bu tavsiyelerin klinik çalışmalardan elde edilen kanıtları ve periferik kan eozinofil sayısının alevlenmenin önlenmesi için İKS tedavisinin kullanımına rehberlik edecek bir belirteç olarak kullanılmasını içerdiği belirtilmiştir.

Başlangıç farmakolojik tedavisinde olduğu gibi takip tedavisinde de GOLD 2022'de yer alan LABA+LAMA ve LABA+İKS 'nin konumu değiştirilmiştir. Takipte tedavi

Tablo 6. Stabil KOAH'da girişimsel tedaviler

<b>Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi</b>	AVAC üst lob amfizemi, rehabilitasyon sonrası egzersiz kapasitesi düşük ağır amfizemli hastalarda sağkalımı artırır (Kanıt düzeyi A).
<b>Büllektomi</b>	Seçilmiş hastalarda, büllektomi ile dispne azalma, akciğer fonksiyonlarında ve efor kapasitesinde iyileşme sağlar (Kanıt düzeyi C).
<b>Transplantasyon</b>	Uygun olarak seçilmiş çok ağır KOAH'lı hastalarda, akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitede düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (Kanıt düzeyi C).
<b>Bronkoskopik Girişimler</b>	İleri amfizemli seçilmiş hastalarda, ekspirasyon sonu akciğer hacmini azaltan bronkoskopik girişimler, tedavi sonrası 6-12. ayda akciğer hacimlerini azaltmakta ve egzersiz kapasitesini, sağlık durumunu iyileştirmektedir. Endobronşiyal valvler (Kanıt düzeyi A), akciğer coilleri (Kanıt düzeyi B), buhar ablasyonu (Kanıt düzeyi B).
<b>Çalışmaları Devam Eden Bronkoskopik Girişimler</b>	Faz 3 çalışmalar dirençli alevlenmeleri olan kronik bronşitli hastalarda kriyosprey, reoplasti ve akciğer denervasyonu teknolojilerini kullanmanın etkinliğini belirlemek üzere devam etmektedirler.

Tablo 7. Uygun inhaler cihaz seçiminde temel prensipler

- Cihazın bulunabilirliği
- Hastaların şimdi ve daha önce kullandığı cihazlardan memnuniyeti, tercihlerinin değerlendirilmesi ve dikkate alınması gerekir.
- Bir hasta için farklı cihaz türlerinin sayısının azaltılması, tercihen sadece bir tip cihaz tercih edilmelidir.
- Cihaz türü klinik doğrulama, uygun bilgilendirme, eğitim ve tıbbi takip olmaksızın değiştirilmemelidir.
- Cihaz seçiminde hastayla ortak karar alınması en uygun yaklaşımdır.
- Hastanın bilişsel fonksiyonları, dominant el kullanımı ve el kuvveti dikkate alınmalıdır.
- Hastanın doğru inhalasyon manevrasını gerçekleştirme yeterliliği değerlendirilmesi gerekir:
- Kuru toz inhaler güçlü ve derin inhalasyon yapabilen hastalar için uygundur. Cihazdan derin inhalasyonu objektif olarak değerlendirmek gerekir ve şüphe varsa alternatif cihaz seçilmelidir.
- Ölçülü doz inhaler, kısmen de soft mist inhaler için hastanın cihaz tetikleme ve inhalasyon koordinasyonunu sağlayabilmesi, yavaş ve derin inhalasyon yapabilmesi gerekir.
- Hastanın cihazdan yavaş ve derin inhalasyon yapıp yapamadığının kontrol edilmesi ve şüphe varsa o zaman spacer eklenmesi veya alternatif bir cihaz tercih edilmesi gerekir.
- Ölçülü doz inhaler, kuru toz inhaler ve soft mist inhaler kullanamayanlarda nebulizatör tercih edilmelidir.
- Diğer faktörler boyutları, taşınabilirliği ve maliyeti dikkate alınmalıdır.
- Akıllı inhalerler, uyum ve inhalasyon ile ilgili sorunlar varsa kullanışlı olabilir.
- Doktorların kullanımını bildikleri (aynı zamanda bakım veren ekibin de bildiği) cihazları yazmaları gerekir.

değişikliği gerekli görülüyorsa inhaler tekniği, uyumu, karışan komorbiditeler değerlendirildikten sonra dispne ya da alevlenme ile ilgili algoritmayı takip ederek yapılacak tedavi modifikasyonunda GOLD 2022'de kan eozinofil sayısının  $\geq 300$  hücre/ mL ya da  $\geq 100$  hücre/ mL olması durumuna göre yer alan LABA+İKS tedavi seçeneği tüm basamaklardan kaldırılmıştır. Dispne yolunda LABA ya da LAMA kullanan hastada inatçı dispne ya da aktivite kısıtlanması var ise iki uzun etkili bronkodilatör kullanımı, eğer iki uzun etkili bronkodilatör semptomları düzeltmez ise inhaler cihaz ya da molekül değişimini önermiştir. Alevlenme yolunda LAMA ya da LABA monoterapisi alan hastada alevlenme devam ederse LABA+LAMA tedavisine yükseltilmesi, tekli uzun etkili tedavi altında alevlenme yaşayan ve kan eozinofil sayısı  $\geq 300$  hücre/ mL olan hastada LABA+LAMA+İKS' nin düşünülmesi, LABA+LAMA tedavisi altında alevlenme gelişirse kan eozinofil sayısı  $\geq 100$  hücre/ mL olan hastalarda LABA+LAMA+İKS' ye geçilmesi, LABA+LAMA+İKS tedavi altında ya da kan

eozinofil sayısı  $<100$  hücre/ mL olan ve buna rağmen alevlenme yaşayan hastalarda (FEV1 $<$  %50 ve kronik bronşiti (62,63) olan özellikle önceki yıl en az 1 hastane yatışı gerektiren alevlenmesi olan hastalarda (63,64)) tedaviye roflumilast ya da azitromisin (65,66) (tercihen eski sigara içicilerinde) eklenmesi önerilmiştir.

## KOAH VE KOMORBİDİTELER

KOAH, sıklıkla diğer hastalıklarla (komorbiditeler) bir arada bulunur (67-76). Komorbiditelerin varlığı KOAH tedavisini değiştirmemelidir ve komorbiditeler, KOAH olup olmadığına bakılmaksızın olağan standartlarda tedavi edilmelidir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da KOAH'lı hastalarda sırasıyla en sık hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus saptanırken, en ölümcül komorbidite akciğer kanseri olarak bulunmuştur (77-80).

Genel olarak KOAH'ta komorbiditeler başlığında major bir revizyon olmamakla birlikte GOLD 2023 bazı noktalara vurguyu artırmıştır.

### **KOAH ve Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları**

Hipertansiyon en sık görülen kardiyovasküler komorbiditedir ve KOAH prognozu üzerinde etkilidir (81,82). KOAH olgularında hipertansiyon tedavisinde değişiklik yapılmaz. Tedavi ulusal veya uluslararası rehberlere uygun düzenlenmelidir. Son hipertansiyon rehberlerinde kardio-selektif beta-bloker'ler daha geri plana itilmiştir (83). KOAH'ın hipertansiyon varlığında farklı şekilde tedavi edilmesi gerektiğine dair doğrudan bir kanıt olmadığından, KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir. Eşlik eden iskemik kalp hastalığı varlığında, akut KOAH alevlenmeleri sırasında ve sonrasında en az 90 gün boyunca ölüm, miyokardiyal enfarktüs, inme, unstable anjina ve geçici iskemik atak riski artar. 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 (84-87). Günümüzde beta-1 blokerlerin kalp yetmezliği tedavisinde önemli yeri vardır. Beta-1 blokerler kalp yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini uzatırlar. Kalp yetmezliği saptanan KOAH olgularında özellikle selektif beta-1 bloker kullanımının güvenli olduğu öne sürülmektedir. 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 (88-90). Atrial fibrilasyonun varlığı KOAH tedavisini değiştirmez. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatörler potansiyel olarak aritmeye neden olan ilaçlardır. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre uzun etkili beta-mimetik, uzun etkili antikolinerjik ve inhaler steroidlerin aritmi açısından daha güvenli olduğu öne sürülmektedir. Teofilin, atriyal fibrilasyonu hızlandırabilen ve ventriküler yanıt hızının kontrolünü zorlaştırabilen aritmi açısından en fazla dikkat edilmesi gereken ilaçtır (91-93). Periferik arter hastalığı (PAH) olan KOAH hastaları, PAH'si olmayanlara kıyasla daha kötü bir fonksiyonel kapasite ve daha kötü sağlık durumuna sahiptir (94).

### **KOAH ve Akciğer Kanseri**

Akciğer kanserli hastalarda KOAH prevalansı %40-70 arasında değişmektedir. KOAH hastalarında yıllık akciğer kanseri insidansı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında dört kat daha fazladır (95-97). Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), 2021'den beri sağkalımı iyileştirmek amacıyla; 50-80 yaş arası, 20 paket/yıl sigara öyküsü olan, halen sigara içen veya son 15 yılda sigarayı bırakmış kişilere düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile akciğer kanseri için yıllık tarama yapılmasını önermektedir (98). Sigara kullanımı öyküsü olmayan KOAH'lı olgularda DDBT ile yıllık tarama yapılması önerilmemektedir (99). KOAH olgularının akciğer kanseri tarama programına alınmasının; sigarayı bırakma oranını artırdığı ve sigarayı bırakmanın spirometride iyileşme ve kontrol BT'lerde mikronodüllerde azalmayla sonuçlandığı görüldüğünden (100) BT tarama programlarına sigarayı bıraktırma yöntemlerinin de eklenmesi önerilmektedir.

### **İnhale Kortikosteroidler (İKS) ve Akciğer Kanseri İnsidansı**

İKS'ler spesifik olmayan antiinflamatuvar ajanlardır ve KOAH hastalarının hava yolundaki inflamasyonu azaltırlar (101). Bu nedenle de uzun süreli İKS kullanımının, KOAH'lı hastalarda sürekli ve düşük dereceli inflamasyonun gelişimine katkıda bulunduğu gösterilen bir diğer hastalık olan akciğer kanseri riskini azaltmada yararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir (102,103). Seçilmiş KOAH'lı olgularda kullanımı önerilen İKS'lerin akciğer kanseri gelişimi üzerine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Mevcut verilere dayanarak, İKS'nin akciğer kanseri riskini artırdığı veya azalttığı söylenememekte, devam eden veya yapılması yeni planlanan çalışmalarla konunun açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

### **KOAH ve Bronşektazi**

KOAH'lı olgularda bronşektazi prevalansı %20-69 bulunmuştur (104). KOAH'lı olgularda saptanan radyolojik bronşektazinin hastalığın prognozu üzerine etkileri henüz net olarak ortaya konulmamıştır.

### ***KOAH ve Uyku Bozuklukları***

KOAH olguları arasında obstrüktif uyku apnesi (OSA) prevalansı %10-66 saptanmış ve komorbidite olarak OSA'sı olan KOAH'lıların prognozunun daha kötü olduğu bulunmuştur (105). Overlap Sendromlu olgularda pozitif basınçlı ventilasyon kullanımının; orta ve şiddetli alevlenmeleri, acil servis başvurularını, tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış oranlarını ve bunlarla ilişkili sağlık bakım maliyetlerini azalttığı bildirilmektedir (106,107).

### ***Periodontitis ve Diş Hijyeni***

Periodontitis, insanlarda en sık görülen enflamatuar hastalıklardan biridir ve daha önce çok sayıda gözlemsel çalışmada KOAH ile ilişkilendirilmiştir. Periodontitis ve KOAH, nötrofilik inflamasyon ve ardından bağ dokusunun proteolitik yıkımı ile karakterize kronik, ilerleyici durumlar olduğundan, bunların ortak patofizyolojik süreçleri paylaştığı öne sürülmüştür. KOAH ve periodontitis ayrıca yaş, kronik tütün dumanına maruz kalma ve sosyal yoksunluk gibi risk faktörlerini de paylaşmaktadır (108). KOAH hastalarına diş sağlıklarını ihmal etmemeleri tavsiye edilmelidir.

### ***KOAH'ta Metabolik Sendrom ve Diyabetes Mellitus***

KOAH olgularında metabolik sendrom prevalansı %30, diyabetes mellitus prevalansı ise %10-23 arasında bulunmuştur (69,109,110). Özellikle KOAH alevlenmelerinin tedavisinde kullanılan oral steroidler diyabetes mellitus riskini artırır. KOAH'lı hastalarda metabolik sendrom ve diyabetes mellitus tedavisi farklılık göstermez (111,112).

### ***KOAH ve Gastroözofageal Reflü (GÖR)***

GÖRH, KOAH alevlenmeleri için bağımsız bir risk faktörüdür ve daha kötü sağlık durumu ile ilişkilendirilmiştir (113-115). Alevlenme riskindeki artıştan sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak belirlenmemiştir. Proton pompa inhibitörlerinin KOAH alevlenme riskini azalttığı ileri sürülse de (116), asit supresyonunun alevlenmeleri azalttığına dair yeterli kanıt yoktur. KOAH'ta bu durum için en etkili tedavi henüz belirlenmemiştir (117,118).

### ***KOAH ve Osteoporoz***

Osteoporoz, genellikle yetersiz teşhis edilen ve kötü sağlık durumu ve prognoz ile ilişkilendirilen önemli ve yaygın bir komorbiditedir (68,81,119). Osteoporozu olan olgularda alevlenme sırasında mümkün ise oral steroidlerden kaçınılmalıdır. KOAH olgularında osteoporoz tedavisinde değişiklik yoktur.

### ***KOAH ve Anemi***

KOAH olgularında anemi prevalansı %7.5-%34'tür (120). KOAH'ta kronik hastalığa bağlı anemi, en sık görülen tiptir. Anemi saptandığında, ulusal ve uluslararası rehberlere göre tedavi önerilmelidir.

### ***KOAH'ta Anksiyete ve Depresyon***

Anksiyete ve depresyon, KOAH'ta önemli ama yeterince tanınmayan komorbiditelerdendir. Tedavi, kılavuzlara uygun şekilde yapılmalı, fiziksel egzersizin genel olarak depresyon üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu bildirildiğinden, tedaviye pulmoner rehabilitasyon eklenmesi değerlendirilmelidir (121,122).

### ***KOAH'ta Kognitif Bozukluklar***

KOAH'lı olgularda kognitif bozuklukların ortalama prevalansı %32 olarak saptanmıştır. Erken yaşta gelişen KOAH'ta kognitif bozukluk geliştirme riski daha yüksek bulunmuş ve KOAH'ın demans gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123-126). Kognitif bozuklukların KOAH'la bir arada bulunması, hastalığa özgü yaşam kalitesinde azalma; günlük yaşam aktivitelerinde yardım ihtiyacında, yetersiz inhaler kullanımında ve hastaneye yatış oranlarında artış, akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatışlarda hastanede kalış süresinde uzama ile ilişkilendirilmektedir (127-132).

### ***KOAH ve Kırılganlık***

Kırılganlık; zayıflık, yavaşlık, bitkinlik, düşük fiziksel aktivite ve istemsiz kilo kaybı bileşenlerinden oluşmaktadır. KOAH'lı bireylerde kırılganlık prevalansı, KOAH'sız bireylere göre daha yüksektir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (133,134).

### **Multimorbiditenin Bir Parçası Olarak KOAH**

Yaşlanan popülasyonda, giderek artan oranlarda çoklu hastalıklar saptanmaktadır. Bu hastalarda semptomlar ve bulgular karmaşıktır ve bu durum kesin tanıya gidilmesini zorlaştırabilir. Çoklu morbiditenin bir parçası olduğunda KOAH kılavuzlara uygun şekilde tedavi edilmeli, ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir (135).

### **Diğer Hususlar**

KOAH hastalarında D vitamini düzeyi değerlendirilmelidir.

*Sonuç olarak; komorbiditeler KOAH seyri üzerinde etkilidir. Alevlenme düşündüren semptomlar 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; FEV<sub>1</sub>'den ziyade komorbidite türü ve sayısı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle TTD KOAH ÇG, GOLD 2023 raporu ile paralel olarak KOAH'da komorbiditelerin aktif olarak araştırılmasını ve iyi yönetilmesini önermektedir.*

### **KAYNAKLAR**

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision. AM J Respir Crit Care Med 2022.
2. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med 2022;10(5):512-24.
3. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. Lancet 2022;400(10356):921-72.
4. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPS cohort. Respir Res 2010;11:122.
5. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitis phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. Chest 2011;140(3):626-33.
6. Lu M, Yao W, Zhong N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. Respirology 2010;15(7):1072-8.
7. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. Eur Respir J 2012;40(1):28-36.
8. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG, Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. Am Rev Respir Dis 1989;140(3 pt 2):S49-55.
9. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;22(3):462-9.
10. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60(8):645-51.
11. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskelo H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. Chest 2006;130(4):1129-37.
12. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. Respir Med 2006;100(11):1973-80.
13. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. Arch Intern Med 1985;145(10):1882-8.
14. Smyrniotis NA, Irwin RS, Currely FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Chest 1995;108(4):991-7.
15. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;291(6504):1235-9.
16. Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(5):1633-9.
17. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. Am J Respir Crit Care Med 2007;176(5):454-9.
18. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Histopathology 2004;45(5):477-84.
19. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(1):32-9.
20. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before aged age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. Thorax 2009;64(10):894-900.
21. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha HA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. Am J Respir Crit Care Med 2016;193(6):662-72.

22. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *AM J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1530-5.
23. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995;8(8):1333-8.
24. Kim V, Sternberg AL, Washko G, et al. Severe chronic bronchitis in advanced emphysema increases mortality and hospitalizations. *COPD* 2013;10(6):667-78.
25. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 147(9): 633-8.
26. Force USPST, Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 327(18): 1806-11.
27. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; 182(7): 673-8.
28. 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(7): 1227-34.
29. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): 338-43.
30. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the "Frequent Exacerbator" Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest* 2018; 153(5): 1106-15.
31. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 720-30.
32. Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2017; 5(12): 935-45
33. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12(12): CD012620.
34. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.
35. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 35-48.
36. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-35.
37. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N, et al. Noninvasive Imaging Biomarker Identifies Small Airway Damage in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(5): 575-81.
38. Ünal B, Ergör G, Horasan G, et al. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909. Ankara: Anıl Matbaası, 2013.
39. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices -United States, 2019, online article available here: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm> [Erişim tarihi: Aralık 2022]
40. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination, 2016, online information available here: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/recvac/health-conditions/lung-disease.html> [Erişim tarihi: Aralık 2022].
41. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; 385(15): 1355-71.
42. Lipson et al. 2020; IMPACT. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80
43. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, Rossman K, St Rose E, Trivedi R, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 1;203(5):553-564. doi: 10.1164/rccm.202006-2618OC. PMID: 33252985; PMCID: PMC7924571.
44. Anthonisen et al. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 233-9
45. Rysør CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, Lavesen M, Mogensen L, Tobberup R, Farver-Vestergaard I, Callesen HE, Tendal B, Lange P, Iepsen UW. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018 Sep 15;18(1):154. doi: 10.1186/s12890-018-0718-1. PMID: 30219047; PMCID: PMC6139159.

46. NOTT Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Ann Intern Med* 1980; 93(3): 391-8.
47. MRC Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1(8222): 681-6.
48. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(9): 698-705.
49. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-73.
50. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, Franssen FME, Humbert M, Hurst JR, O'Donnell D, Pantoni L, Papi A, Rodriguez-Roisin R, Sethi S, Torres A, Vogelmeier CF, Wedzicha JA. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Dec 1;204(11):1251-1258. doi: 10.1164/rccm.202108-1819PP. PMID: 34570991.
51. Sari G., Kılıç H. , Yılmaz Ş. , Baha A. , Uğraş A. , Köktürk N. Long Term Mortality in Hospitalized Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Comparison of Multiple Indices. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2022; 44(1): 1-12.
52. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, Bai C, Chalmers JD, Criner GJ, Dharmage SC, Franssen FME, Frey U, Han M, Hansel NN, Hawkins NM, Kalhan R, Konigshoff M, Ko FW, Parekh TM, Powell P, Rutten-van Mölken M, Simpson J, Sin DD, Song Y, Suki B, Troosters T, Washko GR, Welte T, Dransfield MT. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022 Sep 17;400(10356):921-972. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01273-9. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36075255.
53. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure Bram Rochweg, Laurent Brochard, Mark W. Elliott, Dean Hess, Nicholas S. Hill, Stefano Nava, Paolo Navalesi, Massimo Antonelli, Jan Brozek, Giorgio Conti, Miquel Ferrer, Kalpalatha Guntupalli, Samir Jaber, Sean Keenan, Jordi Mancebo, Sangeeta Mehta, Suhail Raoof *European Respiratory Journal* Aug 2017, 50 (2) 1602426; DOI: 10.1183/13993003.02426-2016
54. ERS Clinical Practice Guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure Simon Oczkowski, Begüm Ergan, Lieuwe Bos, Michelle Chatwin, Miguel Ferrer, Cesare Gregoretti, Leo Heunks, Jean Pierre Frat, Federico Longhini, Stefano Nava, Paolo Navalesi, Aylin Ozsancak Uğurlu, Lara Pisani, Teresa Renda, Arnaud W. Thille, João-Carlos Winck, Wolfram Windisch, Thomy Tonia, Jeanette Boyd, Giovanni Sotgiu, Raffaele Scala *European Respiratory Journal* Jan 2021, 2101574; DOI: 10.1183/13993003.01574-2021
55. Kokturk N, Polatli M, Oguzulgen IK, Saleemi S, Al Ghobain M, Khan J, Doble A, Tariq L, Aziz F, El Hasnaoui A. Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Apr 27;13:1377-1388. doi: 10.2147/COPD.S150411. PMID: 29731625; PMCID: PMC5927343.
56. Tülüce D, Köktürk N, Geniş B, Kayalar A, Gürhan N, Kutlutürkan S. The Effect of Education and Motivational Interviewing on COPD Management and Outcome Parameters in COPD Patients. *Turk Thorac J*. 2021 Sep;22(5):399-406. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2021.0004. PMID: 35110214; PMCID: PMC8975327.
57. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64
58. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2(2): CD003793.
59. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1(1): CD013040.
60. Houchen-Wolloff L, Steiner MC. Pulmonary rehabilitation at a time of social distancing: prime time for telerehabilitation? *Thorax* 2020; 75(6): 446-7. 386.
61. Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, et al. Home-based or remote exercise testing in chronic respiratory disease, during the COVID-19 pandemic and beyond: A rapid review. *Chron Respir Dis* 2020; 17: 1479973120952418
62. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. 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(9971): 857-66.
63. 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(5): 559-67.

64. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
65. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
66. 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(12): 1503-8.
67. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33(5):1165-85.
68. 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(4): 2099-107.
69. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962-9.
70. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28(6): 1245-57.
71. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(7): 685-91.
72. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014;145(5):972-80.
73. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107(9): 1376-84.
74. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 167(1): 296-7.
75. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
76. 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.
77. Cilli A, Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD. *Tuberk Toraks* 2004;52(1):52-5.
78. Suerdem M, Gunen H, Akyildiz L, et al. Demographic, Clinical and Management Characteristics of Newly Diagnosed COPD Patients in Turkey: A Real-Life Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:261-267.
79. Tertemiz K.C, Kömür N, Ellidokuz H ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında mortalite ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *Tuberk Toraks* 2012; 60(2): 114-122.
80. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3: 631-639.
81. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(1): 204-12.
82. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 186(2): 155-61.
83. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. beta-Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(5): 608-14.
84. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(18): e024350.
85. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020; 158(3): 973-85.
86. Adamson PI, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(10): 1126-37.
87. Hoiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; 66(9): 775-81.
88. Matamis D, Tsagourias M, Papanthanasiaou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014; 29(2): 315 e7-14.
89. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; 4(2): 138-48.
90. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2304-14.
91. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65(8): 719-25.
92. 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(23): e199-267.

93. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; 98(10): 1016-24.
94. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; 98(3): 672-8.
95. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(2): 189-97.
96. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer*. 2003;103(6):792-802.
97. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest*. 2006;129(5):1305-1312.
98. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(2):380-386.
99. Force USPST, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325(10): 962-70.
100. Lin HI-I, Murray M, Cohen T, Colijn C, Ezzati M. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet* 2008; 372(9648): 1473-83.
101. Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020; 75(6): 506-9.
102. Centers for Disease Control Prevention. Lung Cancer Among People Who Never Smoked, November 2020, <https://www.cdc.gov/cancer/lung/nonsmokers/index.htm> [accessed Aug 2022].
103. Jen R, Rennard SI, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 587-595.
104. Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 982-988.
105. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1465-75.
106. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6(4):651-61.
107. Sterling KL, Pepin JL, Linde-Zwirble W, et al. Impact of Positive Airway Pressure Therapy Adherence on Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(2): 197-205.
108. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
109. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/ behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12: 1339-49.
110. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2010;15(6):918-922.
111. Rogliani P, Calzetta L, Segreti A, Barrile A, Cazzola M. Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):933-940.
112. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, et al. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2003;50:663-7.
113. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016; 13(3): 399-406.
114. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
115. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort. *Respir Res* 2014; 15: 62.
116. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20(1): 101-7.
117. 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(8): 1453-7.
118. 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(5): 883-90.
119. 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(9): 1147-54.

120. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010; 4(1): 22-9.
121. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care* 2011; 56(5): 644-52.
122. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68 suppl 2: ii1-30.
123. 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(4): e60532.
124. van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, Schols A. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(12): 1061-74.
125. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18(5): 451 e1- e11.
126. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *CurrAlzheimer Res* 2013;
127. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14:403-8.
128. Baird C, Lovell J, Johnson M, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med* 2017;129: 130-9.
129. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(9): 1362-70.
130. von Siemens SM, Perneczky R, Vogelmeier CF, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019; 20(1): 257.
131. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(10): 1839-46.
132. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013; 144(1): 119-27.
133. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-56.
134. Roberts MH, Mapel DW, Ganvir N, Dodd MA. Frailty Among Older Individuals with and without COPD: A Cohort Study of Prevalence and Association with Adverse Outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 701-17.
135. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56]Published date: 21 September 2016 [accessed Oct 2022]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.



**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**

Turan Güneş Bulvarı, Koyunlu Sitesi  
No: 175/19 Oran-Çankaya, ANKARA  
Tel: (312) 490 40 50  
E-posta: toraks@toraks.org.tr  
Web: <https://www.toraks.org.tr>