

# KOAH BÜLTENİ

TÜSAD KOAH Çalışma Grubu



ISSN:1308-6723

Nisan - 2026

www.solunum.org.tr

## İÇİNDEKİLER

### Derleme

- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Sarkopeni  
**Doç. Dr. Nevin Taci Hoca**
- Güncel Verilerle Fosfodiesteraz Enzim İnhibitörlerinin KOAH Tedavisindeki Yeri  
**Prof. Dr. Mukadder Çalıköglu**
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kırılganlık  
**Doç. Dr. Nalan Ogan**

### Literatür Özeti

- KOAH'lı Hastalarda Oral Kortikosteroidin On İki Aya Dağılmış Kümülatif Dozu  
**Prof. Dr. Arzu Mirici**
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Pseudomonas Aeruginosa Kolonizasyonunun Klinik Sonuçları  
**Dr. Ayshan Mammadova**
- Olgu Yönetiminin Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Yaşlı Hastalar Üzerindeki Etkisi  
**Uzm. Dr. Ezgi Erdem Türe**
- KOAH'da Eozinofilik Alevlenmelerin Klinik Özellikleri ve Sonuçları  
**Uzm. Dr. Hatice Çetindoğan**
- Ayaktan Tedavi Gören KOAH'lı Hastalarda Akciğer Kanseri: 7 Yıllık Kohort Çalışması  
**Dr. Azime Demirel Aydın**

### EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mecit Süerdem

Doç. Dr. Nevin Taci Hoca

## **DERLEME**

### **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Sarkopeni**

**Doç. Dr. Nevin Taci Hoca**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

KOAH, hava akımı kısıtlanması ile sınırlı olmayıp, çok sayıda ekstrapulmoner tutulumu içeren ve sistemik etkilerle seyredabilen kompleks bir klinik sendromdur (1). Ekstrapulmoner bileşenler arasında yer alan iskelet kası disfonksiyonu, özellikle sarkopeni, hastalığın morbiditesi üzerinde anlamlı bir yük oluşturmaktadır (2). Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu 2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2; EWGSOP2) sarkopeniyi, olumsuz klinik sonuçlar açısından artmış risk ile ilişkili, progresif ve yaygın bir iskelet kası hastalığı olarak tanımlamaktadır (3). Literatürde KOAH'ta sarkopeni prevalansının %14 ile %67 arasında değiştiği görülmektedir (4-6). Bu geniş aralık, çalışılan popülasyon, klinik ortam ve kullanılan tanı yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Elde edilen bulgular, özellikle ileri yaşlı hastalarda, ciddi hava akımı kısıtlanması olanlarda ve beslenme bozukluğu veya düşük fiziksel aktivite düzeyine sahip bireylerde rutin taramanın gerekliliğini güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Sarkopeni, KOAH'ta yalnızca eşlik eden bir durum değil, önemli klinik sonuçları olan ve modifiye edilebilir bir komorbiditedir (6).

#### **1.Patofizyoloji**

KOAH'ta sarkopeni, birbiriyle örtüşen ve çok boyutlu mekanizmaların sonucunda ortaya çıkan multifaktöriyel bir süreçtir.

**1.1. Sistemik inflamasyon:** Kronik sistemik inflamasyon, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), IL-8 ve C-reaktif protein gibi sitokinlerin artmış düzeyleri ile karakterizedir ve katabolik yolların aktivasyonuna yol açarak kas protein yıkımını artırmaktadır (7). Ayrıca bu sitokinlerin dolaşımdaki artışı, anabolik yolların baskılanmasına neden olmakta; böylece kas protein sentezi azalmakta ve insülin direnci gelişmektedir (8).

**1.2. Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon:** KOAH'ta, tütün dumanı, hava kirleticileri ve kronik inflamasyona bağlı olarak artmış reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir (9). Bu serbest radikaller mitokondriyal DNA, protein ve lipitlere zarar vererek, enerji üretimini bozar ve sitokrom C salınımı yoluyla apoptozu tetikler.

Oksidatif hasar aynı zamanda satelit hücre aktivitesini bozar ve adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) yolağı üzerinden protein sentezini inhibe ederek kas kaybını daha da artırır (10).

**1.3. Fiziksel inaktivite ve kullanılmama:** Dispne ve yorgunluk, hastaların fiziksel aktivitelerini azaltmalarına neden olur. Bu durum özellikle Tip I kas liflerinde kullanılmama atrofisine, kapiller yoğunlukta azalmaya ve oksidatif enzim kapasitesinin düşmesine yol açar. Ortaya çıkan bu değişiklikler dayanıklılık ve kas gücünü olumsuz etkileyerek, kondisyon kaybı ve fiziksel inaktivitenin birbirini beslediği kısır bir döngü oluşturur (11).

**1.4. Hipoksi ve hiperkapni:** Özellikle efor sırasında ve alevlenmelerde ortaya çıkan persistan hipoksi ve hiperkapni, mitokondriyal fonksiyonu ve satelit hücre onarımını bozmakta ve protein sentezini baskılamaktadır. Metabolik stres kas disfonksiyonunu daha da ağırlaştırmaktadır (12).

**1.5. Oral kortikosteroid maruziyeti:** Oral kortikosteroidler (OKS), ubikuitin-proteazom yolunu aktive ederek kas protein yıkımını hızlandırmakta ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)/mTOR eksenini üzerinden anabolik sinyalleme baskılamaktadır (13). Ayrıca satelit hücre fonksiyonlarını bozmakta ve özellikle Tip II kas liflerinde atrofiye yol açmaktadır (13,14). Klinik çalışmalar, kümülatif OKS maruziyeti ile el kavrama gücünde azalma, kas bozukluğu prevalansında artış ve hastaneye yatış ile mortalite dâhil olmak üzere olumsuz klinik sonuçlar arasında doz ve süreye bağımlı bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır (15,16).

**1.6. Beslenme ve endokrin disregülasyon:** Malnütrisyon, özellikle hastalığın ağır formlarında olmak üzere, KOAH'lı hastaların %20-50'sini etkilemektedir (17). Diyetle yetersiz proteini alımı, kas protein sentezinin uyarılmasını azaltarak ve iskelet kasında katabolik gen ekspresyonunu artırarak anabolik yanıtları bozmaktadır (18). Endokrin değişiklikler özellikle IGF-1, testosteron ve D vitamini düzeylerinde azalma ile artmış insülin direnci, düşük protein alımı ve bozulmuş anabolik yanıt zemininde kas katabolizmasını daha da ağırlaştırmaktadır. Bu değişiklikler, hem protein sentezinin baskılanmasını hem de proteolitik yolların aktivasyonunu artırarak kas kaybını hızlandırmaktadır (19).

**1.7. Kas dokusunda yapısal değişiklikler:** KOAH'lı hastaların iskelet kaslarında gözlenen histolojik değişiklikler arasında, kas liflerinin kesitsel alanında azalma, lif tipi dağılımında Tip II liflerine doğru kayma, kapiller yoğunlukta azalma ve intramüsküler yağ infiltrasyonunda artış yer almaktadır (20). Görüntüleme yöntemleri, appendiküler iskelet kası indeksi azalmasını ve visseral adipozite artışını doğrulamaktadır (21). Bu iki bulgu, kas atrofisi, kas kalitesinde bozulma ve olumsuz metabolik değişikliklerin birleşik etkisini yansıttıkları için, azalmış egzersiz kapasitesi ve artmış mortalitenin güçlü belirleyicileri olarak kabul edilmektedir (6).

**1.8. Sarkopeni patogenezinde kısır döngü:** Bu mekanizmalar ilerleyici bir kısır döngüye yol açar. Dispne, fiziksel inaktivite ve kullanılmama atrofisine yol açar; sistemik faktörler katabolizmayı artırır; kas kondisyonundaki bozulma, solunumsal ve fonksiyonel kapasiteyi daha da kötüleştirir; beslenme yetersizlikleri ise kas kaybını derinleştirir. Bu nedenle, etkili bir klinik yaklaşım, söz konusu faktörlerin tümünü eşzamanlı ve bütüncül biçimde hedefleyen kapsamlı müdahaleleri içermelidir (6).

## 2. Tanı

EWGSOP2 tanı algoritması öncelikle olgu taraması ile başlar. Bu aşamada, Strength (kas gücü), Assistance with walking (yürüme için yardım gereksinimi), Rise from a chair (sandalyeden kalkma), Climb stairs (merdiven çıkma) ve Falls (düşme) bileşenlerini içeren SARC-F anketi kullanılır (puan  $\geq 4$  olması risk olduğunu düşündürür). Bunu takiben, kas gücünün değerlendirilmesi ile olası sarkopeni belirlenir. Olası sarkopeni, düşük kas gücü olarak tanımlanır (erkeklerde el kavrama gücü  $<27$  kg, kadınlarda  $<16$  kg veya sandalyeden kalkma testinde kötü performans) (3).

Tanı, düşük kas kütlelerinin gösterilmesiyle doğrulanır. Kas kütlesi, dual enerjili X-ray absorpsiyometri (DEXA), biyoelektrik empedans analizi (BIA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülebilir. Appendiküler iskelet kas indeksi (ASMI) için eşik değerler erkeklerde  $<7.0$  kg/m<sup>2</sup> ve kadınlarda  $<5.5$  kg/m<sup>2</sup>'dir. Şiddetli sarkopeni, düşük kas gücü ve düşük kas kütlelerine ek olarak fiziksel performansın da azaldığı durum olarak tanımlanır. Düşük fiziksel performans ölçütleri: yürüme hızının  $<0.8$  m/sn, 6 dakika yürüme testinin (6DYT)  $<400$  metre, kısa fiziksel performans batarya test skorunun (Short Physical Performance Battery SPPB)  $\leq 8$ 'in altında olmasıdır (3,6,22).

### 3. Klinik sonuçları ve önemi

Sarkopeni, KOAH hastalarında pulmoner ve fonksiyonel kötüleşmeye bağımsız olarak katkıda bulunur; daha düşük zorlu ekspiratuar volüm (FEV<sub>1</sub>), azalmış 6DYT ve azalmış kuadriseps kas gücü ile ilişkilidir (5). Sarkopeni stabil KOAH hastalarında akut alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite riskini artırır (6, 23, 24). Yüksek yoğunluklu pulmoner rehabilitasyon (PR), sarkopenisi olmayan hastalarda insülin direncini, LDL kolesterol düzeylerini ve bel çevresini iyileştirir. Ancak bu yararlı etkiler sarkopenisi olan hastalarda daha sınırlıdır (25). Sarkopeni ayrıca KOAH'lı bireylerde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde azalma ve algılanan fiziksel kısıtlılıklarda artış ile ilişkilidir. Sarkopenisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, bu hastalarda fonksiyonel kapasite ve genel sağlık durumu anlamlı derecede daha düşüktür (5, 26). PR'nin semptomları azaltmada, öz-yeterliliği artırmada ve bağımsızlığı desteklemede etkili olduğu gösterilmiştir (26). Sarkopeninin sistematik olarak taranması ve erken tedavisi, bu değiştirilebilir komorbiditenin erken tanınmasını ve hedeflenmesini sağlayarak kişiselleştirilmiş KOAH bakımına olanak tanır. Böylece prognoz ve yaşam kalitesi anlamlı şekilde iyileştirilebilir (6,22).

### 4. Tedavi

KOAH'ta sarkopeni tedavisi multimodal bir yaklaşım gerektirir ve temelini egzersiz eğitimi ile beslenmenin optimize edilmesi oluşturur.

**4.1. Pulmoner rehabilitasyon:** Egzersiz kapasitesi, kas gücü ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla stabil KOAH'lı tüm hastalara önerilmektedir (27). PR programları genellikle şu bileşenleri içermektedir: aerobik/dayanıklılık egzersizleri (yürüme, bisiklet, treadmill), direnç egzersizleri, interval egzersizleri (yüksek yoğunluklu egzersiz ve dinlenme döngüleri), solunum kası eğitimi (inspiratuar ve ekspiratuar) ve ağır fonksiyonel kısıtlılığı olan hastalarda nöromusküler elektrik stimülasyonu (27,28). PR, hastaların önemli bir kısmında sarkopeninin geri dönüşünü sağlayabilir. Jones ve ark. PR sonrasında sarkopenik KOAH hastalarının %28'inin artık sarkopeni tanı kriterlerini karşılamadığını göstermiştir (26).

**4.2. Beslenme desteği:** KOAH'ta sarkopeninin yönetiminde temel bileşenlerden biridir ve kas kütlesi, kas gücü ile egzersiz toleransının iyileştirilmesine katkı sağlayabilir (6, 29). Sarkopeni riski bulunan hastalarda günlük enerji alımının 25–30 kcal/kg, protein alımının ise 1.2–1.5 g/kg düzeyinde olması önerilmektedir. Bu kapsamda özellikle lösinden zengin ve yüksek kaliteli protein kaynaklarının tercih edilmesi kas protein sentezini destekleyebilir (6,22). Randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemeler, protein, L-lösin, omega-3 yağ asitleri ve antioksidanları içeren beslenme desteğinin PR ile birlikte kullanıldığında, kas gücünde artış, egzersiz kapasitesinde artış ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığını göstermiştir (6,29,30). Vitamin D desteği, kas gücünü artırabilir, fiziksel performansı iyileştirebilir ve akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü azaltabilir (6, 28, 31). Ancak vitamin D düzeyi normal olan hastalarda ek fayda göstermemektedir. Antioksidanlardan zengin beslenme (meyve, sebze, yağlar), Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, karotenoidler ve selenyum sarkopeni riskinin azalması ile ilişkilidir (6,31).

**4.3. Yaşam tarzı ve davranışsal yaklaşımlar:** Yaşam tarzı ve davranışsal müdahaleler KOAH hastalarında sarkopeni yönetiminin temel bileşenlerindedir. Sigaranın bırakılması, sistemik inflamasyonu azaltarak ve genel sağlık durumunu iyileştirerek kas kütlesinin korunmasına katkı sağlayabilir. Ancak sarkopeni üzerine doğrudan etkisi müdahale çalışmalarında henüz net olarak ortaya konmamıştır (6,25). Sedanter yaşam tarzı KOAH hastalarında sarkopeni gelişimine önemli katkıda bulunur. Bu nedenle sedanter sürenin azaltılmasına yönelik müdahaleler öz-yönetim stratejilerinin önemli bir parçası olmalıdır (6).

**4.4. Farmakolojik tedaviler:** Mevcut kanıtlar, KOAH'ta sarkopeni ve kas disfonksiyonuna yönelik farmakolojik tedavilerin hâlen araştırma aşamasında olduğunu ve rutin klinik kullanım için onay almış herhangi bir ajan bulunmadığını göstermektedir. Androjenler ve selektif androjen reseptör modölatörleri (SARMs), özellikle hipogonadal erkeklerde veya KOAH hastalarında, yağsız vücut kütlesinde ve bazı çalışmalarda kas gücünde artış sağlamıştır. Ancak bu tedaviler, lipid profil değişiklikleri ve karaciğer transaminaz yükselmeleri gibi potansiyel yan etkiler nedeniyle dikkatli izlem gerektirir. Büyüme hormonu uygulamasının kas kütlesini artırabildiği gösterilmiş olmakla birlikte, insülin direnci ve diğer advers etkiler gibi önemli riskleri vardır. Bu nedenle, araştırma ortamı dışında kullanımı önerilmemektedir (6,22,32,33). Myostatin inhibitörleri erken faz klinik çalışmalarda kas kütlesinde artış göstermiştir. Ancak uzun dönem güvenlik verileri ve klinik olarak anlamlı etkileri henüz net değildir (6,33) .

Anti-inflamatuvar ajanlar, özellikle IL-6 inhibitörleri, teorik olarak faydalı olabilir. Ancak KOAH veya sarkopeni bağlamında hastalığa özgü randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiş yeterli kanıt henüz mevcut değildir (34). Rutin antioksidan desteği (tiyoller dahil) önerilmemektedir. Bunun nedeni, fizyolojik reaktif oksijen türü sinyalizasyonunu bozabilme potansiyeli ve fonksiyonel fayda açısından güçlü kanıt eksikliğidir (6, 30). Bu nedenle farmakolojik tedaviler birincil tedavi seçeneği olarak değerlendirilmemeli, yalnızca belirli kriterleri karşılayan hastalarda düşünülmelidir.

## **5. Sonuç**

Sarkopeni, KOAH hastalığının klinik seyri ve prognozu üzerinde etkili olabilen önemli ve müdahale edilebilir bir komorbiditedir. Özellikle pulmoner rehabilitasyonu içeren yapılandırılmış egzersiz programları, yeterli beslenmenin sağlanması ve akciğer hastalığının optimal tedavisi gibi yaklaşımların, bazı hastalarda kas kaybının ilerlemesini yavaşlatabildiği ve kısmen geri döndürebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle sarkopeni taramasının ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin KOAH'ın rutin klinik yönetimine dahil edilmesi kişiselleştirilmiş tıp anlayışı ile de uyumlu olarak daha kapsamlı ve bütüncül bir bakımın sağlanmasına katkıda bulunabilir.

## Kaynaklar

1. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80(2):112-9.
2. Ma K, Huang F, Qiao R, Miao L. Pathogenesis of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Physiol*. 2022 Jul 19;13:850964.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601.
4. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2019 Nov 13;28(154):190049.
5. Sepúlveda-Loyola W, Osadnik C, Phu S, Morita AA, Duque G, Probst VS. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Oct;11(5):1164-1176.
6. Matera MG, Page C, Cazzola M. Sarcopenia as a treatable trait in COPD: From mechanisms to management. *Respir Med*. 2025 Nov;248:108401.
7. Draganidis D, Karagounis LG, Athanailidis I, Chatzinikolaou A, Jamurtas AZ, Fatouros IG. Inflammation and Skeletal Muscle: Can Protein Intake Make a Difference? *J Nutr*. 2016 Oct;146(10):1940-52.
8. Jaiswal N, Gavin M, Loro E, et al. AKT controls protein synthesis and oxidative metabolism via combined mTORC1 and FOXO1 signalling to govern muscle physiology. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Feb;13(1):495-514.
9. Barnes PJ. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2022 May 13;11(5):965.
10. Lian D, Chen MM, Wu H, Deng S, Hu X. The Role of Oxidative Stress in Skeletal Muscle Myogenesis and Muscle Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Apr 11;11(4):755.
11. Bogdanis GC. Effects of physical activity and inactivity on muscle fatigue. *Front Physiol*. 2012 May 18;3:142.
12. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis*. 2015 Oct;7(10):E418-38.
13. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2163-72.
14. Dong Y, Pan JS, Zhang L. Myostatin suppression of Akirin1 mediates glucocorticoid-induced satellite cell dysfunction. *PLoS One*. 2013;8(3):e58554.
15. Benz E, Lahousse L, Arinze JT, et al. Oral corticosteroid use and sarcopenia-related traits in older people with chronic airway disease: a population-based study. *ERJ Open Res*. 2023 Sep 25;9(5):00492-2023.

16. Tse G, Emmanuel B, Ariti C, et al. A Long-Term Study of Adverse Outcomes Associated With Oral Corticosteroid Use in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Nov 15;18:2565-2580.
17. Di Raimondo D, Pirera E, Pintus C, et al, Tuttolomondo A. The Impact of Malnutrition on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Outcomes: The Predictive Value of the Mini Nutritional Assessment (MNA) versus Acute Exacerbations in Patients with Highly Complex COPD and Its Clinical and Prognostic Implications. *Nutrients*. 2024 Jul 17;16(14):2303.
18. Thalacker-Mercer AE, Fleet JC, Craig BA, Campbell WW. The skeletal muscle transcript profile reflects accommodative responses to inadequate protein intake in younger and older males. *J Nutr Biochem*. 2010 Nov;21(11):1076-82.
19. Chapela SP, Simancas-Racines D, Montalvan M, et al. Signals for Muscular Protein Turnover and Insulin Resistance in Critically Ill Patients: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Feb 21;15(5):1071.
20. Henrot P, Dupin I, Schilfarth P, et al. Main Pathogenic Mechanisms and Recent Advances in COPD Peripheral Skeletal Muscle Wasting. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 29;24(7):6454.
21. Li Y, Li X, Li Z, et al. Visceral fat-to-muscle mass ratio to predict cardiovascular events and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective cohort study. *Respir Med*. 2025 Sep;246:108215.
22. Taci Hoca N. Yaşlılarda Sarkopeni. In: Duru S, Ertürk A, Bahadır A, editors. *Geriatrik Akciğer Hastalıkları: Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. İstanbul: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği; 2025: 231-41.
23. Wu JF, Jia J, Chen P, et al. Sarcopenia and its clinical correlation in elderly chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Oct;27(20):9762-72.
24. Choi YJ, Kim T, Park HJ, Cho JH, Byun MK. Long-Term Clinical Outcomes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Sarcopenia. *Life (Basel)*. 2023 Jul 26;13(8):1628.
25. Lippi L, Folli A, Curci C, et al. Osteosarcopenia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Which Pathophysiologic Implications for Rehabilitation? *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 2;19(21):14314.
26. Jones SE, Maddocks M, Kon SS, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2015 Mar;70(3):213-8.
27. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):e7-e26.
28. Troosters T, Janssens W, Demeyer H, Rabinovich RA. Pulmonary rehabilitation and physical interventions. *Eur Respir Rev*. 2023 Jun 7;32(168):220222.

29. Savino-Lloreda P, López-Daza D, Casas-Herrera A. Medical nutrition therapy in chronic obstructive pulmonary disease: A narrative review. *Nutr Clin Pract*. 2025 Aug;40(4):793-804.
30. Liu X, Chen X, Cui J. Therapeutic advances in sarcopenia management: From traditional interventions to personalized medicine. *Clin Nutr*. 2025 Aug;51:187-197.
31. Sakuma K, Hamada K, Yamaguchi A, Aoi W. Current Nutritional and Pharmacological Approaches for Attenuating Sarcopenia. *Cells*. 2023 Oct 9;12(19):2422.
32. De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I, Petrovic M; Sarcopenia Guidelines Development group of the Belgian Society of Gerontology and Geriatrics (BSGG). Pharmacological Interventions to Improve Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older People: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Drugs Aging*. 2018 Aug;35(8):719-734.
33. Rolland Y, Dray C, Vellas B, Barreto PS. Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia. *Metabolism*. 2023 Dec;149:155597.
34. Passey SL, Hansen MJ, Bozinovski S, McDonald CF, Holland AE, Vlahos R. Emerging therapies for the treatment of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther*. 2016 Oct;166:56-70.

## **DERLEME**

# **Güncel Verilerle Fosfodiesteraz Enzim İnhibitörlerinin KOAH Tedavisindeki Yeri**

**Prof. Dr. Mukadder Çalıkoğlu**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Mevcut tüm tedavilerin kullanılmasına rağmen, KOAH'lı bir grup hastada alevlenmeler ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptom yükü maalesef ortadan kaldırılamamaktadır. Bu durum, KOAH'da yeni tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacın önemine dikkat çekmekte ve hastalığın patogenezinin moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması ve yeni ilaç hedeflerinin belirlenerek bu hedeflere yönelik yeni ilaçların geliştirilmesini gerektirmektedir.

Global Initiative for Lung Disease (GOLD) 2026 Raporu da dahil olmak üzere ulusal ve uluslararası birçok kaynak stabil KOAH'ın başlangıç tedavisi için doğru bir hastalık evrelemesinin yapılmasını ve buna göre uygun bir farmakoterapinin planlanmasını önermektedir (1,2). Stabil KOAH'da farmakolojik tedavinin ana unsuru inhaler bronkodilatör ( $\beta$ 2-agonistler ve antikolinerjikler) tedavidir. Başlangıç tedavisi sonrası KOAH izlemi ile hastanın temel sorununa göre iki farklı yolak izlenerek tedavi planı yapılabilir. Bu kategorizasyonun en önemli nedeni tedavi edilebilir özelliklerin doğru bir şekilde hedeflenmesidir. Hastanın ana sorunu egzersiz kısıtlılığı ve nefes darlığı ise DİSPNE YOLAğI, sık alevlenme ise ALEVLENME YOLAğI izlenerek tedavi rejimi oluşturulur. Kısa etkili inhale bronkodilatörler (SABD) kurtarıcı ilaç olarak kullanılırken, uzun etkili bronkodilatörler (LABD) idame tedavinin esasını teşkil ederler. İyi bir bronkodilatasyon semptomları azaltmada etkili olduğu kadar alevlenme kontrolünde de önemli rol oynar. Ancak uygun ve etkin bir bronkodilatör (BD) tedavisine rağmen yanıtın yeterli olmadığı hastalarda alternatif tedavi ajanları değerlendirilmelidir (1,2).

Alevlenme kontrolü için şu ana kadar gösterilmiş en etkili tedavi inhale kortikosteroid (ICS) ve LABD kombinasyonlarından oluşan üçlü inhaler tedavinin tek cihazda uygulanmasıdır. Bu kombinasyon ile sık alevlenen ve/veya kan eozinofil düzeyi yüksek olgularda alevlenme sıklığı %25-40 oranında azalmaktadır. Astım-KOAH birlikteliği olan hastalar da ICS ve LABD kombinasyonundan iyi yarar gören hasta grubudur. Ancak birçok hastada bu üçlü kombinasyona rağmen tedavi hedeflerine ulaşamadığı bir gerçektir.

Ayrıca, ICS'lerin pnömoni sıklığını artırdığı da bilinmektedir. ICS gerekliliği olan ancak tekrarlayan pnömoni, geçirilmiş tüberküloz gibi akciğer enfeksiyonu risklerinin varlığında veya tedavi yanıtını zayıflatan eozinopenik olan ağır KOAH'lılarda ICS dışı bir antiinflamatuvar tedavi ihtiyacı söz konusudur (1,2). Bu noktada birçok çalışmanın sonucu, fosfodiesteraz enziminin KOAH patogenezindeki yeri ve bu enzimin inhibisyonunun KOAH tedavisindeki etkisine odaklanmaktadır (3,4,5,6).

Fosfodiesterazlar (PDE) farklı yapılara, substrat özgüllüğüne ve düzenleyici mekanizmalara sahip 11 alt gruba ayrılmış bir enzim süper ailesidir ve akciğerlerde birçok farklı hücre tipinde bulunur ve önemli hücre içi sinyal iletilicileri olan cAMP ve cGMP'nin yıkımını gerçekleştirir (7). cAMP ve cGMP, hava yolu düz kaslarında gevşeme, hücre çoğalması, farklılaşması, inflamasyon ve bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde rol alan hücre içi sinyal iletimlerinin düzenleyicileridir. KOAH'ta bir tedavi seçeneği olarak odaklanılan PDE inhibitörleri (PDEi), cAMP ve cGMP yıkımını engelleyerek hem bronkodilatasyon hem de anti-inflamatuar etki yaratır (4). PD izoenzimlerinden PDE3 ve 4'ün hava yolu düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelere ek olarak siliyer epitelde de eksprese edilmesi özellikle PDE3/4 inhibitörlerini çoklu istenen etkileri nedeniyle öne çıkarmıştır (6,8).

PDEi'lerinin KOAH tedavisindeki etkileri teofilin (1,3-dimetilksantin) ile başlayan uzun bir geçmişe sahiptir. Teofilin'in cAMP yıkımını inhibe ederek anti-inflamatuar ve immünomodülatör etki gösterdiği varsayılmakla beraber, etki mekanizması hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Teofilin seçici bir PDE inhibitörü değildir ve başta kardiyovasküler, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemleri olmak üzere farklı doku ve organlardaki tüm PDE'leri inhibe eder. Bu nedenle, ortaya çıkan güçlü yan etkileri ve zayıf BD etkisi nedeniyle KOAH tedavisinde bir süredir önerilerden çıkarılmıştır. Yan etkileri bertaraf etmek amacıyla KOAH tedavisinde düşük doz oral teofilin veya inhale teofilin gibi yeni form arayışları da etkinlik ve yan etkiler açısından istenen sonuçları vermemiştir (2,3).

BD veya ICS ile kombine kullanımda akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve alevlenmeleri azalttığına dair artan kanıtlar ışığında, yeni bir oral PDE4i olan roflumilast, GOLD 2011 Raporu'nda ilk kez tedavi hedeflerine ulaşamayan hastalarda 2. ve 3. seçenek tedavide önerilmiştir (9). Eklenen yeni veriler ışığında GOLD 2026 raporu da roflumilastı, LAMA-LABA-ICS tedavisi altında iken alevlenme gelişen, kan eozinofil yüksekliliği olmayan veya ICS'ye bağlı ciddi yan etki riski söz konusu olan seçilmiş hastalarda (özellikle FEV1 %50'nin altında, sigara içmeyen ve kronik bronşitik fenotipte) önermektedir (1).

Roflumilast tedavisi alan olgularda baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, diyare gibi özellikle gastrointestinal sisteme ait yan etkiler görülmekte ve bu durum kullanımı kısıtlayabilmektedir. Ondört klinik çalışmanın birleştirilmiş güvenlik analizi, orta ve uzun vadeli tedaviyle görülen advers olayların plaseboya benzer olduğunu gösterse de, gerçek dünya çalışmaları tedavinin kesilmesine sıklıkla yol açan çok daha yüksek bir advers olay insidansı göstermiştir (10,11,12). Bir dönem ülkemizde de piyasaya sunulan ilaç şu an Türkiye’de bulunmamaktadır.

Oral yolla kullanılan PDEİ’nin sistemik yan etkileri, inhalasyon yoluyla kullanılabilir PDEİ’nin geliştirilme çalışmaları için önemli bir motivasyon olmuştur. KOAH tedavisi için bir dizi inhale PDE4i klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir, ancak sınırlı etkinlikleri nedeniyle klinik geliştirme sürecinde ileri aşamalara taşınamamış ve geliştirilme süreçleri durdurulmuştur (13). Şu anda, KOAH tedavisi için klinik araştırma seviyesinde olan tek inhale PDE4 inhibitörü, günde iki kez kuru toz inhalasyonla uygulanan Tanimilast’tır. Klinik çalışmaları devam etmekte olan Tanimilast/CHF 6001, oldukça güçlü bir inhale PDE4 inhibitörüdür ve enzimin tüm izoformlarını (PDE4A-D) eşit güçte inhibe etmiştir. Molekül, Roflumilast ile karşılaştırıldığında PDE4 aktivitesini inhibe etmede 10 kat daha güçlü olup antiinflamatuvar etkisi umut vaat etmektedir (3,4). KOAH ve kronik bronşitli hastalarda üçlü tedaviye (LAMA-LABA-ICS) ek olarak Tanimilast’ın etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren iki büyük faz 3 çalışma halen devam etmektedir ve yakın gelecekte nihai sonuçların alınması planlanmaktadır [PILASTER (NCT04636801); PILLAR (NCT04636814)] (3,14).

Bir diğer inhalasyon yoluyla kullanılabilir PDEİ olan Ensifentrine, ileri klinik geliştirme aşamasında olan yeni bir moleküldür ve PDE3 ve PDE4 enzimlerinin güçlü ve seçici bir inhibitörüdür. PDE3 ve 4 hava yolu düz kas hücrelerinde, inflamatuvar hücrelerde ve bronşiyal epitel hücrelerinde ekspres edilir. Ensifentrine’in PDE3 ve 4’ü birlikte inhibe etmesi, tek başına PDE3 veya 4 inhibisyonuna kıyasla sinerjistik etki oluşturur ve düz kas üzerinde cGMP’yi aktive ederek bronkodilatasyon yaparken, inflamasyonda azalma ve epitel hücreleri üzerinde silyer vuru sıklığını artırarak mukosilyer klirenste iyileşmeye yol açar (15).

Enhance 1-2 çalışmalarının havuz analizlerinde (16), ilacın 3 mg inhalasyon formu, orta-şiddetli KOAH’ta, idame tedavisi olarak Amerika İlaç Derneği (FDA,2024) tarafından onaylanmış ve ilk defa GOLD 2025 raporunda tüm tedavi ve gözden geçirmelere rağmen dispnesi devam eden olgularda tedavi önerileri arasına girmiştir (17).

Bu büyük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 çalışmada, 3 mg/gün doz ile plaseboya kıyasla ortalama ve peak FEV<sub>1</sub>'de, trough FEV<sub>1</sub>'de, semptom skorları ve dispne ölçümlerinde (TDI, ERS), yaşam kalitesi skorlarında (SGRQ) anlamlı artış sağlandı ve hastaların çoğunun çalışmayı tamamladığı, tolerabilitenin iyi olduğu vurgulandı. Aynı çalışmalarda ilacın KOAH alevlenme sıklığını da anlamlı olarak azalttığı gösterildi (Ensifentrine %8, plasebo %15), ancak bu çalışmalardaki popülasyonun çok alevlenen hastaları temsil etmemesi kısıtlılığı nedeniyle ilaç henüz sadece dispne yolağında yerini alabilmiştir (16). İlaç, ABD'de "Ohtuvayre™" adıyla pazarlanmaktadır (*Verona Pharma*). Henüz Türkiye'de bulunmamaktadır. Ensifentrine'nin KOAH tedavisindeki sınırlı sayıdaki seçeneğe değerli ve tamamlayıcı bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Her ne kadar umut verici sonuçlar elde edilmiş olsa da, mevcut randomize kontrollü çalışmaların azlığı ve küçük örneklem büyüklükleri, çalışmaların yanlılık (risk of bias) değerlendirmesinin olmaması bulguların kanıt düzeyini zayıflatmaktadır. Mevcut veriler, Ensifentrine'nin yaygın bir şekilde standart ek tedavi olarak kullanılmasını henüz yeterince destekleyecek güçte değildir.

Gelecekte, büyük ölçekli ve uzun süreli randomize kontrollü çalışmalar ile, etkinliğin, etkinin sürdürülebilirliğinin ve güvenliğin değerlendirilmesi, ICS, LABA veya LAMA ile kombine kullanım çalışmalarının yapılması, biyobelirteç temelli çalışmalar ile hangi hastaların Ensifentrine'e daha iyi yanıt vereceğinin belirlenmesi, progresyon üzerine etkileri, zaman içinde hasta memnuniyeti, tedaviye uyum ve maliyet etkinliği gibi gerçek yaşam verilerinin titizlikle değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Global Initiative Lung Disease (GOLD) 2026 Report
2. TTD Nurdan Köktürk, Hatice Kılıç. KOAH'da Yeni Kavramlar ve Güncel Tartışmalar. Böl 31: Stabil KOAH Yönetimi. TORAKS KİTAPLARI SAYI 43 AĞUSTOS 2025
3. Kumar R, et al. PDE4 Inhibitors and Their Potential Combinations for the Treatment of COPD: A Narrative Review. *Open Respir Med J*. 2024 Nov 13:18.
4. Hanania NA, Celli BR. Phosphodiesterase inhibition as a therapeutic strategy for chronic obstructive pulmonary disease: where we have been and what lies ahead. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2025;12(1):82-92.
5. Sherpa RT, Koziol-White CJ, Panettieri RA Jr. Advancing Obstructive Airway Disease Treatment: Dual PDE3/4 Inhibition as a Therapeutic Strategy. *Cells* 2025 Apr 30;14(9):659.
6. Dransfield M et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Roles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Mar 15;205(6):631-640.
7. Zuo H, et al. M.Phosphodiesterases as therapeutic targets for respiratory diseases. *Pharmacol Ther* 2019; 197: 225-42.
8. Giembycz MA. Development status of second-generation PDE4 inhibitors for asthma and COPD: the story so far *Monaldi Arch Chest Dis* 2002 Feb;57(1):48-64.
9. Global Initiative Lung Disease (GOLD) 2011 Report
10. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1100-1105.
11. Muñoz-Esquerre M, Diez-Ferrer M, Montón C, et al. Roflumilast added to triple therapy in patients with severe COPD: a real-life study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:16-21.
12. Gómez-Rodríguez M, Golpe R. Intolerance to roflumilast in real-life clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2017;43:e28-e29.
13. Phillips JE. Inhaled phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors for inflammatory respiratory diseases. *Front Pharmacol*. 2020;11:259.
14. Facchinetti F, Civelli M, Singh D, Papi A, Emirova A, Govoni M. Tanimilast, a novel inhaled PDE4 inhibitor for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Front Pharmacol* 2021; 12: 740803.
15. Donohue et al. Ensifentrine as a Novel, Inhaled Treatment for Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2023;18 1611–1622).
16. Anzueto A, et al. Ensifentrine, a novel PDE 3 and 4 inhibitor for the treatment of COPD: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023
17. Global Initiative Lung Disease (GOLD) 2025 Report

## **DERLEME**

### **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kırılganlık**

**Doç. Dr. Nalan Ogan**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları  
Kliniği

#### **Giriş**

Küresel olarak yaşlı nüfusta artış görülmektedir. Bununla birlikte, yaşa, çevresel maruziyetlere, iç ve dış hava kirliliğine bağlı olarak başta kardiyovasküler ve solunum hastalıkları olmak üzere birçok hastalıkta artış görülmesi kaçınılmazdır. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) da diğer kronik hastalıklar gibi ciddi bir halk sağlığı sorunu olmakta ve morbidite ile mortalite oranı giderek artmaktadır. Hastalığın prevalansı ve insidansının artması ile bireysel, sosyal ve ekonomik yükü dikkate alındığında, KOAH büyük bir küresel halk sağlığı sorundur (1). 2050 yılına kadar küresel KOAH hasta sayısının 600 milyona yaklaşacağı tahmin edilmekte ve artışın en çok kadınlarda ve düşük ve orta gelirli bölgelerde olacağı öngörülmektedir (2). KOAH sadece akciğerlerle sınırlı değildir. Düşük dereceli sistemik inflamasyon, KOAH'ın bir özelliği olarak kabul edilir ve potansiyel olarak yaşlı hastaları çok daha fazla etkileyen sistemik belirtiler ile ilişkilendirilir (3). Kırılganlık, geriatrik sendromlardan biri olup, çeşitli organ sistemlerinde fizyolojik kapasitede azalma ile karakterizedir. Kırılganlık, düşme, deliryum, sakatlık, hastaneye yatış ve yaşlı yetişkinlerde artan ölüm riski gibi olumsuzlukları ihtiva eder (4). Kırılganlık, kronik böbrek hastalığı (KBH), alt ekstremitte periferik arter hastalığı (PAH), atriyal fibrilasyon (AF), kalp yetmezliği (KY) ve KOAH gibi çeşitli kronik hastalıklarda yaygındır (5). Kırılganlık, KOAH'lı hastalarda daha uzun hastanede kalış süresi, daha düşük yaşam kalitesi ve yeniden yatış riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. KOAH'da kırılganlık geniş bir yelpazede raporlanmaktadır (%6,43 - %71,70). Ülkemizde KOAH'lı yaşlı bireylerde yapılmış çalışmalarda bu oran en az %50,2 en fazla %84,7 oranlarında bildirilmiştir (6). Raporlar arasındaki önemli farklılıklar, kırılganlık değerlendirme araçlarının heterojenliğinden ve KOAH'ın şiddetinden kaynaklanıyor olabilir (7).

## KOAH ile Kırılgenlık İlişkisi ve Fizyopatolojisi

Meta-analizler, KOAH'lı kırılgen kişilerde dispnenin kötüleştiiğini, semptom yükünün daha yüksek olduğunu ve daha fazla alevlenme ve hastane yatışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca yaşlılarda düşme, sakatlık ve depresyon riskini de artırır (8). Uzun bir takip süresinde (9,5 yıl) ölüm oranını değerlendiren en büyük çalışma (>1000 kişi), kırılgen ve kırılgen olmayan KOAH hastalarında ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur (9).

Kırılgenliğin patofizyolojik mekanizması, kronik inflamasyon, bağışıklık aktivasyonu, kas-iskelet ve endokrin sistemlerinin düzensizliğı ve daha yüksek oksidatif stres düzeyi dahil olmak üzere çok boyutludur (10). KOAH ve kırılgenliğin yaşlanma, sigara içme, kas atrofisi ve endokrin bozukluklar dahil olmak üzere ortak risk faktörleri ve patofizyolojik yolları paylaştığı kabul edilmektedir (11). Moleküler düzeyde ise kronik inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve immün yaşlanma gibi bir dizi biyolojik mekanizma üzerinden açıklanmaktadır. KOAH'ta sistemik proinflamatuvar belirteçlerin [İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reaktif protein (CRP)] artışı, proteolitik yolların (ubikuitin-proteazom ve otofaji-lizozom sistemleri) aktive olmasına ve kas ile yağ dokusunda katabolizmanın yükselmesine yol açarak sarkopeniye zemin hazırlar. Bu süreç, kas fonksiyonunda bozulma, fiziksel aktivitede azalma ve solunum kaslarında yetersizlik ile bir kısır döngü oluşturarak kırılgenliğin gelişimini hızlandırır (12). Nitekim kırılgen KOAH hastalarında IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri daha yüksek bulunmuştur. IL-6 artışı ventilatuvar bozukluklara ve bronş düz kas fonksiyonunda bozulmaya neden olarak hava akımının kısıtlanmasını ağırlaştırabilir. Buna ek olarak, sigara ve kronik hipoksinin tetiklediğı oksidatif stres mitokondriyal disfonksiyona, immün yaşlanma ise düzensiz bağışıklık yanıtına ve kas dejenerasyonuna yol açarak süreci daha da kötüleştirir (13,14).

Kırılgen hastalarda öksürme yeteneğı genellikle zayıflar ve hava yolunu temizleme yeteneğini düşürür. Kırılgen KOAH hastalarında zayıf öksürük, planlı ekstübasyondan sonra iki yıllık mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (15). Endokrin sistem bozuklukları, özellikle metabolizma ve enerji kullanımını düzenleyen hipotalamus-hipofiz eksenini kırılgenlikle yakından ilişkilidir. Kırılgen bireylerde insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), cinsiyet hormonları, 25-hidroksi D vitamini (25-OH-D) ve dehidroepiandrosteron (DHEA) düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir.

KOAH ise hipoksemi, hiperkapni, sistemik inflamasyon ve glukokortikoid kullanımı gibi mekanizmalarla endokrin fonksiyonları bozabilir. Bu hormonal dzensizlikler KOAH'ın klinik bulgularını daha da kötüleştirerek kırılgnlık sürecine katkıda bulunur (16).

Klinik olarak kırılgnlık çoğu zaman sarkopeni ile birlikte görülür. Sarkopeni, düşük kas kütleleriyle birlikte azalmış kas gücü veya fonksiyonunun bulunması olarak tanımlanır ve kırılgnlığın temel nedenlerinden biridir. Altta yatan mekanizmalar arasında protein ve mikronutrient eksiklikleri, kronik inflamasyon, endokrin bozukluklar ve kullanılmamaya bağlı kas atrofisi yer alır. Ayrıca KOAH'lı yetişkinlerde iskelet kası yapısı ve fonksiyonunda biyokimyasal, hücrenel ve yapısal düzeylerde bozukluklar bildirilmiştir. KOAH şiddeti ve nefes darlığı arttıkça kas gücünde azalma, hareket kısıtlılığı, sarkopeni ve nihayetinde kırılgnlık gelişme olasılığı artmaktadır (17). Bu mekanizmaların, özellikle kronik inflamasyon ile sarkopeni arasındaki bağlantının, KOAH'a bağlı kırılgnlığın patogenezindeki rolü gelecekteki çalışmalarda daha ayrıntılı incelenmelidir.

### **Kullanılan Ölçekler**

Kırılgnlık taraması, kırılgnlığın ilerlemesini yavaşlatmaya ve buna bağlı olumsuz sonuçları iyileştirmeye yardımcı olabilir. Kırılgnlığın değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler bulunmakla birlikte KOAH'lı hastalarda hangi yöntemin kullanılacağına dair evrensel bir standart bulunmamaktadır. Günümüzde Fried Kırılgnlık Fenotipi (FFP) ve Kırılgnlık İndeksi (FI) genel kabul gören temel yöntemlerdir ve diğer kırılgnlık tarama ve değerlendirme araçları bu iki yaklaşımdan türetilmiştir (18).

FFP, Fried ve arkadaşları tarafından 1991'de geliştirilmiş olup beş bileşenden oluşur. Bunlar; yürüme hızı, kavrama gücü, fiziksel aktivite, bitkinlik ve istemsiz kilo kaybıdır. Bu ölçütlere göre 0 puan sağlam, 1-2 puan kırılgnlık öncesi, 3-5 puan ise kırılgn olarak sınıflandırılır. En yaygın kullanılan kırılgnlık değerlendirme aracı olan FFP, toplumda yaşayan bireylerde mortalite ve olumsuz klinik sonuçları öngörmeye etkilidir ve KOAH ile kırılgnlık ilişkisini inceleyen çalışmaların büyük kısmında tercih edilmiştir.

FI, Rockwood ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve bireyin sağlık durumundaki "birikmiş bozuklukların" oranına dayanan bir değerlendirme yöntemidir. Semptomlar, hastalıklar, laboratuvar anormallikleri, fonksiyonel kısıtlılıklar ve bilişsel durum gibi çok sayıda değişken (genellikle 30-70 arası) "mevcut" veya "mevcut değil" şeklinde puanlanır. Toplam bozukluk sayısının tüm değerlendirilen öğelere oranı kişinin FI değerini oluşturur.

FI değeri ne kadar yüksekse, kırılgnalık düzeyi o kadar fazladır. FI, geniş klinik durumları kapsaması nedeniyle kırılgnalığı daha ayrıntılı ve bütüncül biçimde değerdendiren bir yöntem olarak kabul edilmektedir ve KOAH dahil birçok kronik hastalıkta prognozu öngörmek amacıyla kullanılmaktadır (16).

Diğer bir ölçek özellikle yatan hastalarda kullanılan Edmonton Kırılgnalık Ölçeği (EFS), Rolfson ve arkadaşları tarafından 2006 yılında geliştirilmiş olup bilişsel durum, genel sağlık, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek, ilaç kullanımı, beslenme, ruh hali, kontinans ve fiziksel performans olmak üzere dokuz kırılgnalık boyutunu değerdendirir. Toplam 11 maddeden oluşur ve maksimum puan 17'dir. Puan arttıkça kırılgnalık derecesi yükselir (19). Kihon Kontrol Listesi (KCL), Japonya Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı tarafından geliştirilen 25 evet/hayır sorusundan oluşan toplum temelli yaşlı bireylerde yapılmış bir kırılgnalık ölçüm aracıdır (20). Tilburg Kırılgnalık Ölçeği (TFI) ise Gobbens ve arkadaşları tarafından 2010 yılında 75 yaş ve üzeri toplum temelli yaşlı bireylerde geliştirilen TFI'nin iyi bir geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır (21). Adı geçen ölçeklerin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları çeşitli zamanlarda yapılmıştır (6).

### **Kırılgnalık ve KOAH'ın Ortak Yönetimi**

KOAH'da kırılgn hastalarda malnütrisyon riski yüksektir ve beslenme desteği önemli bir tedavi bileşenidir. Protein, vitamin ve mineral yönünden zengin oral takviyeler beslenme durumunu, inspiratuar kas gücünü ve fiziksel aktiviteyi iyileştirebilir. Yüksek proteinli diyet, sarkopenisi olan hastalarda kas gücünü artırırken, bazı çalışmalar artmış protein/enerji alımının antropometrik ölçümler ve el kavrama gücü üzerinde olumlu etkiler gösterebildiğini bildirmektedir. Ayrıca yüksek yağ-düşük karbonhidrat içeren diyetlerin dispneyi azaltıp egzersiz toleransını artırabileceği gösterilmiştir (22). D vitamini, omega-3 yağ asitleri ve enerji takviyesi de dahil olmak üzere beslenme müdahalelerinin KOAH'ın yönetiminde ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynadığını bildiren çalışmaların yanında, D vitamini takviyesinin yetişkinlerde kas gücü üzerinde önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (23).

Pulmoner rehabilitasyon (PR), KOAH'a bağlı kırılgnalık yönetiminde en etkili yaklaşımlardan biridir. PR'nin dispne ve yorgunluğu azalttığı, duygusal iyilik hâlini artırdığı ve hastaların hastalıkları üzerindeki kontrol hissini güçlendirdiği Cochrane analizleriyle gösterilmiştir. Aerobik ve direnç egzersizlerini içeren programlar, kas gücü, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde klinik olarak anlamlı iyileşmeler sağlar. Direnç egzersizleri ayrıca iskelet kası gücü ve solunum kaslarının performansını artırmada önemli katkı sunar (24).

Neo ve arkadaşları, kronik akciğer hastalığı olan ve hastanede yatan yaşlı kırılğan hastalarda fonksiyonel rehabilitasyon ile erken palyatif bakımı birleştiren ICARE (İleri Solunum Bozuklukları için Entegre Bakım) programının etkilerini değerlendirmiştir. Program, haftada 4-5 kez, 30-45 dakikalık seanslar halinde uygulanan, hastanın temel fonksiyonel düzeyine göre uyarlanan güçlendirme ve aerobik egzersizlerinden oluşan fizyoterapi ve ergoterapi müdahalelerini içermektedir. Çalışma sonucunda, ICARE programına katılan hastalarda hastanede kalış süresinin kısaldığı, yeniden hastaneye yatışların ve acil servis başvurularının azaldığı bildirilmiştir (25).

Wang ve arkadaşları, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin faydalarını en üst düzeye çıkarmaya katkıda bulunması nedeniyle, PR tedavi planlarının bireye göre uyarlanması gerektiğini belirtmişlerdir. "Kırılğanlık rehabilitasyon paradoksu", KOAH ve kırılğanlık hastalarının fiziksel nedenlerden dolayı PR programlarını tamamlayamama olasılığının yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu göstermektedir (11). Geleneksel merkez temelli PR'ye ek olarak, tele-rehabilitasyon (tele-R) giderek daha fazla kullanılmaktadır. Çalışmalar, tele-R'nin egzersiz toleransı ve hasta bildirimleriyle değerlendirilen sonuçları iyileştirdiğini, uygun seçilmiş hastalarda merkez temelli PR'ye alternatif olabileceğini göstermektedir. Ev temelli uzun süreli programlar (örn. HOMEX), nefes darlığı üzerinde belirgin etki göstermese de fonksiyonel egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlamıştır (26). Genel olarak bulgular, PR'nin özellikle aerobik + direnç egzersizi kombinasyonunun KOAH hastalarında kas gücü, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde kayda değer yararlar sunduğunu, tele-R'nin ise geleneksel PR'ye erişemeyen hastalar için etkili ve uygulanabilir bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT), farklı popülasyonlarda psikolojik iyilik hâlini artırdığı bilinen bir yöntemdir. BDT başlangıçta depresyon ve anksiyete yönetimi için geliştirilmiş olsa da, zamanla birçok somatik ve psikiyatrik duruma uyarlanmıştır. KOAH'ta anksiyete çoğunlukla katastrofik düşünceler ve kaçınma davranışlarıyla artarken, depresyon hareketsizlik ve sosyal izolasyon belirtilerini ağırlaştırır. Terapi, düşünceler, duygular, fiziksel hisler ve davranışlar arasındaki etkileşimi hedefleyerek psikolojik sıkıntıyı azaltmayı amaçlar. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, BDT'nin KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonlarını, anksiyete ve depresyon belirtilerini, tedavi uyumunu ve yaşam kalitesini anlamlı biçimde iyileştirdiği gösterilmiştir (27). BDT, anksiyete ve depresyonda etkili olduğu gösterilmekle birlikte, yaşlı ve kronik solunum hastalığı olan kırılğan bireylerde doğrudan etkisini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Motivasyonel görüşme ve hasta eğitimi de KOAH yönetiminde önemli yaklaşımlardır. Tülüce ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında, birebir eğitim ve motivasyonel görüşmenin, hastaların daha sağlıklı davranışları benimsemelerini kolaylaştırarak fiziksel aktivite düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (28).

## Sonuç

KOAH'ta kırılgnlık, çok boyutlu bir fenotip olup fonksiyonel kapasiteyi hızla azaltan ve morbiditeyi artıran önemli bir durumdur. Sistemik inflamasyon, iskelet kası kaybı, nöroendokrin düzensizlik ve azalmış fizyolojik rezerv arasındaki karmaşık ilişki, kırılgnlığın KOAH progresyonunun ayrılmaz bir parçası olduğunu göstermektedir. Mevcut tanısal yaklaşımlar KOAH popülasyonlarında yeterli duyarlılık ve özgnllük sağlayamamaktadır. PR, KOAH'lı zayıf hastalarda semptom yükü, egzersiz performansı, fiziksel aktivite seviyesi ve kısa vadede sağlık durumu dahil olmak üzere bir dizi klinik sonucu önemli ölçüde iyileştirebilir. Özellikle rehabilitasyon, farmakolojik tedaviler ve beslenme desteklerinin kırılgnlık şiddetine ve biyolojik temeline göre özelleştirilmesi, kişiye özgü KOAH yönetim stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: Changes and challenges. *Am J Physiol Lung* 2020;319:879–83.
2. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open* 2023;6(12):e2346598.
3. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:585989.
4. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019;394(10206):1376–86.
5. Wang L, Zhang W, Liu X. Prevalence and clinical impact of frailty in COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2023;23(1):164.
6. Bozkurt C, Yıldırım Y. Kırılgnlık Sendromu ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ile İlişkisi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2023;8(2):567-74.
7. Kennedy CC, Novotny PJ, LeBrasseur NK, et al. Frailty and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2019; 16(2):217–24.
8. Ammous O, Feki W, Lotfi T, et al. Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2023;1(1): CD013778.
9. Cherian M, Masoudian P, Thavorn K, Sandoz J, Shorr R, Mulpuru S. The impact of frailty on clinical outcomes among individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2025;25(1):146.
10. Fulop T, McElhaney J, Pawelec G, et al. Frailty, inflammation, and immunosenescence. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr* 2015;41:26–40.
11. Wang Z, Hu X, Dai Q. Is it possible to reverse frailty in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e1778.
12. Wang Y, Li P, Cao Y, Liu C, Wang J, Wu W. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: underlying mechanisms and physical therapy perspectives. *Aging Dis* 2023;14(1):33–45.
13. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med* 2009;13(9):3103–9.
14. Gale NS, Albarrati AM, Munnery MM, et al. Frailty: a global measure of the multisystem impact of COPD. *Chron Respir Dis* 2018;15(4):347–55.
15. Hong Y, Deng M, Hu W, et al. Weak cough is associated with increased mortality in COPD patients with scheduled extubation: a two-year follow-up study. *Respir Res* 2022;23(1):1-8.
16. Guan C, Niu H. Frailty assessment in older adults with chronic obstructive respiratory diseases. *Clinical Interventions in Aging* 2018;13:1513–24.
17. Jones SE, Maddocks M, Kon SSC, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2015;70(3):213–8.
18. Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing* 2015;44:148–52.

19. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and Ageing* 2006;35(5):526-9.
20. Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K. Validity of total Kihon Checklist Score for predicting the incidence of 3-year dependency and mortality in a community-dwelling older population. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18(6):552.
21. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11(5):344-55.
22. Collins PF, Yang IA, Chang YC, Vaughan A. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis* 2019;11(17):2230-7.
23. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22(3):859-71.
24. Liu S, Yang A, Yu Y, Xu B, Yu G, Wang H. Exercise prescription training in chronic obstructive pulmonary disease: benefits and mechanisms. *COPD* 2025;20:1071-82.
25. Neo HY, Yap CW, Teo LM, et al. Palliative Rehabilitation Improves Health Care Utilization and Function in Frail Older Adults with Chronic Lung Diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22(12):2478-85.
26. Ora J, Prendi E, Attinà ML, Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P. Efficacy of respiratory tele-rehabilitation in COPD patients: systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022; 92(4).
27. Chen X, Guo Y, Zhang T, Lin J, Ding X. Effects of cognitive behavioral therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2024;21(3):288-306.
28. 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;22(5):399-406.

## **LİTERATÜR ÖZETİ**

### **KOAH'lı Hastalarda Oral Kortikosteroidin On İki Aya Dağılmış Kümülatif Dozu**

**Çeviren: Prof. Dr. Arzu Mirici**

Çanakkale On sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Burge AT, Cox NS, Dal Corso S, Jones AW, Faqih FM, Holland AE. Cumulative Dispensing of Oral Corticosteroids Over 12 Months in People with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025 Jan 20;20:149-158. doi: 10.2147/COPD.S491654. PMID: 39867992; PMCID: PMC11758861.

KOAH, 45 yaş üstü Avustralya'luların %8'ini, Yeni Zelanda'luların %14'ünü etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Alevlenmelerin sağlığa bağlı yaşam kalitesini azalttığı, hastalığın ilerlemesine neden olduğu, hastaneye yatış ve ölüm riskini artırdığı için önlenmesi önemlidir. Güncel önerilere göre, alevlenme sırasında oral steroidler genellikle prednisolon eşdeğeri günlük 30-50 mg dozunda, 5-14 gün süreyle kullanılması önerilmektedir. Oral kortikosteroid (OKS) tedavisinin osteoporoz, diyabet, katarakt, kilo alımı, kalp yetmezliği, tromboemboli, fraktür, sepsis gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Astımda toplam OKS dozu 1000 mg'ı aştığında yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir. KOAH'ta uzun süreli steroid tedavisinin uygun olmadığı açıktır. Ancak yan etkileri bilinmesine rağmen kısa süreli aralıklı kullanım daha az dikkat edilen bir konudur. Son çalışmalar toplam dozun 1000 mg'ı aştığında yan etkiler ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada toplam dozu aşan KOAH hastalarının oranının ve steroid kullanımının zaman, doz, dağılım durumu ve sebep olduğu komorbiditelerin araştırılması amaçlandı.

#### **Yöntem**

Bu çalışmada 12 ay süreyle OKS kullanım verileri 2 ayrı randomize kontrollü çalışmadan elde edildi. Bu çalışmalar uzaktan ve merkez bazlı pulmoner rehabilitasyon çalışmalarını karşılaştırmayı amaçlıyordu. Tüm ölçümler başlangıçta, 8 haftalık program sonucunda ve 12 aylık periyodun bitiminde tekrarlandı. 12 aylık süre boyunca hastaların solunumla ilişkili tüm hastane başvuruları ve ilaç kullanımları incelendi. Bunun için PBS (Pharmaceutical Benefits System) verileri kullanıldı. Bu sistem; sadece OKS değil, tüm KOAH ilaçlarının ne zaman reçete edildiğini gösteren bir sistem olduğu için yıl içinde OKS dozunun miktar ve dağılımını göstermesi açısından uygun bir veri toplama aracı olarak tanımlanıyor.

Buna göre OKS kullanımı; “kullanım yok”, “sık olmayan” (1000 mg’dan az) ve “sık kullanım” (1000 mg’dan fazla) şeklinde gruplandırıldı. Steroid dozunun yıl içinde dağılımı; tek bir steroid kullanımı varsa “dağılım yok”, steroid kullanım dönemleri arasında 90 günden fazla zaman varsa “sık olmayan dağılım”, 90 günden az, yani daha sık periyotlarda kullanım varsa “sık dağılım” olarak kabul edildi.

## **Sonuçlar**

İki çalışmadaki toplam 338 kişiden 232’si (126 kadın) analize dâhil edildi. On iki ay boyunca yazılan toplam 405 reçetenin analizinde olguların %50’si herhangi bir OKS almamış, %22’si düşük doz, %26’sı ise yüksek doz steroid almıştı. Yüksek doz steroid kullanan hastalar steroid almayan ve düşük doz alan gruplara göre daha çok hastane başvurusu olan, daha fazla LABA+LAMA ve İKS kullanan hastalardı. Yüksek dozda steroid alan 62 olgunun %50’si toplamda 2500 mg’dan fazla steroid almıştı. Bu olguların %11’i ilk ayda 1000 mg’dan fazla, %63’ü ilk 6 ayda 1000 mg’dan fazla steroid kullanmıştı. Toplamda yüksek dozda OKS kullanan olguların daha fazla hastaneye başvurduğu ve başlangıç dispne derecelerinin daha yüksek olduğu görüldü. Pulmoner rehabilitasyonu tamamlayan hastaların %45’i OKS kullanmamışken, bu oran programı tamamlayamayanlarda %61’di. Yıllık toplam dozu yüksek olan olgularda komorbiditeler; %40 osteoporoz, %36 Tip 2 DM ve %27 kardiyovasküler hastalık idi. Birden fazla steroid kullanan olguların çoğu 90 gün içinde tekrar steroid kullanmak zorunda kalmıştı ve bu oran uygun dozda LABA+LAMA ve İKS kullananların oranına benzerdi.

## **Tartışma**

Pulmoner rehabilitasyon alan her dört KOAH’lı hastadan biri OKS dağılımı açısından potansiyel olarak tehlike altındaydı. Bu katılımcıların yarısı 1000 mg’lık kümülatif doza ilk ayda ulaşmıştı. Tahmin edilebileceği gibi, yüksek kümülatif dozda steroid alan hastaların önemli bir bölümü 12 aylık süre içinde hastane başvurusu yapmıştı. İlaç verilerine ulaşılan sistem daha çok poliklinik verilerini içerdiğinden, bu hastaların kümülatif dozu muhtemelen daha da yüksekti.

Birden fazla OKS alan hastaların çoğu 90 gün içinde tekrar steroid almıştı. Hem yüksek doz alan hem de sık steroid kullanan hastalar uygun tedavi alanlar arasında yüksek bir orana sahipti.

Hastalara verilen yazılı eylem planlarında, semptomlarını takip etmeleri ve semptomları arttığında kurtarıcı olarak steroid kullanmaları önerilir. Ancak yüksek doz steroid kullanımında bunun ne kadar etkili olduğu açık değildir. Bu bulgulara göre, katılımcıların %48’i yıl içinde dağılmış şekilde steroid alıyordu ve bu oran daha önce yapılmış çalışmalara göre daha yüksekti.

Son Medicare çalışmasına göre yeni tanılı KOAH'ta tanıyı takip eden 48 ay içinde OKS kullanımını %36'ya varıyordu. KOAH ataklarında OKS kullanım dönemleri, %38 oranında önerilen 5-7 günden daha uzun sürüyordu ve %90 oranında bu süre 19 günü buluyordu. Klinik kılavuzlarda hem steroid etkinliği konusunda kanıtların zayıflığı hem de yan etki konusundaki uyarılara rağmen, steroid önerilenden daha yüksek dozda ve daha uzun süre kullanılıyordu.

Uluslararası kılavuzlar KOAH alevlenmelerinde steroid kullanımını birkaç küçük klinik çalışmaya dayandırmaktadır. Bu çalışmalar alevlenme nedeniyle hastaneye başvuran ve genellikle acil servisten taburcu edilerek tedavilerini evlerinde sürdüren olgularla ilgilidir. Sonuçlar 10-90 gün arasında bildirildi ve meta-analiz sonuçları FEV1'de 160 ml'lik bir artış ile hastane başvurusunda azalma eğilimi olarak rapor edildi. Ambulatuvar tedavi sırasında yapılan bir başka çalışmada steroid kullanımının plasebodan daha etkili olmadığı düşünüldü. Yan etki konusunda ise tekrarlayan kullanımlar, hatta kısa kullanım bile, kritik öneme sahip bulundu.

Bir KOAH hastası, alevlenme sırasında kılavuzların önerdiği dozda (5 gün, günde 40 mg) steroid alırsa, kümülatif doza ulaşması ancak beşinci alevlenmede gerçekleşecektir. İzin verilen en yüksek dozda steroid alırsa (14 gün, günde 50 mg) kritik kümülatif değere ikinci alevlenmede ulaşabilir. Alevlenme sayısı kişiden kişiye değişse de, erken tanı alan KOAH hastalarında steroid kümülatif doz aşımı erken yaşanabilir. Astımda aralıklı steroid kullanımı ile ilgili çalışmalar, hemen hemen tüm yan etkilerle ilişkili kümülatif dozun 500 mg kadar düşük bir dozda olduğunu göstermektedir. Yaş ile artan hastalık şiddeti ve komorbidite düşünüldüğünde, benzer bir durum KOAH için geçerli olabilir. Bu çalışmanın sonuçları, KOAH'lı hastaların önemli bir kısmında steroide bağlı yan etki riskinin olduğunu göstermektedir. Riski minimize etmenin en akılcı yolu alevlenmelerin önlenmesidir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. PBS veri sistemi sadece reçeteyi gösterdiği, ancak kullanımını göstermediği için hatalı olabilir. Hastaların optimum bronkodilatör tedavisi konusunda bir tanımlama yapılmamıştır. Bu çalışma iki farklı pulmoner rehabilitasyon çalışmasına katılan hastaları kapsadığı için KOAH'lı hastaları temsil eden geniş bir örnek olmayabilir.

Sonuç olarak, pulmoner rehabilitasyon alan KOAH hastalarının dörtte biri potansiyel olarak tehlikeli sayılabilecek kümülatif dozda steroid alıyordu. Bu oranın gerçek büyüklüğünü ve bu durumun önemini ortaya koyacak çalışmalar devam etmelidir.

**Çevirmenin notu:** Bu çalışma pulmoner rehabilitasyon çalışması yapılan KOAH'lı hastalarda yapılmış iki ayrı çalışmanın verilerini 12 aylık steroid kullanımı açısından değerlendiren bir analizdir. Çalışma kapsamına giren olguların dörtte birinin yüksek dozda (toplam doz >1000 mg) steroid aldığını, bu olguların daha çok ağır olgular olduğunu, daha çok hastaneye başvurduğunu ve daha yüksek oranda komorbiditeye sahip olduğunu saptamışlar. Yazarlar uluslararası kılavuzların önerdiği dozların çok üstüne çıkan bu dozların, hem etkinlik konusunda yeterli güçlü kanıtın olmaması hem de yan etki riskinin artması açısından tekrar değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekiyorlar. Kılavuzların önerdiği dozda steroid kullanılması halinde hastanın kümülatif doza beşinci atakta ve belki birkaç yıl içinde ulaşması söz konusu iken, maksimum kullanımda hastanın kritik 1000 mg dozuna ikinci atakta ve belki de bir yıl içinde ulaşabileceğini hatırlatıyorlar. Yazarların da hatırlattığı gibi, bu konuda en önemli yaklaşım alevlenmelerin önlenmesi ve azaltılması konusundaki stratejilere önem vermek ve gerekirse yeni ilaçların gündeme gelmesini sağlamak olacaktır.

## **LİTERATÜR ÖZETİ**

### **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Pseudomonas Aeruginosa Kolonizasyonunun Klinik Sonuçları**

**Çeviren: Dr. Ayshan Mammadova**

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Kwok WC, Tam TCC, Chau CH, Lam FM, Ho JCM. Clinical Implications of *Pseudomonas Aeruginosa* Colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2025;12(2):137-145.

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), kistik fibrozis ve bronşektazi gibi kronik solunum yolu hastalıklarında önemli prognostik değere sahip, biyofilm oluşturma yeteneği sayesinde hava yollarında kolonize olabilen gram-negatif bir bakteridir. *P. aeruginosa*, KOAH tanılı hastaların yaklaşık %15'inde izole edilmekte olup, özellikle ileri GOLD evresindeki hastalarda, sık alevlenme öyküsü olanlarda ve eşlik eden bronşektazisi bulunan bireylerde daha sık görülmektedir. Bu bakterinin izolasyonu; daha sık alevlenmeler, daha ağır hava akımı kısıtlılığı ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, bronşektazisi olmayan KOAH hastalarında *P. aeruginosa* kolonizasyonunun klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Bu prospektif çalışma 2021 yılında başlatılmış olup, Hong Kong West Cluster'da yer alan üçüncü basamak solunum merkezleri olan Queen Mary Hospital ve Grantham Hospital'da izlenen KOAH hastalarında yürütüldü. Çalışmaya,  $\geq 40$  yaşında, en az 10 paket-yıl sigara öyküsü olan, GOLD kriterlerine göre spirometri ile KOAH tanısı doğrulanmış ve klinik olarak stabil dönemde izlenen hastalar dahil edilirken astım, bronşektazi ve interstisyel akciğer hastalığı olan bireyler dışlandı. *P. aeruginosa* kolonizasyonu; klinik enfeksiyon bulgusu olmaksızın, stabil dönemde alınan, tekrarlayan  $\geq 3$  balgam ve/veya bronkoalveolar lavaj örneklerinde bakterinin saptanması olarak tanımlandı. Hastalar Aralık 2023'e kadar düzenli aralıklarla izlendi. Birincil sonlanım noktası orta-ağır KOAH alevlenmesinin gelişimidir; ikincil sonlanım noktaları ağır alevlenmeler, mekanik ventilasyon gereksinimi, yıllık alevlenme sıklığı, pnömoni ve ekstrapulmoner komplikasyonlar ile genel sağ kalımı içermektedir.

## Bulgular

Bu çalışmada, 327 KOAH hastası incelendi ve %10,1'inde *P. aeruginosa* kolonizasyonu saptandı. Kolonize hastalar ile kolonize olmayanlar arasında demografik ve temel klinik özellikler benzer bulundu. Ancak kolonize hastalarda önceki yıl içinde alevlenme sayısı daha yüksekti. Takip süresince orta ve şiddetli akut alevlenmeler kolonize grupta anlamlı olarak daha sık görüldü (aOR: 3.15, p=0.042). Şiddetli alevlenmelerin oranı da kolonize hastalarda artış gösterdi (aOR: 2.59, p=0.048). Pnömoni gelişme riski, kolonize grupta anlamlı şekilde yüksek bulundu (aOR: 4.19, p=0.011). Mekanik ventilasyon gerektiren şiddetli alevlenmeler ile mortalite oranları iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Bu veriler, *P. aeruginosa* kolonizasyonunun KOAH hastalarında klinik olarak daha ağır seyirli alevlenmeler ve pnömoni ile ilişkili olduğunu gösterdi. Ortalama takip süresi  $1.94 \pm 0.48$  yıl olarak belirlendi ve çalışma bulguları bu sürede elde edilen klinik verileri yansıttı.

## Tartışma

Bu çalışmada, KOAH hastalarında *P. aeruginosa* kolonizasyonunun klinik etkileri incelendi ve kolonize hastalarda orta ve şiddetli alevlenmeler ile pnömoni riskinin belirgin şekilde arttığı gösterildi. Mekanik ventilasyon gerektiren alevlenmeler ve mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışma, kolonizasyonun hava yollarında kronik inflamasyonu sürdüren ve alevlenmeleri tetikleyen bir faktör olarak rol oynayabileceğini ortaya koydu. Özellikle kolonize hastaların önceki yıl içindeki alevlenme sayısının daha yüksek olması, kolonizasyonun sürekliliğinin klinik seyre etkisi açısından önemini göstermektedir.

Diğer kronik solunum hastalıklarında ve KOAH ile ilgili çalışmalarda da benzer bulgular rapor edilmiştir. *P. aeruginosa* kolonizasyonunun bronşektazide inflamasyonu artırdığı, akciğer fonksiyonunu bozduğu, alevlenmeleri artırdığı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği görülmüştür. Bu bakterinin biyofilm oluşturabilme ve antibiyotiklere dirençli olma özellikleri, kronik kolonizasyonun ve inflamasyonun devamını sağlayarak, KOAH hastalarında da benzer şekilde klinik risk yaratabilir. Kolonizasyonun hava yollarındaki etkileri, alevlenme döngüsünün tetiklenmesine ve gelecekteki komplikasyonların artmasına yol açabilir.

Çalışmada, inhaler kortikosteroid kullanımı ile kolonizasyon arasındaki ilişki incelenmedi. Literatürde ise yüksek doz kortikosteroid kullanımının kolonizasyon riskini artırabileceği belirtilmektedir. Bu durum, kolonize KOAH hastalarında ilaç yönetimi ve risk değerlendirmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, KOAH hastalarında kolonizasyonun uzun dönem etkileri ve bronşektazi gelişimi ile ilişkisi halen net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle ilerleyen çalışmalarda bu konu araştırılmalıdır.

Çalışmanın sınırlılıkları arasında, yalnızca iki merkezde izlenen hastaların dâhil edilmesi ve hafif KOAH hastalarının dâhil edilmemesi bulunmaktadır. Bu durum, bulguların özellikle orta ve ileri evre KOAH hastaları için geçerli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tüm hastalara yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografisi (YRBT) çekilmemiştir. Bu durum, dışlanan bronşektazi vakalarının sayısını hafifçe azaltmış olabilir.

Sonuç olarak, KOAH hastalarında *P. aeruginosa* kolonizasyonu orta ve şiddetli alevlenmeler ile pnömoni riskini artıran önemli bir belirleyici olarak öne çıkmaktadır. Hem bu çalışmadan elde edilen bulgular hem de literatürdeki mevcut bilgiler, kolonizasyonun KOAH seyrinde klinik önemi olduğunu ve izlem ile tedavi planlarının buna göre şekillendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Gelecekte, kolonize KOAH hastalarında uzun dönem sonuçların ve bronşektazi gelişiminin değerlendirildiği daha geniş ve prospektif çalışmaların yapılması önem taşımaktadır.

**Çevirmenin Notu:** Bu çalışmanın yöntemi ve hasta seçimi, bronşektazisi olmayan KOAH popülasyonunda *P. aeruginosa* kolonizasyonunun etkilerini anlamak için sağlam bir temel sunmaktadır. Bununla birlikte, tüm hastaların YRBT ile değerlendirilmemiş olması, subklinik bronşektazi olasılığını tamamen dışlamamaktadır; bu nedenle, kolonizasyonun klinik etkilerini daha kesin değerlendirmek için daha kapsamlı radyolojik incelemeler ve daha büyük örneklemli çalışmalar gereklidir. Özellikle tekrarlayan alevlenmeleri olan KOAH hastalarında, *P. aeruginosa* gibi bakteriyel kolonizasyonların rolü dikkate alınmalı ve tedavi planları buna göre optimize edilmelidir. Bu yaklaşım, alevlenme riskini azaltmak ve klinik yönetimi iyileştirmek açısından önem taşımaktadır.

## **LİTERATÜR ÖZETİ**

### **Olgu Yönetiminin Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Yaşlı Hastalar Üzerindeki Etkisi**

**Çeviren: Uzm. Dr. Ezgi Erdem Türe**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

Li N, Wang W, Lv Y, Li C, Mu X. The Impact of Case Management on Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025 May 8;20:1407-1417. doi: 10.2147/COPD.S517564.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) küresel prevalansı yüksek bir hastalıktır ve yaşlanmayla birlikte sıklığı artmaktadır. Yaş hastalığın ilerlemesine katkıda bulunurken, azalan fizyolojik kapasite ve düşük tedavi uyumu yönetimi zorlaştırmakta ve maliyetleri artırmaktadır. Olgu yönetimi, bireyselleştirilmiş, hasta merkezli ve sürekli desteği esas alan bir bakım modelidir. Bu çalışmada, olgu yönetimi modeli yaşlı KOA hastalarına uygulandı. Uygulama öncesi ve sonrası solunum fonksiyonları, yaşam kalitesi ve ilaç uyumu karşılaştırılarak etkinliği değerlendirildi. Amaç, yaşlı KOA hastalarında olgu yönetiminin klinik değerini ve potansiyel yararlarını ortaya koymaktır.

Bu çalışmaya, Ocak 2020–Kasım 2023 tarihleri arasında Pekin Tsinghua Changgung Hastanesi'ne yatırılan, 60 yaş ve üzeri, 199 KOA hastası dâhil edildi. Ciddi kalp, karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgu yönetim ekibi olgu yöneticileri (pulmoner bakımla ilgili en az 10 yıl deneyimli hemşireler), göğüs hastalıkları uzmanları, terapistler, teknisyenler ve başhemşirelerden oluşmaktadır. Olgu yöneticileri hasta verilerini toplamak, yaşam kalitesi ve dispne düzeyini değerlendirmek, inhaler kullanımını öğretmek, hastalık eğitimi vermek, bireyselleştirilmiş yönetim planı oluşturmak ve sağlık hizmetlerini koordine etmekle sorumludur. Hastalar, haftalık çevrim içi toplantılar aracılığıyla semptom tanıma, inhaler teknikleri, pulmoner rehabilitasyon ve alevlenmelerde başa çıkma stratejileri vb. konularda yaklaşık bir saatlik eğitimlere katılmaya teşvik edildiler.

İnhalasyon tedavilerine uyum, semptom kontrolü ve nefes darlığının giderilmesi, görüşmeler, telefon görüşmeleri, WeChat ve çevrimiçi toplantılar aracılığıyla 1, 3, 6 ve 12 aylık dönemlerde değerlendirildi. Hastalar olgu yönetimine kaydoldukları zaman (T0), 1 ay (T1), 3 ay (T2), 6 ay (T3) ve 1 yıl (T4) sonraki olgu yönetimi süreleri olarak not edildi. Hastaların temel verileri T0'da toplandı. Solunum fonksiyon testleri olgu yönetimi öncesi (T0) ve 12. ayda (T4) yapıldı. CAT ve mMRC skorları T0'dan T4'e kadar kaydedildi. İnhaler tedavi uyumu (TAI) anketi ile T1'den T4'e kadar değerlendirildi.

## **Bulgular**

Hastaların %48,2'si 60–70 yaş, %43,2'si ise 70–80 yaş aralığında. Hastaların çoğunluğu erkek (%67,8) olup, %33,2'si lisans veya üzeri eğitim düzeyine sahipti. Hastaların %82,9'unda hastalık süresi 5 yıldan kısadır. Olgu yönetimi öncesi ve sonrası karşılaştırmada, yaşlı KOAH hastalarının akciğer fonksiyon parametrelerinde [FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%, MMEF 75/25 [L/s] ve MMEF75/25 (%)] olgu yönetimi sonrası anlamlı düzeyde iyileşme görüldü (tüm parametreler için p < 0,001).

Başlangıçta (T0) ortalama CAT skoru 17,96±6,57 iken, olgu yönetimi sonrasında T1'de 11,80±6,50'ye düştüğü ve T2'de (10,73±6,66), T3'te (10,10±6,48) ve T4'te (8,93±6,50) azalmaya devam ettiği saptandı. Tekrarlı ölçümler ANOVA analizinde, CAT skorlarının zaman içinde anlamlı düzeyde değiştiğini gösterdi (F=240,87; p<0,001).

Başlangıçta (T0) ortalama mMRC skoru 2,35±0,66 idi. Olgu yönetimiyle birlikte skorun T1'de 1,33±0,96'ya düştüğü; T2'de (1,27±0,97) ve T3'te (1,29±0,98) stabil seyrettiği, T4'te ise 1,14±0,92'ye gerilediği izlendi. Tekrarlı ölçümler ANOVA analizinde, mMRC skorlarının zaman içinde anlamlı düzeyde değiştiğini gösterdi (F=109,77; p<0,001).

Bir yıllık olgu yönetimi sonunda, yaşlı KOAH hastalarının %77,9'unun inhaler tedaviye uyum sağladığı belirlendi. Tekrarlı ölçümler ANOVA analizinde, izlem süresince inhaler ilaç uyum puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (F=1,656; p=0,179).

Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve hastalık süresine göre gruplandırılan hastalarda CAT, mMRC ve TAI skorları için tekrarlı ölçümler ANOVA analizinde, zaman etkisinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Bonferroni düzeltmesi sonrası analizde, ≥80 yaş grubunun mMRC skorunun diğer iki yaş grubundan anlamlı düzeyde farklı olduğu (p=0,007; p=0,025) ve hastalık süresi <5 yıl olanların mMRC skorunun, 5-10 yıl olanlardan farklı olduğu (p=0,030) saptandı. Diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

## **Tartışma**

Bu çalışma, olgu yönetimi uygulaması sonrasında yaşlı KOAH hastalarında solunum fonksiyonları, yaşam kalitesi ve dispne düzeyinde anlamlı iyileşme sağlandığını gösterdi. Uygulanan olgu yönetimi modeli, her hastanın kendi özel durumuna ve bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanmış bir tedavi planına erişebilmesini sağlamak için kişiselleştirilmiş sağlık yönetimini vurgulamaktadır. Songli ve ark., multidisipliner iş birliğine dayalı hemşirelik stratejisinin, akciğer kanseri nedeniyle opere edilen yaşlı hastalarda kısa sürede akciğer fonksiyonlarını, ruh halini ve yaşam kalitesini anlamlı biçimde iyileştirdiğini bildirdiler. Benzer şekilde Choi ve ark., kişiselleştirilmiş eğitim programlarının tedaviye uyum sorunu yaşayan Koreli erişkin astım hastalarında akciğer fonksiyonu, semptom kontrolü, hastalık bilgisi ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde belirgin iyileşme sağladığını gösterdiler.

Langer ve ark., sekiz haftalık kısmen denetimli ev temelli kas eğitiminin hastalarda dispneyi azalttığını ve egzersiz kapasitesini anlamlı düzeyde artırdığını gösterdiler. Benzer şekilde, Hasanpour ve ark. inspiratuvar solunum, büyük dudak solunumu ve etkili öksürme egzersizlerini içeren müdahalenin FEV<sub>1</sub>/FVC oranında anlamlı iyileşme sağladığını bildirdiler.

Çalışmamızda, yaşlı KOAH hastalarının %77,9'unun bir yıl boyunca inhaler tedaviye uyum gösterdiği belirlenmiş olup, bu oran literatüre kıyasla yüksektir. Önceki çalışmalar, hastaların hem uyumsuzluk hem de inhaler kullanım hataları yaptığını göstermektedir. Bu nedenle, olgu yönetimi kapsamında sınırlı inhalasyon becerisine sahip hastalara, Jansen'in çalışmasına benzer şekilde, doğru teknik kazanmalarını ve günlük yaşamda etkin kullanım sağlamalarını desteklemek amacıyla inhaler eğitim cihazları sağlandı. Bir yıllık izlemde inhaler ilaç uyum puanlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamış olsa da, TAI'ye göre ≥45 puan iyi uyumu göstermektedir. Çalışmamızda T1-T4 dönemlerinde ortalama TAI puanının 45'in üzerinde ve stabil seyretmesi, sürdürülebilir iyi uyuma işaret etmektedir.

Ayrıca olgu yönetimi sonrası mMRC skorlarında belirgin iyileşme gözlemlendi. Bu durum, artan tedavi uyumu ve hastaların olgu yöneticisi önerilerine daha aktif katılımıyla ilişkili olabilir. Yaşa bağlı fonksiyonel azalma görülse de, olgu yönetimi sayesinde öznel semptom kontrolünde anlamlı kazanımlar sağlandı. Alt grup analizleri, önerilen olgu yönetimi modelinin farklı yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine sahip yaşlı KOAH hastalarında tutarlı ve anlamlı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Bu bulgu, modelin etkinliğini ve geniş hasta gruplarında uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Çalışmanın limitasyonları, örneklem büyüklüğü sınırlı olup verilerin güncellenebilirliği kısıtlıdır. Uygulanabilirliğini ve sürdürülebilirliğini değerlendirmek için maliyet-fayda analizini içermedi. Farklı sağlık sistemlerinde uygulanabilirlik de potansiyel bir diğer zorluk olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, olgu yönetimi modelinin yaşlı KOAH hastalarında solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini, dispneyi ise anlamlı düzeyde azalttığını gösterdi. Bu bulgular, klinik uygulamada hasta sonuçlarını iyileştirmeye yönelik uygulanabilir bir yönetim yaklaşımı sunmaktadır. Sağlık politikası açısından değerlendirildiğinde, olgu yönetiminin özellikle yaşlı KOAH hastalarında rutin bakıma entegre edilmesi, daha iyi klinik sonuçlar ve sağlık kaynaklarının daha etkin kullanımı ile ilişkili olabilir.

## **LİTERATÜR ÖZETİ**

### **KOAH'da Eozinofilik Alevlenmelerin Klinik Özellikleri ve Sonuçları**

**Çeviren: Uzm. Dr. Hatice Çetindoğan**

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Donnan M, Liu TL, Gvalda M, Chen X, Foo CT, MacDonald MI, Thien F. Clinical Characteristics and Outcomes of Eosinophilic Exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025 Apr 13;20:1061-1070. doi: 10.2147/COPD.S485246.

KOAH alevlenmesi sırasında eozinofillerin biyobelirteç olarak kullanımının değeri henüz yeterince netleşmiş değildir. Non-eozinofilik alevlenmeler ile karşılaştırıldığında, eozinofilik KOAH alevlenmelerinin daha düşük mortalite ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Giderek artan kanıtlar, alevlenme sırasında ölçülen periferik kan eozinofil düzeyinin sistemik kortikosteroid tedavisinden en fazla yarar görmesi muhtemel olguları öngörebileceğini göstermektedir. Bu çalışma, KOAH'ın eozinofilik alevlenmelerinin yaygınlığını ve klinik sonuçlarını daha iyi değerlendirebilmek amacıyla, KOAH alevlenmelerinin klinik özelliklerini ve ilişkili faktörleri tanımlamayı amaçlamaktadır.

Çalışmada KOAH alevlenmesi tanısıyla taburcu edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Birincil taburculuk tanısı KOAH alevlenmesi olan hastalar analize dahil edilerek, KOAH dışı primer solunum hastalığı bulunanlar, alevlenmenin hastaneye yatışın temel nedeni olmadığı olgular, çalışma süresince aynı hastaya ait tekrar yatışlar ve hastaneye başvuru öncesinde sistemik kortikosteroid kullanmış hastalar çalışma dışı bırakıldı. KOAH alevlenmeleri, hastaneye başvuru sırasında kortikosteroid tedavisi başlanmadan önce alınan ilk kan örneğindeki periferik kan eozinofil düzeyine göre sınıflandırıldı. Buna göre, toplam lökosit sayısının %2 veya üzerinde eozinofil içeren olgular yüksek eozinofilli (YE, eozinofilik alevlenme), %2'nin altında olanlar ise düşük eozinofilli (DE) alevlenme olarak değerlendirildi. Enfektif alevlenme ise solunum yolu viral PCR testinin pozitif olması, başvuru anında akciğer grafisinde konsolidasyon saptanması veya C-reaktif protein (CRP) düzeyinin  $\geq 20$  mg/L olması kriterlerinden herhangi birinin varlığı ile tanımlandı.

## **Bulgular**

Toplam 895 hastane başvurusu saptanarak, bunların 406'sı nihai analize dahil edildi. Ortalama yaş 76,6 yıl olup %56,7'si erkekti. Eozinofilik alevlenmeler tüm başvuruların yaklaşık %30'uydu. Eozinofilik alevlenmesi olan hastaların daha genç yaşta olduğu ve daha az komorbiditeye sahip olduğu görülürken, aktif sigara içme oranı iki grup arasında benzerdi. Hastaların yaklaşık %41'inde son 12 ay içinde yapılmış solunum fonksiyon testi mevcuttu. Eozinofilik alevlenmesi olan hastalarda daha ileri derecede hava yolu obstrüksiyonu (GOLD 3 ve 4) daha sık görülmesine rağmen, ortalama FEV<sub>1</sub> yüzdesi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Eozinofilik alevlenmesi olan hastaların hastaneye yatış öncesinde İKS kullanımı daha düşük bulunurken, evde oksijen tedavisi kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktu.

Eozinofilik alevlenmesi olan hastalarda kan eozinofil düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, toplam lökosit sayısı, nötrofil düzeyi ve CRP değerleri daha düşük bulundu. Başvuru sırasında arteriyel veya venöz kan gazı parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Eozinofilik alevlenmelerin enfeksiyonla ilişkili olma olasılığı daha düşük olup bu hastalarda antibiyotik kullanımı da daha az sıklıktaydı. Her iki grupta hastaların büyük çoğunluğuna sistemik kortikosteroid tedavisi uygulandığı ve oral ya da intravenöz steroid kullanımı açısından gruplar arasında fark olmadığı izlendi. Eozinofilik alevlenmesi olan hastalarda oksijen tedavisi gereksinimi daha düşük bulunurken, yoğun bakım yatışı ve ventilatuvar destek gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte, bu hastalarda hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu görüldü. Regresyon analizinde eozinofil düzeyinin hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu görülmüş olsa da, çok değişkenli analizde yalnızca yaş ve hastane sırasında oksijen tedavisi gereksinimi kalış süresi ile bağımsız olarak ilişkili faktörler olarak saptandı.

## **Tartışma**

Eozinofilik KOAH alevlenmelerinin non-eozinofilik alevlenmelere kıyasla farklı bir klinik fenotipi temsil ettiği görülmektedir. Bu hastalar genellikle daha genç yaşta, daha az komorbiditeye sahip olup alevlenmeleri daha düşük oranda enfeksiyonla ilişkili, oksijen gereksinimi daha az ve hastanede kalış süreleri daha kısadır. Literatürde eozinofilik alevlenmelerin daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, bu çalışmada hastane içi ve 12 aylık mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Düşük eozinofil grubunda mortalite oranı daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olup, bunun düşük genel mortalite oranı (%2,4) ve sınırlı örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Eozinofilik alevlenmelerde daha kısa hastanede kalış süresi, bu fenotipin kortikosteroid tedavisine daha iyi yanıt vermesi ile ilişkili olabileceği gibi, daha genç ve daha az komorbid hasta grubunu yansıtmasıyla da açıklanabilir.

Önceki çalışmalar, KOAH alevlenmelerinde (AECOPD) sistemik kortikosteroid tedavisinin yönlendirilmesinde eozinofil sayısının kullanılabileceğini ortaya koymuş olmakla birlikte, bu yaklaşım henüz rutin klinik pratiğe tam olarak yansımamıştır. Toplum temelli yürütülen çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, eozinofilik alevlenmelerde oral kortikosteroidlerin belirgin yarar sağladığı (tedavi başarısızlığı %11'e karşı %66), buna karşın non-eozinofilik alevlenmelerde anlamlı bir fayda göstermediği bildirilmiştir. Benzer şekilde, hastanede yatan AECOPD olgularında yalnızca periferik eozinofil sayısının >300 hücre/ $\mu$ L olduğu günlerde kortikosteroid verilmesinin standart tedaviye göre daha az steroid maruziyeti sağladığı ve kısa dönem sonuçlar açısından non-inferior olduğu gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşımda 30 gün içinde yeniden alevlenme ile yatış açısından artış eğilimi dikkat çekmiştir. Daha yakın tarihli toplum temelli bir çalışmada da eozinofil rehberli tedavinin tedavi başarısızlığı ve yaşam kalitesi açısından standart yaklaşıma benzer sonuçlar verdiği raporlanmıştır.

Eozinofilik alevlenmelerin non-eozinofilik alevlenmelere kıyasla daha az sıklıkla enfeksiyonla ilişkili olduğu ve eozinofil sayısı ile CRP gibi inflamatuvar belirteçler arasında ters bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca solunum yolu patojenlerinin izolasyonu ile serum eozinofil düzeyleri arasında da benzer şekilde negatif bir ilişki tanımlanmıştır. Bununla birlikte, alevlenme sırasında eozinopeni varlığı daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir. KOAH heterojen bir hastalık olmasına rağmen, alevlenme yönetimi halen büyük ölçüde standart ve genelleştirilmiş bir yaklaşım içermektedir. Güncel tedavi, sistemik kortikosteroidler, İKS ve çoğu zaman antibiyotiklerden oluşmakta olup, farklı alevlenme fenotiplerinin tanımlanmış olmasına rağmen bunun klinik yönetime yansımaları sınırlı kalmıştır. Bu nedenle hem hastalığın hem de alevlenmenin fenotipik özelliklerinin daha iyi anlaşılması, tedavinin bireyselleştirilmesi ve olası yan etkilerin azaltılması açısından önem taşımaktadır. Periferik eozinofili, tanımı ve bireyler arası değişkenliği ile ilgili bazı sınırlılıklara sahip olmakla birlikte, kolay ulaşılabilir ve pratik bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır.

Buna rağmen, eozinofil düzeyi halen KOAH alevlenmelerinin rutin değerlendirmesinde yer almamaktadır. Eozinofilik inflamasyonu hedefleyen mepolizumab, benralizumab ve dupilumab gibi monoklonal antikor tedavileri ile alevlenme sıklığında değişken sonuçlar elde edilmiş olup, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın tek merkezli ve retrospektif tasarımı başlıca sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Eozinofilik sınıflandırma tek bir başvuru anındaki kan örneğine dayanmakta olup, eozinofil düzeylerinin zaman içinde değişkenlik gösterebileceği bilinmektedir. KOAH tanısı elektronik kayıtlar ve kodlamalara dayandırılmış olup tüm hastalarda spirometrik doğrulama bulunmamaktadır. Ancak bu durum gerçek yaşam pratiğini yansıtmaması açısından bulguların genellenebilirliğini desteklemektedir. Ayrıca bazı veri eksiklikleri de mevcuttur.

Sonuç olarak, eozinofilik KOAH alevlenmeleri sık görülmekte ve klinik olarak ayırt edilebilir özellikler sergilemektedir. Başvuru anındaki eozinofil düzeyi, hastanede kalış süresi gibi önemli klinik sonuçların öngörülmesinde ve yakın gelecekte tedavi kararlarının yönlendirilmesinde kullanılabilecek potansiyele sahiptir.

## **LİTERATÜR ÖZETİ**

### **Ayaktan Tedavi Gören KOAH'lı Hastalarda Akciğer Kanseri: 7 Yıllık Kohort Çalışması**

**Çeviren: Dr. Azime Demirel Aydın**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Henriksen MB, Hansen TF, Jensen LH, Brasen CL, Borg M, Hilberg O, Løkke A. Lung cancer among outpatients with COPD: a 7-year cohort study. ERJ Open Research. 2024 Jul 22;10(4):00064-2024. doi: 10.1183/23120541.00064-2024. PMID: PMC11261374

Akciğer kanseri, dünya genelinde kanser ilişkili mortalitenin önde gelen nedenidir ve metastatik evrede prognozu oldukça kötüdür. KOAH ile akciğer kanseri arasında güçlü bir ilişki bulunmakta olup, KOAH varlığının akciğer kanseri gelişme riskini normal akciğer fonksiyonuna sahip bireylere kıyasla yaklaşık 6 kat artırdığı bildirilmektedir. Her iki hastalık da büyük ölçüde sigara kullanımına bağlı olmakla birlikte, KOAH varlığının sigara öyküsünden bağımsız olarak da akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu durumun altında kronik inflamasyon, oksidatif stres, DNA hasarı ve epigenetik değişiklikler gibi ortak patofizyolojik mekanizmalar yer almaktadır. Danimarka'da KOAH hastalarının önemli bir kısmı hastane düzeyinde izlenmekte olup, akciğer kanserinden şüphelenilen hastalar hızlı tanı süreçlerine yönlendirilmektedir. Bu durum, akciğer kanserinin KOAH'lı hastalarda daha erken evrede saptanmasını mümkün kılabileceği gibi, iki hastalığın örtüşen semptomları tanıda gecikmeye de yol açabilmektedir.

Bu çalışma, KOAH'lı olan ayaktan izlenen hastalarda akciğer kanseri sıklığını, evre dağılımını ve akciğer kanseri şüphesi ile tanısal değerlendirmeye yönlendirilme ile ilişkili faktörleri incelemeyi amaçlamaktadır.

Bu retrospektif kohort çalışması, 1 Ocak 2012 - 31 Aralık 2018 tarihleri arasında yürütüldü. Veriler: Danimarka KOAH Kayıt Sistemi, Akciğer Kanseri Kayıt Sistemi ve akciğer kanseri şüphesi ile değerlendirilen hastalara ait bölgesel veritabanından elde edildi. Çalışmada ayaktan izlenen KOAH hastaları "KOAH kohortu", akciğer kanseri şüphesi ile değerlendirilen hastalar "Akciğer kanseri inceleme kohortu" ve her iki gruba dâhil olan hastalar "KOAH + Akciğer kanseri inceleme kohortu" olarak tanımlandı. Çalışma başlangıcından önce akciğer kanseri tanısı almış veya nüks şüphesiyle yönlendirilen hastalar dışlandı.

Değerlendirilen değişkenler arasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, inhaler tedaviler, FEV<sub>1</sub>, MRC dispne skoru ve alevlenme sıklığı yer almaktadır.

## Bulgular

Yedi yıllık çalışma süresi boyunca, 12.351 KOAH hastası izlendi ve 29.477 hasta akciğer kanseri şüphesiyle değerlendirildi. Bu hastalar arasında 2.231 kişinin her iki kohortta yer aldığı belirlenmiş olup, bu grup tüm KOAH hastalarının %18'ini oluşturmaktadır.

Akciğer kanseri incelemesine alınan hastaların 7903'üne akciğer kanseri tanısı konmuş olup, bunların 565'inde eşzamanlı olarak KOAH tanısı da mevcuttur. Bu durum, toplam 12.351 KOAH ayaktan hastası arasında akciğer kanseri insidansının %4,6 olduğunu göstermektedir. Akciğer kanseri şüphesiyle değerlendirilen tüm hastalarda akciğer kanseri insidansı %26,8 olup, KOAH olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (%25,3'e karşı %26,9; p=0,099).

Akciğer kanseri açısından değerlendirilen KOAH hastalarının klinik özellikleri incelendiğinde; daha sık inhaler tedavi kullandıkları, daha yüksek dispne skorlarına sahip oldukları ve daha fazla alevlenme geçirdikleri saptandı. Bu bulgular, daha ağır semptomlara sahip KOAH hastalarının akciğer kanseri açısından daha sık araştırıldığını göstermektedir.

Sigara öyküsü açısından gruplar arasında genel olarak benzer dağılım gözlenmekle birlikte, akciğer kanseri değerlendirmesine yönlendirilen KOAH hastaları arasında aktif sigara içicilerinin oranı daha yüksek bulundu.

KOAH ile birlikte akciğer kanseri tanısı alan hastalar değerlendirildiğinde, kadın cinsiyetin nispeten daha yüksek oranda tespit edildiği ve histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinomun daha sık görüldüğü belirlendi.

Akciğer kanseri evre dağılımı incelendiğinde, KOAH hastalarında erken evre (evre I-II) tanı oranının KOAH olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (%46'ya karşı %26; p<0,001). Bu bulgu, KOAH hastalarında akciğer kanserinin daha erken evrede tanı alma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

## Tartışma

KOAH nedeniyle ayaktan izlenen hastalar ile akciğer kanseri açısından değerlendirilen hastalar arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışma, KOAH hastalarının önemli bir bölümünün akciğer kanseri şüphesiyle ileri değerlendirmeye yönlendirildiğini ve bu hasta grubunda akciğer kanseri görülme sıklığının genel popülasyona kıyasla belirgin derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmada KOAH hastalarının yaklaşık beşte birinin akciğer kanseri şüphesiyle ileri incelemeye yönlendirildiği belirlendi. Bu durum, KOAH hastalarının düzenli olarak izlenmesi ve yeni ortaya çıkan ya da kötüleşen solunumsal semptom ve bulguların klinisyenler tarafından akciğer kanseri açısından dikkatle değerlendirilmesinin bir sonucu olabilir. Öte yandan, KOAH semptomlarının akciğer kanseri semptomları ile örtüşmesi, bazı olgularda tanı gecikmesine de yol açabilecek bir faktördür.

Çalışmada KOAH hastalarında akciğer kanseri prevalansı yaklaşık %5 olarak saptandı. Bu oran genel popülasyona göre belirgin derecede yüksektir. Danimarka genel popülasyonunda 40 yaşın üzerindeki bireylerde yıllık akciğer kanseri riski %0,1-0,3 arasında bildirilmiştir. Bu bulgu, KOAH hastalarının akciğer kanseri açısından yüksek riskli bir grup olduğunu güçlü şekilde desteklemektedir. Elde edilen veriler, mevcut akciğer kanseri tarama programlarının yalnızca sigara öyküsüne dayalı olarak değil, KOAH varlığını da dikkate alacak şekilde genişletilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmanın en dikkat çekici bulgularından birisi KOAH'ı olan akciğer kanseri hastalarında erken evre tanı oranının, KOAH'ı olmayan akciğer kanseri hasta grubundan daha yüksek olmasıdır. Bu sonuç daha önce Kanada'da yapılan geniş ölçekli bir popülasyon çalışmasının bulgularıyla da uyumludur. Bu durum, KOAH hastalarında düzenli klinik izlem ve sık değerlendirme yapılmasının potansiyel bir avantajı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmanın sınırlılıkları; tek bir coğrafi bölgeye ait olması nedeniyle geneli temsil etmede sınırlı olması, kayıt sistemlerine dayalı veri kullanımı nedeniyle eksik veya hatalı veri olasılığı, sigara yükü ve tedavi detaylarının bulunmaması ve KOAH tanısında olası aşırı ya da yetersiz tanı riskidir. Bununla birlikte, geniş örneklem büyüklüğü ve uzun izlem süresi çalışmanın güçlü yönleri arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma KOAH hastalarında akciğer kanseri görülme sıklığının genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ve bu hasta grubunda akciğer kanserinin daha erken evrede tanı aldığını göstermektedir. Daha ağır KOAH semptomları akciğer kanseri açısından değerlendirilme olasılığını artırmaktadır. KOAH hastalarına yönelik hedeflenmiş akciğer kanseri tarama stratejilerinin geliştirilmesi erken tanı ve klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayabilir.