

KOAH BÜLTENİ

TÜSAD KOAH Çalışma Grubu



ISSN:1308-6723

Ağustos - 2026

www.solunum.org.tr

İÇİNDEKİLER

Derleme

- İklim Değişikliği ve KOAH
Prof. Dr. Arzu Mirici
- İnhalasyon Tedavisinin Doğruları
Prof. Dr. Mecit Süerdem
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tedavisinde Biyolojikler
Prof. Dr. Esra Yazar, Dr. Deniz Yıldırım

Literatür Özeti

- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmelerinde Frajilitenin Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Etkisi
Uzm. Dr. Ayşegül Erinç
- Spirometri Sonuçları Normal Olan Kişilerde KOAH'ın Erken Belirteci Olarak Düşük FEV3/FVC: ECOPD Çalışmasından Prospektif Bir Analiz
Dr. Öğr. Üyesi Meltem Yılmaz
- İsveç'te Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Üçlü Tedavi ve Antikolinerjik Monoterapi Reçetelenmesi ile Sosyoekonomik Durum Arasındaki İlişki: Retrospektif Ulusal Kayıt Çalışması
Öğr. Gör. Dr. Didem Doğu Zengin
- Tek İnhaler Üçlü Tedavilerin Artan Kullanımının KOAH Alevlenme Oranları, Ölüm Oranları ve Toplam Maliyetler Üzerindeki Etkisi: PROMETHEUS Fransa
Dr. Öğr. Üyesi Sahinur Aycan Alkan
- Yaşlı KOAH Hastalarında İnhaler Tedaviye Uyumu Etkileyen Engeller ve Kolaylaştırıcı Faktörler: Niteliksel Bir Çalışma
Dr. Ali Kırac

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mecit Süerdem

Doç. Dr. Nevin Taci Hoca

DERLEME

İklim Değişikliği ve KOAH

Prof. Dr. Arzu Mirici

Küresel iklim değişikliği, daha çarpıcı bir ifade ile iklim krizi; başta fosil yakıtların kullanımı olmak üzere insan eliyle gerçekleşen bir dizi eylemin sonucu olarak tüm dünyayı etkilemesi kaçınılmaz olan bir süreçtir. Atmosfere salınan sera gazlarının ve dünyadaki ortalama sıcaklığın artması sonucu, kalıcı iklim değişikliklerinin oluşması olarak tanımlanabilir. Sıcaklık artışlarına bağlı olanlar dışında yağış ve rüzgâr değişiklikleri de iklim krizinin önemli başlıkları olarak karşımıza çıkmaktadır. Küresel iklim krizi doğrudan ve dolaylı etkileriyle insan sağlığını da derinden etkileyecek gibi görünmektedir (1). Bu etkilere maruz kalan her birey aynı derecede etkilenmeyecektir. Özellikle çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalığı olan bireyler en fazla etkilenecek gruptadır (2). Bunları, başta hamile kadınlar olmak üzere tüm kadınların, yoksulların ve göçmenlerin izlemesi öngörülmekte ve bu gruplara karşı ivedilikle önlem alınması gerekmektedir.

Çocuklar, erişkinlerle hemen aynı miktarda yiyecek, içecek ve hava tükettiklerinden, vücut ağırlıklarına göre daha fazla etkilenmektedir. Öte yandan gelişme çağında oldukları için zararlı etkenlere daha duyarlı oldukları bilinmektedir.

Yaşlılar ve kronik hastalığı olanlar ise biyolojik olarak hastalık yapıcı etkenlere daha hassas olmaları nedeniyle risk altındadır. Yaşlı bireylerin çoğunun en az bir kronik hastalığa sahip olduğu hatırlanırsa; bu etkinin önemi daha fazla ortaya çıkacaktır.

Küresel iklim krizinin kadınları, yoksulları ve göçmenleri daha fazla etkileme potansiyeli, yazımız sonunda ele alacağımız önlemler kısmında ülke ve dünya ölçeğinde ele alınması gereken başlıklardır (3).

Küresel iklim krizinin temel unsurları; ortalama sıcaklık artışı, karbondioksit değerlerinin artması ve hava kirliliğinin artması olarak çerçevelenebilir (4). Bunlarla ilişkili başka dolaylı etkiler de ortaya çıkacak ve bütün bu unsurlarla birlikte istenmeyen çevre ve insan sağlığı sorunlarına yol açacaktır. Artan sıcaklıkla birlikte yağmurların azalması, rüzgâr hızında hortum benzeri aşırı hava olaylarına kadar ilerleyen artışlar, bir taraftan kontrolsüz orman yangınları, erozyon, kuraklık ve çölleşme ile kendini gösterirken; diğer yandan beklenmedik yağış artışları ile sellere neden olabilmesi olası görülmektedir. Üstelik bütün bunlara bağlı olarak yeşil alanların kaybı ve biyoçeşitliliğin azalması, plastik

kirliliği, vektör aracılı enfeksiyonlarla tatlı ve tuzlu sulardaki alglerin kontrolsüz çoğalması, iklim krizinin etkilerini daha da belirgin hale getirebilir.

Göçler ve gıda güvenliğinin de, iklim krizinin etki ettiği önemli bir başlıklar olarak ele alınması gereklidir.

İklim krizinin genel sağlık üzerindeki etkilerine bakıldığında; artan karbondioksit miktarı, ortalama sıcaklık artışı ve hava kirliliği temel başlıklar olarak karşımıza çıkar.

Solunum havasında karbondioksit miktarının 1000 ppm gibi düşük bir miktarda ancak devamlı olması özellikle oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca respiratuar asidoz, kemik mineral kaybı, böbrek fonksiyonları ve davranış değişiklikleri üzerinde de etkilidir. Öte yandan doğada yüksek karbondioksit oranlarının insanlar için çok önemli bir antioksidan olan bitki karotenoidlerinin azalmasına yol açtığı da bilinmektedir. Yüksek karbondioksitin fotosentez, polen ve mantar türlerinin çoğalmasında etkili olduğu ve böylece hava yolu hastalıklarının alevlenmesinde risk oluşturabileceği düşünölmektedir (4).

Artan vücut ısısının vazodilatasyona, kalp ve solunum hızının artmasına, kas yıkımına, pıhtılaşma mekanizmalarında bozulmalara ve sonunda oksidatif stres ve inflamasyona yol açacağı yönünde çok sayıda araştırma mevcuttur.

Artan hava kirliliğinin temel unsurları ozon, partiküller, nitrik ve sülfür oksitlerdir (5). Bunların yanı sıra benzen, ksilen ve toluen gibi aromatik bileşikler, likit aerosoller ve aromatik hidrokarbonlar, kadmiyum, krom, kurşun ve civa gibi solunabilen partiküller de genel sağlık üzerinde etkilidir. Partiküller doğrudan solunum sistemi üzerinde etkili olmak suretiyle, hava yolu hastalıklarının oluşmasında ve alevlenmesinde katkıda bulunabilirler. Bununla birlikte ince partiküllerin alveollere ve nihayet dolaşıma ulaşarak sistemik etkilere de yol açması mümkündür (1).

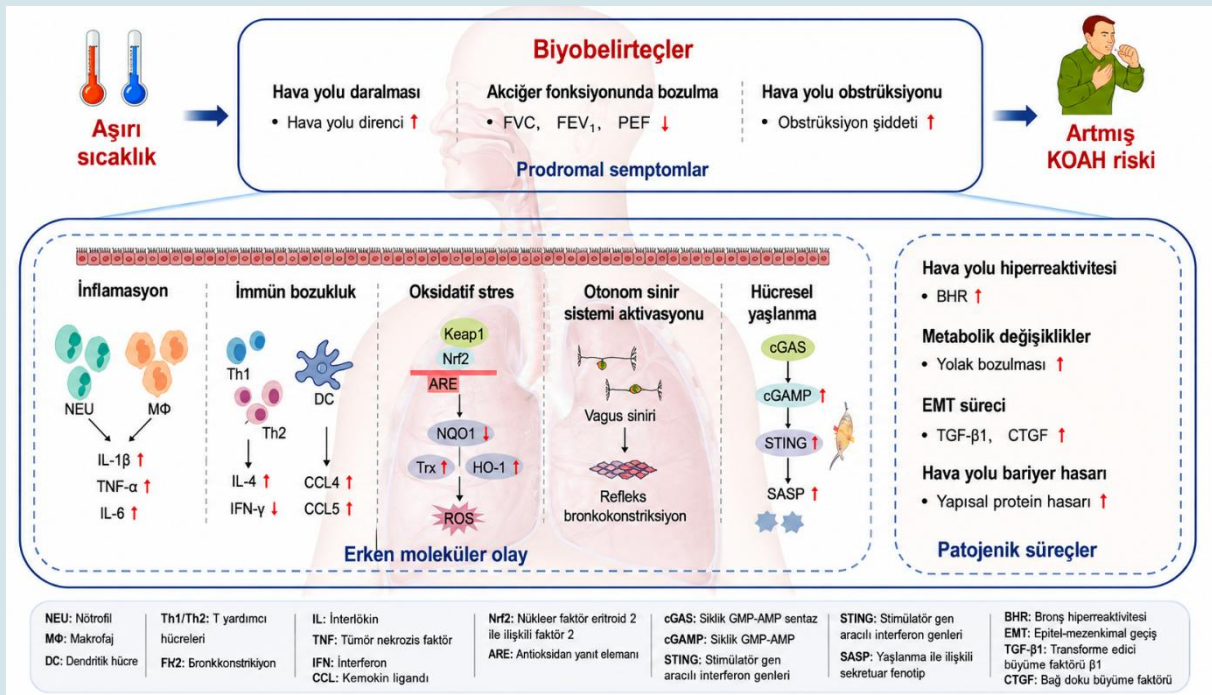
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının (KOAH) gelişiminde iklim krizinin genel olarak ele alınması yeni bir konudur. Sıcaklık ve hava kalitesi konuları da ancak yakın geçmişte konuşılmaya başlanmıştır.

Hava sıcaklığı ile KOAH ilişkisini inceleyen son 20 yılda yapılmış yaklaşık 30 çalışmayı ele alan bir analizde; hava sıcaklığının (aşırı sıcak ya da soğuk) ve hava kirliliğinin, hastane başvurusu, mortalite gibi durumlarla ilişkisi ortaya konmuştur (6). Bu çalışmada ortalama sıcaklık artışlarının solunum semptomlarının artmasına ve solunum fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığı gösterilmiş ve bunların mekanizmaları üzerinde durulmuştur.

KOAH'ın gelişiminde yer alan patogenetik mekanizmalardan hava yolu reaktivitesi artışı, hava yolu bariyerindeki fonksiyon kaybı, özellikle arginin ve glutatyon metabolizmalarındaki bozulmalarla, epitel mezenkim hücre geçişindeki değişiklikler sıcaklık artışı ile ilişkili bulunmuştur (6). Hava yolu aşırı duyarlılığı ve epitel bariyerinin işlevini tam olarak yerine getirememesi nedeniyle artan oksidatif stres eklenince hava yolu inflamasyonu kaçınılmaz hale gelebilir. İnflamasyonda önemli rol oynayan arginin ve glutatyon mekanizmalarında bozulmalar hem aşırı ısı hem de hava kirliliği çalışmalarında gösterilmiştir.

Aşırı ısı ve hava kirliliği, bir başka deyişle iklim krizinin yol açacağı faktörlerle KOAH gelişiminin ilişkisini daha detaylı ele alırsak; KOAH nötrofil, makrofaj ve T lenfositlerin katıldığı persistan bir inflamasyonla seyreder. Yapılan çalışmalar aşırı sıcaklıkların hem inflamatuvar hücrelerin sayısında hem de salgılanan mediatörlerde artışa yol açtığını göstermektedir. Üstelik sıcakla birlikte hava yolu duvarında kalınlaşma, düz kas proliferasyonu, anjiyogenezis, bazal membran kalınlaşmasına yol açarak hava yolu remodellingine ve hava yolu resistansında artışa yol açabileceği anlaşılmaktadır (6).

Patogeneizde son yıllarda üzerinde durulan immün disfonksiyonun, sıcak simülasyonu ile yapılan çalışmalarda arttığı saptanmıştır. T helper1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) arasındaki dengeyi Th2 yönünde artırarak İL-4 ve gama interferon dengesini bozmak suretiyle semptomlara yol açtığı gözlemlenmiştir (6).



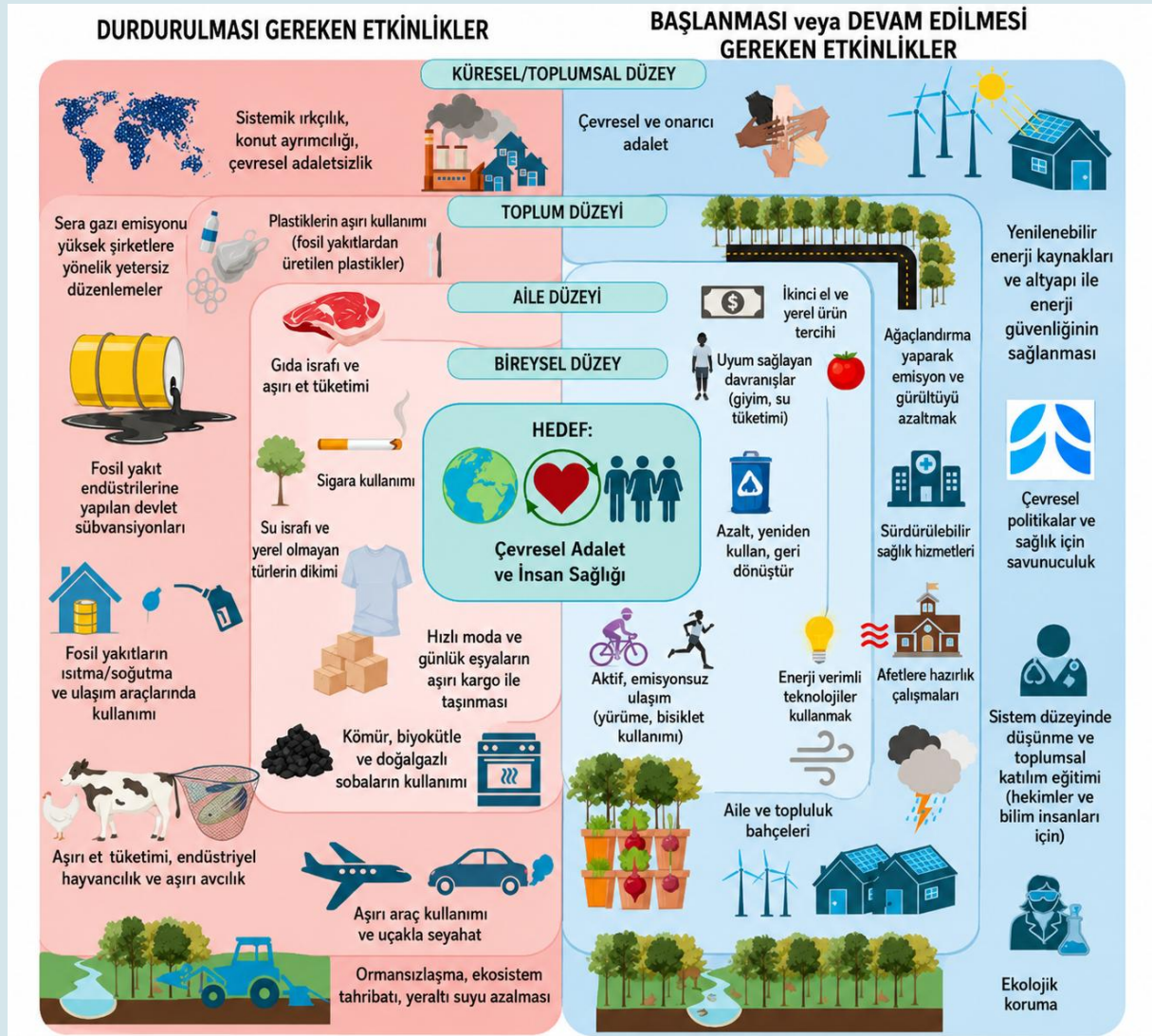
Şekil, yapay zekâ destekli görsel oluşturma teknolojisi kullanılarak hazırlanmış; bilimsel içerik, düzenleme ve son kontrol tamamen yazar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Yüksek sıcaklıkta artan metabolik faaliyetlerin daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olması kaçınılmaz görünmektedir. Hücre membranının uyarılması ve ısı-şok proteinlerinin devreye girmesi ile hem hava yolu inflamasyonu hem hava yolu aşırı duyarlılığı tetiklenebilir. Soğuk maruziyetinde ise akciğerdeki antioksidan mekanizmaların kısmen arttığı kısmen zarar gördüğü anlaşılmaktadır (7).

Termoregülasyon otonom sinir sisteminin görevlerinden biri olup, sıcak ve soğuk stresine yanıt vermek açısından önemlidir. Aşırı sıcaklıklar otonom sinir sistemi fonksiyonlarını bozarak bronkospazma, hava yolu direncinin artmasına ve KOAH semptomlarının gelişmesine yol açabilirler (6,8).

Öte yandan hayvan deneylerinde sıcaklık artışıyla DNA hasarı ve hücre yaşlanması ilişkili bulunmuştur. Her iki mekanizmanın da KOAH patogenezi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (6). Yaşlanan hücreler, gen ekspresyonu ve protein sentezinde tamamen farklı davranan bir fenotipe dönüşür ve SASP (senescence-associated secretory phenotype) -yaşlanma ile ilişkili salgısal tip- olarak adlandırılır. Bu fenotipin doku yenilenmesi ve hasar tamiri konusundaki defektlerden sorumlu olduğu sanılmaktadır.

İklim değişikliği bir taraftan ısı ve nem değişiklikleri, diğer taraftan olağanüstü hava olayları ve mikroorganizmalardaki değişiklikler nedeniyle solunum sağlığını tehdit etmektedir (9,10). Özellikle KOAH gelişiminde ve alevlenmelerindeki etkileri uzun yıllardır incelenmekte ve rapor edilmektedir. Bu durumda iklim değişikliğine neden olan bütün unsurları bir arada ele alan lokal, bölgesel ve küresel önlemlerin hızla devreye sokulmasına ihtiyaç vardır. Amaç hem çevre adaletine hem de insan sağlığı ile olan ilişkisine dikkat çekerek toplum yararına sonuçlar almak olmalıdır.



Şekil, yapay zekâ destekli görsel oluşturma teknolojisi kullanılarak hazırlanmış; bilimsel içerik, düzenleme ve son kontrol tamamen yazar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. Agache I, Sampath V, Aguilera J, et al. Climate Change and Global Health: A Call to more Research and more Action. *Allergy* 2022;77(5):1389-1407.
2. Bayram H, Rice MB, Abdalati W, et al. Impact of Global Climate Change on Pulmonary Health: Susceptible and Vulnerable Populations. *AnnalsATS* 2023;20(8):1088-1095.
3. Croft DP, Lee A, Nordgren TM, et al. Climate Change and Respiratory Health: Opportunities to Contribute to Environmental Justice. *AnnalsATS* 2025;22(5):631-645.
4. Xu J, Su Z, Liu C, et al. Climate change, air pollution and chronic respiratory diseases: understanding risk factors and the need for adaptive strategies. *Environ Health Prev Med* 2025;30:7.
5. Wang N, Cheng J, Xu Z, et al. Potential Drivers for the Spatiotemporal Patterns of the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Attributable to Ambient Ozone, 1990–2019. *Int J Public Health* 2024;69:1606062.

6. Xu J, Xu G, Liu Z, et al. COPD risk due to extreme temperature exposure: combining epidemiological evidence with pathophysiological mechanisms. *eBioMedicine* 2025;116:105731.
7. Donaldson GC, Wedzicha JA. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1101-1110)
8. Li D, Dong J, Liu X, et al. Exploring the impact of three meteorological factors and their specific effect sizes on chronic obstructive pulmonary disease admission in Qingyang, China. *Sci Rep* 2025;15(1):10207.
9. Andersen ZJ, Vicedo-Cabrera AM, Hoffmann B, et al. Climate change and respiratory disease: clinical guidance for healthcare professionals. *Breathe* 2023;19(2):220222.
10. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD* 2016;13(3):372-379.)

DERLEME

İnhalasyon Tedavisinin Doğruları

Prof. Dr. Mecit Süerdem

VM Medicalpark Maltepe Hastanesi

Bu kısa yazımda inhalasyon tedavisi temel kuralları, hasta uyumu ve inhaler cihaz seçme algoritmasını özetlemeye çalışacağım. Metnin içinde sohbet tarzında cümleler de olacak.

İnhalasyon tedavisi, alanımız sorumluluklarının en üst sıralarında yer almaktadır. Dolayısıyla bir göğüs hastalıkları uzmanının, inhalasyon tedavisi dinamiklerinin tüm detaylarına hakim olması gerekir. İnhalasyon tedavisinde yapılan hatalar kardiyoloğun hatalı antihipertansif, endokrin uzmanının hatalı diabetes tedavisi düzenlemesi ile eşdeğerdedir. Kişisel görüşüm önemli bir malpraktisdir. Astım ve KOAH hastalarının tedavi uyumsuzlukları ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Bu noktada, KOAH'ın dünya genelinde üçüncü en sık ölüm nedeni olduğu ve uygun olmayan ya da yetersiz tedavilerin hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalite riskinin artmasına katkıda bulunduğu unutulmamalıdır.

İnhalasyon tedavisinde etkin tedavi için altın kurallar:

1. Uygun ilaç ve doza karar ver.
2. Hastanın en doğru teknikle kullanabileceği cihazı belirle.
3. Cihazın doğru teknik ile kullanımını öğret.
4. Takiplerde kullanım tekniğini değerlendir ve gerektiğinde pekiştirici eğitim ver.

Ülkemizde üç farklı inhalasyon tedavi sistemi mevcuttur.

1. Ölçülü doz inhaler (ÖDİ)
2. Kuru toz inhaler (KTİ)
3. Nebülizer

Dördüncü sistem yumuşak buhar inhaleri (Soft Mist Inhaler) yıllar önce ülkemizden çekildi.

Cihazların avantaj ve dezavantajları dikkate alınarak her hastanın bireysel özelliklerine göre seçim yapılmalıdır (1). Hastanın fiziksel ve zihinsel durumu ilaç kullanım becerisini doğrudan etkiler. Zayıf el becerisi, düşük inspiratuar akım, zayıf hafıza ve düşük öğrenme yetisi cihazın doğru kullanımını imkânsız hale

getirebilir. Genellikle ileri yaşlarda bu olumsuzlukların birkaçı aynı kişide bulunur (2).

İnhaler cihaz seçimini etkileyen faktörler:

- El becerisi
- Koordinasyon yeteneği
- Kognitif fonksiyonlar
- Demans
- İnspirasyon gücü
- Hastanın seçimi
- Maliyet ve ilaca erişilebilirlik

İnhalasyon cihazlarının doğru teknik ile kullanımı ve tedaviye uyum etkin klinik kontrol ve yaşam kalitesinin artışı için gereklidir (3). Astım ve KOAH hastalarında inhaler cihaz kullanım hataları ve tedaviye uyumsuzluk çok yaygındır (4). Genel olarak hastaların en az yarısında hata yapıldığı kabul edilmektedir. En yüksek kritik hata oranı ÖDİ kullanımında görülür. Yaklaşık olarak her üç hastanın ikisi ÖDİ kullanımında hata yapmaktadır (4). Cihaz kullanım hataları iyi klinik kontrolün önündeki en önemli engeldir. Sonuçta hekim tedavinin etkisiz kaldığını düşünerek gereksiz olarak ilaçları ve/veya dozları artırmayı tercih edebilir. Acile başvuru ve hospitalizasyonların önemli bir nedeni tedaviye uyum problemleri sonucunda gelişen alevlenmeler yaşanmasıdır (5).

Özellikle ÖDİ eğitimi ve kullanımında zorluklar yaşanır. ÖDİ cihazları ile etkin tedavi için uygulaması kolay olmayan hassas bir solunum-el koordinasyonu gerekir. Özellikle yaşlı, bilişsel fonksiyonları ve motor fonksiyonları yetersiz ya da aşırı nefes darlığı çeken hastalarda ÖDİ kullanımı imkânsız hale gelmektedir. Koordinasyon gerçekleşmez ise aerosol bulutu alt solunum yollarına inhale edilemez ve çoğu orofarinkse yapışır. Poliklinik pratiğimizde ağzını açarak nefes almadan sadece ilacı ağıza püskürten hastaları görüyoruz. Hatalı ÖDİ kullanımında inhalasyon çabasının hemen sonrasında öksürük ve dispne atakları olabiliyor.

ÖDİ kullanımında başarısız olan hastaların idame tedavilerinde geniş hacimli hava haznesi (spacer) ile ÖDİ kullanımı, KTİ veya nebülizer seçilmelidir. Kurtarıcı ilaç tedavisi amaçlı ÖDİ kullanımında ise; geniş hacimli hava haznesi veya 'uzatma tüpü' olarak isimlendirilen küçük plastik tüpün kullanılması solunum-el koordinasyon zorluğunun aşılmasında yardımcı olabilir. Evde kurtarıcı ilaç kullanımında kısa etkili bronkodilatör tedavi nebülizer ile uygulanabilir.

Uzatma tüpü ÖDİ ağızlığına takılan kısa, basit bir plastik tüptür. Nefesi boşaltıp tüp dudaklar arasına alınır, ÖDİ tüpüne basıldığı anda derin inhalasyon yapılır.

Böylece uzatma tüpü sayesinde çok hassas zamanlama gerekmeksizin yeterli aerosol inhalasyonu sağlanabilir. Yaklaşık 35 yıl kadar önce Boehringer firması, çok uzun yıllardır ülkemizde bulunmayan antikolinerjik olan Atrovent ÖDİ kullanan hastalarda inhalasyon tekniğini kolaylaştırmak amacıyla uzatma tüplerini temin etmekteydi. Sonraki yıllarda firma ilacını ülkemiz pazarından çekti. Onbeş yıl kadar önce ÖDİ sistemi üretmeye başlayan DEVA firması yetkililerine uzatma tüpü örneği vererek üretimini yaptırmalarını önerdim. Onlar da bu sistemi çok benimsediler. Kısa sürede imalatı gerçekleştirdiler. Firmanın tanıtım elemanları ara parça isteyen hekimlere içinde çok sayıda uzatma tüpü bulunan kutuları teslim ediyorlar. Kullanım tekniği ile ilgili detaylı bilgiyi, editörlüğünü yaptığım Ekim 2025 yılında yayınlanan İnhalasyon Tedavisinde Pratik Bilgiler isimli TÛSAD kitabında bulabilirsiniz.

KTİ cihazları ÖDİ'ye göre daha kolay ve yüksek uyum ile kullanılmasına rağmen, ilacın akciğerlere dağılabilmesi için hastaların yeterli tepe inspiratuar akıma (PİF) ulaşmaları gerekir. Buna karşın ÖDİ'lerde solunum-el koordinasyonu sağlandığında, ihtiyaç duyulan PİF değeri daha düşüktür. Solunum yetmezliği ileri seviyede olan ve ileri yaşlardaki hastalarda PİF değeri düşüklüğü nedeniyle KTİ yerine spacer ile ÖDİ kullanımı veya nebülizer tedavisinin tercih edilmesi gerekir.

Bazen asla ÖDİ kullanamayacak olan ileri yaştaki hastaların ilaçları arasında ÖDİ cihazları bulunuyor. Bazen de iyi bir eğitim ile ÖDİ veya KTİ kullanabilecek hastaların cihazlarını hatalı kullandıklarına ve/veya doz hatalarına şahit oluyoruz. Sorgulamada hastalara yeterli eğitim verilmediğini öğreniyoruz. Burada bold karakterde yazarak bir durum tespiti yapmak istiyorum. **Yanlış cihaz seçimi, hatalı kullanım ve tedaviye uyumsuzlukların tek suçlusu sağlık çalışanlarıdır.** İnhalasyon tedavisinde sorun yaşayan hastalarım nebülizer tedavi veriyorum. Tedaviye uyumsuz oldukları cihazları bırakarak nebülizer tedaviye geçen hastalarda iyi klinik başarı elde ediyorum.

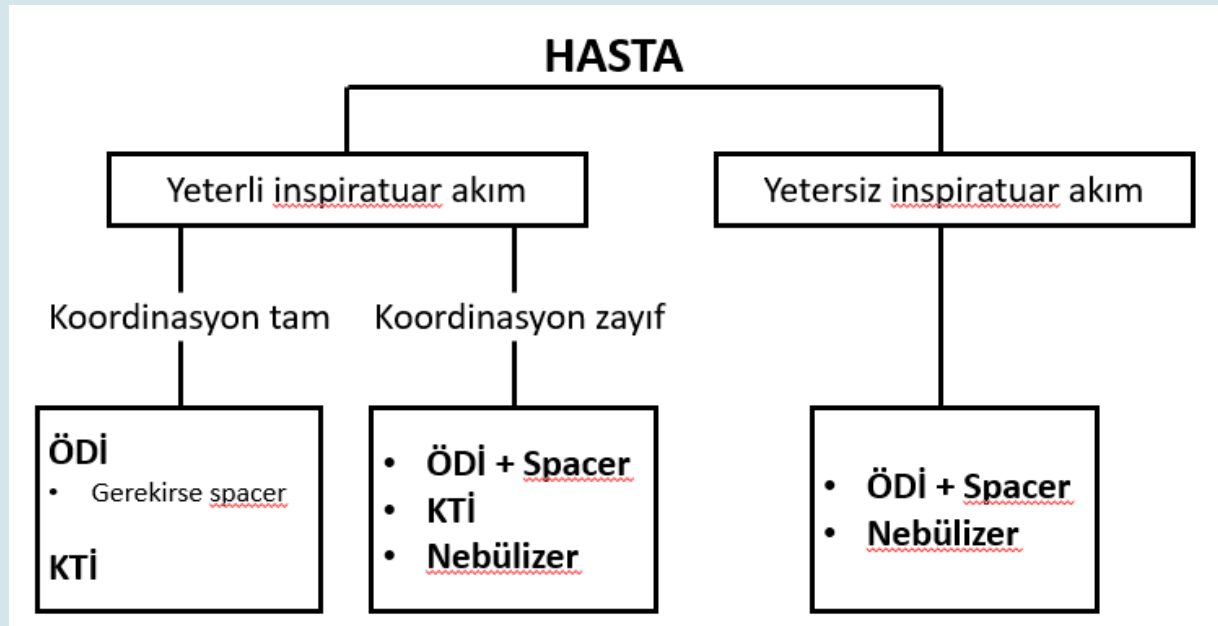
İnhalasyon tedavisinde uyum sorununu önemli oranda azaltan jet ve mesh nebülizerler günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Jet nebülizerde ilaç salınımı 10 dakika kadar sürerken mesh nebülizerde ilaç dozu 2 dakika içinde uygulanabilir. Mesh nebülizerin diğer avantajları küçük ve temizliğinin daha kolay olmasıdır. Mesh nebülizer taşınması kolay olması nedeniyle ev dışında da kurtarıcı ilaç gerektiğinde kullanılabilir. Nebülizerlerin en önemli dezavantajı enfeksiyon riski taşımasıdır. Bu nedenle temizlik kurallarına titizlik ile uyulmalıdır. Nebülizer reçete eden hekimin cihaz temizliği konusunda hasta ve yakınlarını eğitmesi ve uyarılarda bulunması şarttır.

Akciğer sağlığı karnesi iyi olmayan ülkemizde, inhalasyon tedavisi yüksek ekonomik girdili bir alan olduğu için piyasada çok sayıda firmanın çok sayıda

cihazı mevcuttur. Her firmanın tanıtım elemanları düzenli olarak haftada bir poliklinikleri ziyaret ediyorlar. Dolayısıyla bir uzmanın polikliniğine günde en az üç dört firma temsilcisi ilaçlarını hatırlatmaya geliyorlar. Doktorlar cihaz seçiminde, firma yetkilileri ile oluşan dostluklar ve promosyonlardan bağımsız olarak davranmalıdır. Hastaların doğru teknik ile kullandıkları ve klinik yarar gördükleri cihazlarını önemli bir neden olmaksızın değiştirmek etik dışı bir davranıştır.

Her zaman doğru inhaler cihazın seçimi kolay olmayabilir (6, 7). Hangi cihaz seçilirse seçilsin hasta eğitimi tedaviden optimal faydayı elde etmek için gereklidir. İnhaler cihazı reçete eden bir uzmanın etkin hasta eğitimi sağlaması olmazsa olmazdır. Yoğun poliklinik pratiği içinde eğitime yeterli zaman bulunamazsa, en azından bir kez doğru kullanım cihaz üzerinden gösterilmeli ve kontrol muayenelerinde hastanın kendi cihazını kullanması test edilmelidir.

İnhaler cihaz seçiminde çok beğendiğim DePietro ve arkadaşlarının algoritmasını modifiye ettim. Sunumlarımda ve yazılarımda sürekli bu algoritmaya yer veriyorum (Şekil 1) (8).



Şekil 1. İnhalasyon cihaz seçimi ("DePietro M, et al. Postgraduate Medicine 2018" makalesinden modifiye edildi).

Son cümlem olarak; KOAH ve astım hastalarınıza KOAH Hastaları Derneği web sitesi içindeki inhaler cihaz kullanma eğitim videolarını önerebilirsiniz.

Kaynaklar

1. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2019; 15:461-72.
2. Wallin M, Tagami T, Chan L, et al. Pulmonary drug delivery to older people. *Adv Drug Deliv Rev* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.11.010>
3. Dudvarski Ilic A, Zugic V, Zvezdin B, et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:2509–2517.
4. Aydemir Y. Assessment of the factors affecting the failure to use inhaler devices before and after training. *Respir Med* 2015; 109:451-8.
5. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64(11):939–943.
6. Dhand R, Cavanaugh T, Skolnik N. Considerations for Optimal Inhaler Device Selection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Fam Pract* 2018; 67(2 Suppl): S19-S27.
7. Darba J, Ramirez G, Sicras A, et al. The importance of inhaler devices: the choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients *International Journal of COPD* 2015; 10:2335-45.
8. DePietro M, Gilbert I, Millette LA, Riebe M. Inhalation device options for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med*. 2018; 130:83-97.

DERLEME

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tedavisinde Biyolojikler

Prof. Dr. Esra Yazar*, Dr. Deniz Yıldırım**

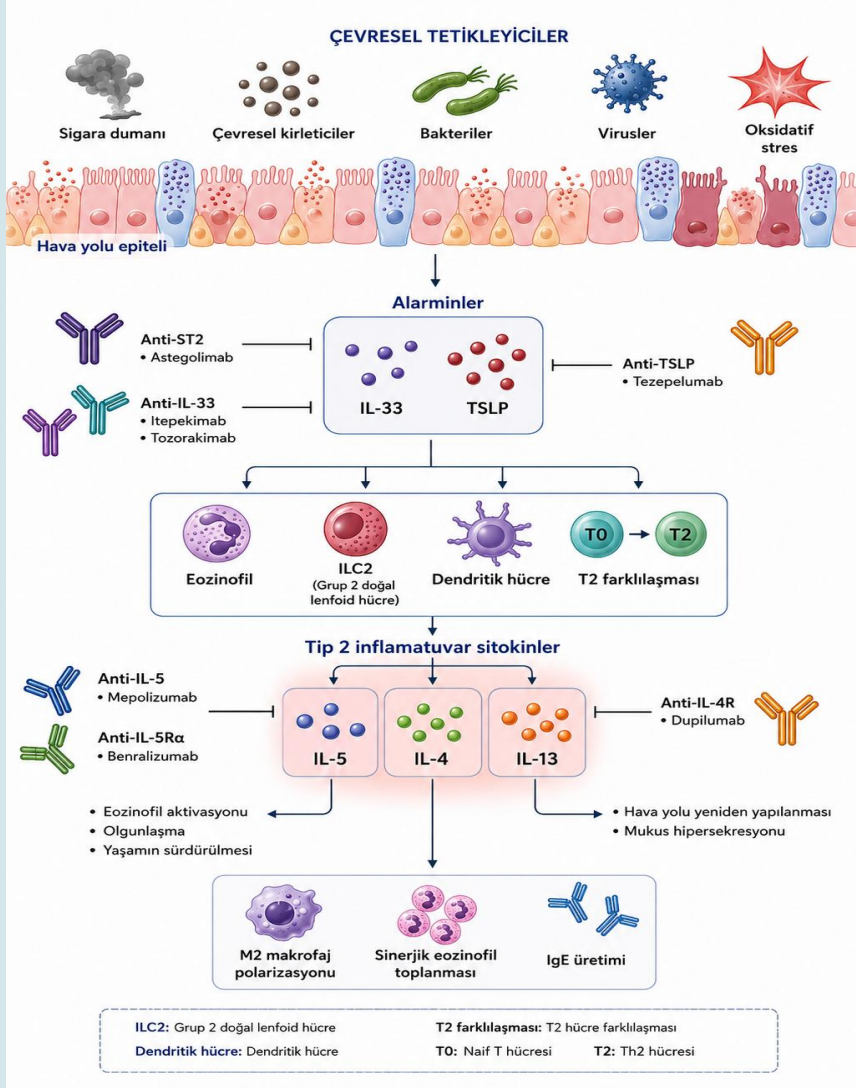
*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,

**Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda (KOAH), tedaviye uyumun düşük olması ve optimal inhaler tedaviye rağmen hastaların önemli bir kısmında semptomların ve alevlenmelerin devam etmesi, hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin yüksek seyretmesine yol açmaktadır (1,2). Bu durum, KOAH'ın patogenezinde altta yatan mekanizmaları hedefleyen ve hastalığın doğal seyrini değiştirme potansiyeli olan yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı artırmıştır. Tip 1/3 inflamatuvar yolakları hedefleyen biyolojik ajanların KOAH'da erken klinik çalışmalarının olumsuz sonuçlanması, bu alana olan ilginin bir süre azalmasına neden olmuştur (3,4,5). Son yıllarda eozinofilik inflamasyonun KOAH hastalarında beklenenin aksine daha yaygın olduğunun gösterilmesi, Tip 2 inflamasyonu hedefleyen biyolojiklerin bu alanda klinik araştırmalarını başlatmıştır. Bu derlemede, KOAH tedavisinde bugüne kadar klinik araştırmalarda kullanılan biyolojik ajanların klinik sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İnflamatuvar Yolaklar

Nötrofilik inflamasyon KOAH'da daha yaygın olmakla birlikte hastalığın seyri gibi inflamasyon profili de heterojen özelliklere sahiptir. Hastaların bir kısmında nötrofilik ve eozinofilik inflamasyon bir arada bulunabileceği gibi bir kısmında da inflamasyon özellikleri takip sırasında değişebilir. Sigara dumanı, çevresel kirlilik, viral veya bakteriyel infeksiyonlar gibi çeşitli faktörler solunum epitel hasarına yol açmaktadır. Bu durum solunum epitelinden epitelyal alarminler olarak adlandırılan, interlökin (IL)-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) salınımı ile sonuçlanmaktadır. Epitelyal alarminler hem tip 1/3 hem de tip 2 inflamatuvar yanıtları düzenleyen sitokinlerdir (6,7,8). KOAH'ın tedavisinde potansiyel biyolojikler ve hedefledikleri inflamatuvar yolaklar şekil 1'de verildi (8).



Şekil 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında biyolojiklerin terapötik hedefleri (Kaynak 8’den alıntı)

Tip1/3 inflamasyonu hedefleyen biyolojikler

Sigara dumanı gibi zararlı gaz ve partiküllere maruziyet makrofajları, dendritik hücreleri ve hava yolu epitel hücrelerini aktive eder. Aktive olan bu hücreler de CD8+ T lenfositlerini ve nötrofilleri toplayıp aktive eden medyatörler salgırlar. Bu inflamasyon süreci yeniden şekillenme (remodeling), küçük hava yolu fibrozu, obstrüktif bronşiyolit, amfizem ve mukus hipersekresyonuna yol açar (6).

Nötrofilik inflamasyonu hedef alan biyolojik denemeleri, genellikle küçük örneklem büyüklükleri, erken faz tasarımı ve biyobelirteç eksikliği nedeniyle klinik etkinliği göstermede yetersiz kalmıştır. Bu biyolojikler arasında; IL-8 inhibitörü (ABX-IL8), TNF- α blokörü (infliximab), IL-1 antagonistleri (MEDI8968, canakinumab) ve IL-17A inhibitörü (CNT06785) yer almaktadır (3,4,5,9).

Tip 2 inflamasyonu hedefleyen biyolojikler

Tip 2 inflamasyon, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, Th2 lenfositleri, grup 2 doğal lenfosit hücreler (ILC2) ve IgE üreten B hücrelerinin dokuda birikimiyle karakterize edilen bir immün yanıt modelidir. Tip 2 sitokinler bu hücrelerin aktivasyonu, çoğalması ve inflamasyon bölgesine göçünde merkezi rol oynarlar. Normal koşullarda Tip 2 immünite, parazitlere karşı koruma sağlar, doku bütünlüğünü korur ve iyileşmeyi destekler. Ancak bu yanıtın kontrolsüz hale gelmesi, astım, eozinofilik özofajit ve nazal polipozis gibi Tip 2 inflamasyonla ilişkili hastalıkların gelişimine yol açabilir (10).

Stabil durumda KOAH hastalarının %27-46'sında balgamda eozinofil sayılarının yükseldiği gözlemlenmiştir (11). Yapılan çalışmalarda, KOAH hastalarında kandaki ve balgamdaki eozinofil sayıları arasında orta ila güçlü düzeyde korelasyon olduğu da gösterilmiştir (12,13). Bu nedenle GOLD raporunda, yüksek kan eozinofil düzeyleriyle tip 2 inflamasyon arasındaki ilişki kabul edilmekte ve farmakolojik tedavi kararında kullanılması önerilmektedir (14).

Tip 2 inflamasyondan sorumlu sitokinler arasında IL-5, IL-4 ve IL -13 yer almaktadır. KOAH'da bu sitokinlerin aşırı salgılanması hem lokal inflamasyonda hem de sistemik inflamasyonda rol oynamaktadır. Lokal inflamasyon parankim harabiyeti, epitelyal bariyer disfonksiyonu, mukus hipersekresyonu, küçük hava yolu fibrozisi ve doku yeniden şekillenmesi ile sonuçlanırken, sistemik inflamasyon da eozinofil göçüne, B hücresi değişikliğine ve mast hücresi degranülasyonuna yol açmaktadır (6,15). Tip 2 inflamasyon sitokinleri ve ilişkili durumlar Tablo 1'de verildi.

IL-4/IL-13 Yolunu Hedefleme

IL-4 ve IL-13 tip 2 inflamasyonun merkez sitokinleridir. Eozinofil aktivasyonuna, hava yolu yeniden şekillenmesine, mukus hipersekresyonuna ve IgE sentezine yol açarlar (16). Her iki sitokin de IL-4R α reseptörü aracılığıyla ortak bir sinyal yolunu kullanır. **Dupilumab**, tamamen insan kaynaklı monoklonal bir antikor olup IL-4R α 'ya bağlanarak hem IL-4 hem de IL-13'ün aktivitelerini inhibe eder. Bu durum dupilumabın terapötik etkinliğini arttırmaktadır (17). Aynı tasarıma sahip iki büyük faz 3 randomize kontrollü çalışma (RCT) olan BOREAS ve NOTUS çalışmalarında, optimal inhaler tedavi almasına rağmen semptomatik, kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L ve sık alevlenme öyküsü olan, 40 ila 85 yaş arası orta ila şiddetli KOAH hastalarında, dupilumabın etkinliği ve güvenilirliği kesin olarak gösterildi (17,18).

Optimal inhaler tedaviye dupilumab eklenmesi 52. haftada orta ve şiddetli alevlenmeleri plaseboya kıyasla BOREAS çalışmasında %30, NOTUS çalışmasında %35 oranında azaltmıştır. Bu iki çalışmanın havuzlanmış istatistiksel analizinde, dupilumabın 52. haftanın sonunda plaseboya kıyasla yıllık alevlenme oranlarını,



Tablo 1. Tip 2 inflamasyon sitokinleri ve ilişkili durumlar

FEV1 değerini (≥ 100 ml) ve yaşam kalitesini göstergesi St. George Solunum Anketini (SGRQ) (≥ 4 puan azalma) anlamlı düzeyde iyileştirdiği gösterildi (19). Her iki çalışmada da dupilumabın yan etki profili, plasebo ve diğer endikasyonlarda kullanımı ile benzer bulundu ve KOAH hastalarında yeni bir güvenlik endişesi ortaya çıkmadı. Yedi yıl takip verilerini içeren gerçek yaşam çalışmasında da dupilumab ile tedavi edilen KOAH hastalarında LABA bazlı tedavi alanlara kıyasla acil servis ziyaretlerinde, hastaneye yatışlarda ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında anlamlı derecede düşüş gözlemlendi (20).

Gıda ve ilaç idaresi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından 2023 yılında, kontrol altına alınamayan eozinofilik KOAH hastalarının idame tedavisinde dupilumab kullanımı onaylandı. GOLD 2025 raporunda, optimal inhaler tedaviye rağmen sık alevlenen, son bir yılda kronik bronşit semptomları olan ve kan eozinofil sayısı ≥ 300 olan KOAH hastalarının idame tedavisinde önerildi. Böylece dupulimab KOAH'ın idame tedavisinde onaylanan ilk biyolojik ajan oldu (14).

IL-5 Yolunu Hedefleme

IL-5; eozinofillerin farklılaşması, çoğalması, yaşamını sürdürmesi ve eozinofillerin iltihaplı dokulara göçünde kritik role sahip bir sitokindir. Bu nedenle IL-5 veya reseptörünün inhibisyonu, eozinofilik inflamasyonu baskılamada doğrudan etkili bir farmakolojik yaklaşımdır (6).

Mepolizumab (anti-IL-5 monoklonal antikor) şiddetli eozinofilik astımda bir biyolojik ajan olarak onay aldıktan sonra, KOAH hastalarında METREX ve METREO olmak üzere iki büyük faz 3 RCT'de denendi. Çalışmaların birincil sonlanım noktası mepolizumabın yıllık alevlenme oranları üzerine etkisiydi (21). METREX çalışmasında tüm KOAH hastaları değerlendirildiğinde yıllık orta veya şiddetli alevlenme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmazken, kan eozinofil sayısı ≥ 150 hücre/ μL olanlarda, plaseboya kıyasla alevlenme oranlarında %18'lik anlamlı bir azalma saptandı (21). METREO çalışması eozinofilik fenotipe odaklanmasına (tarama sırasında kan eozinofil sayısı ≥ 150 hücre/ μL veya önceki yılda ≥ 300 hücre/ μL) rağmen alevlenmelerde anlamlı bir azalma gösteremedi. Bu iki çalışmayı birleştiren bir meta-analiz, tüm eozinofil düzeylerinde mepolizu-mabın genel tedavi etkisinin istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadığını gösterdi (21).

MANTINEE çalışmasında optimal üçlü inhaler tedaviye rağmen sık alevlenen, kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μL olan stabil KOAH hastaları çalışmaya dahil edildi. Mepolizumab plaseboya kıyasla, yıllık orta veya şiddetli alevlenmeleri %21 oranında, acil başvurusu ya da hastane yatışı gerektiren şiddetli alevlenmeleri ise %35 oranında azalttı. Ayrıca ilk alevlenmeye kadar geçen sürenin plaseboya göre daha uzun olduğu gösterildi. Ancak yaşam kalitesi (SGRQ) ve post-bronkodilatör FEV1 değerleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (22). MANTINEE çalışmasının olumlu sonuçları neticesinde, mepolizumab kontrol altına alınamayan ve eozinofilik fenotip gösteren KOAH'lı hastaların idame tedavisinde FDA tarafından 2025 yılında onayladı (23). Mepolizumab, GOLD 2026 raporunda optimal inhaler tedaviye rağmen sık alevlenen ve kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μL olan KOAH hastalarının idame tedavisinde bir biyolojik ajan olarak yerini aldı (24).

Benralizumab (anti-IL-5R α monoklonal antikor) eozinofillerin yüzeyindeki IL-5R α 'ya bağlanır ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksikite yoluyla eozinofillerin doğrudan ve hızlı bir şekilde ortadan kaldırmasını sağlamaktadır. Bu nedenle faz 3 RCT' lerde özellikle eozinofilik fenotipe sahip KOAH hastalarında benralizumab denenmiştir. GALATHEA ve TERRANOVA çalışmalarına, optimal inhaler tedaviye rağmen sık alevlenme yaşayan, kan eozinofil sayısı ≥ 220 hücre/ μ L olan orta ila çok şiddetli stabil KOAH hastaları dahil edildi. Beklenenin aksine her iki çalışmada da benralizumab, yıllık orta veya şiddetli alevlenmelerin oranında, SGRQ skorlarında ve akciğer fonksiyonunda anlamlı iyileşmeler sağlayamadı (25). Faz 3 RCT RESOLUTE çalışmasında da aynı özelliklere sahip ancak kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L olan stabil KOAH hastalarında yıllık orta veya şiddetli alevlenmelerin oranında azalma gösterilemedi (26). Bu çalışmaların olumsuz sonuçlanması nedeniyle, benralizumab KOAH hastalarının idame tedavisinde onay alamadı.

Faz 2 RCT olarak planlanan ABRA çalışmasına, astım veya KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan ve kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L hastalar dahil edildi. Hastalar sadece prednizolon, sadece benralizumab ya da her ikisinin kombinasyonunu almak üzere üç kola randomize edildi. Benralizumab alan grup sadece prednizolon alan gruba göre 90 günün sonunda anlamlı derecede daha düşük bir tedavi başarısızlığı gösterdi. Bu çalışmanın sonuçları, astım ve KOAH'ın eozinofilik alevlenmeleri sırasında IL-5R α blokajının kısa süreli bir kurtarma tedavisi olarak kullanımını destekler niteliktedir (27).

Epitelyal alarminleri hedefleyen biyolojikler

Timik stromal lenfopoietin (TSLP), IL-33 ve IL-25 başlıca epitelial alarminlerdir ve KOAH'ın patogeneğinde yer alan inflamatuvar yolların başlatıcıları olarak rol oynarlar (28). Bu nedenle epitelyal alarminleri bloke etmenin, sadece tip2 inflamasyonu hedeflemeye göre, potansiyel olarak daha büyük etkiler sağlayacağı düşünüldü. Ancak epitelyal alarminleri hedefleyen biyolojik ajanlarla yapılan klinik çalışmalar karmaşık ve çelişkili sonuçlar ortaya koydu (29).

Tezepelumab (anti-TSLP monoklonal antikor), KOAH'ta ilk olarak faz 2a COURSE çalışmasında üçlü inhaler tedavi almasına rağmen bir önceki yıl en az iki alevlenme geçirmiş orta ila şiddetli stabil KOAH hastalarında denendi. Ancak biyobelirteç kullanmaksızın tüm hastaların alındığı bu çalışmada yıllık alevlenme oranlarında anlamlı bir azalma saptanmadı. Çalışmanın alt grup analizlerinde, hem yüksek kan eozinofil (≥ 150 hücre/ μ L) hem de yüksek fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO ≥ 25 ppb) seviyelerine sahip KOAH hastalarında yıllık alevlenmelerde %83 oranında azalma belirlendi. Bu belirteçler aynı zamanda FEV₁ ve SGRQ skorlarında anlamlı iyileşmelerle de ilişkilendirildi (30).

Tozorakimab (anti-IL-33 monoklonal antikör) faz 2a FRONTIER-4 çalışmasında, orta ila şiddetli KOAH hastalarında denendi. Birincil sonlanım noktası olan 12. haftada bronkodilatör öncesi FEV₁'deki değişim anlamlı düzeye ulaşmadı. Öte yandan önceki yıl iki veya daha fazla alevlenme geçirmiş bir alt grup analizinde, bronkodilatör sonrası FEV₁'de anlamlı bir iyileşme ve alevlenmelerin azalmasında olumlu eğilimler gözlemlendi. Ek olarak tedavinin mukus tıkaçlarını azalttığı gösterildi (31). FRONTIER-4 çalışmasındaki olumlu gözlemler, orta ila çok şiddetli KOAH hastalarında tozorakimab'ın faz 3 çalışmalarının başlatılmasını sağladı.

Itepekimab (anti-IL-33 monoklonal antikör) bir faz 2a çalışmada orta ila şiddetli KOAH hastalarında değerlendirildi ve yıllık alevlenme oranlarında anlamlı bir azalma gösterilemedi. Sigara içme durumuna göre yapılan analizlerde eski sigara içicilerinde alevlenme oranlarında yaklaşık %43'lük bir azalma görülürken, aktif sigara içicilerinde herhangi bir fayda saptanmadı. Sigara içmenin daha düşük plazma IL-33 seviyeleriyle ilişkili olması ve potansiyel olarak terapötik hedefin kullanılabilirliğini azaltması bu durumun sebeplerinden biri olarak ileri sürüldü (32). Eski sigara içicilerinde itepekimabın etkinliğini değerlendirmek üzere AERIFY isimli faz 3 çalışmaları tasarlandı (33).

Astegolimab (anti-ST2 monoklonal antikör) ile yapılan ilk faz 2a çalışmasında tüm KOAH hastaları değerlendirildiğinde alevlenme oranlarında bir azalma gösterilemedi. Alt grup analizlerinde, kan eozinofil sayısı 300 hücre/ μ L'nin altında olan hastalarda alevlenme riskinin %37 oranında daha düşük olduğu gösterildi. Diğer biyolojiklerin aksine, eozinofilik olmayan KOAH hastalarında astegolimabın pozitif bir etki gösterebileceği ileri sürüldü (34). Optimal inhaler tedaviye rağmen sık alevlenme geçiren hastaların dahil edildiği iki büyük RCT'den biri olan ALIENTO çalışmasında, astegolimab 52. haftada yıllık alevlenme oranında plaseboya kıyasla %15,4'lük anlamlı bir azalma sağlamışken, ARNASA çalışmasında astegolimab alevlenme oranında yalnızca %14,5'lik bir azalma gösterdi ve birincil hedefe ulaşamadı. Faz 2a verileri değerlendirildiğinde iki çalışmada da astegolimabın non-eozinofilik alt grupta etkin olmadığı saptandı (35).

Sonuç olarak biyolojikler KOAH tedavisinde yeni bir dönemin habercisidir ve KOAH hastaları için ek biyolojik tedavi seçenekleri de gelecektir. KOAH'ın doğal seyrinin erken evrelerinde, biyolojikler ile hastalık aktivitesinin hedeflenmesi gibi önemli fırsatlar doğabilir. Alevlenme sırasında biyolojiklerin hedefli tedavi olarak kullanılması da bir potansiyel taşımaktadır. Ancak doğru hedef popülasyonun saptanması için daha duyarlı yaklaşımlara ve biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Adeloye D, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease in 204 countries and territories, 1990–2019. *Lancet Respiratory Medicine*. 2022; 10:447–458.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed January 2025)
3. Mahler DA, et al. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest*. 2004.
4. van der Vaart H, et al. First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005.
5. Rennard SI, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007.
6. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138:16–27
7. Garudadri S, Woodruff PG. Targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Ann Am Thorac Soc*. 2018.
8. Choi JY. *Biologics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Status and Future Prospects*. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2026
9. Calverley PMA, et al. A randomised, placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in COPD. *Respir Res*. 2017
10. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res*. 2022
11. Higham A, Leow-Dyke S, Jackson N, et al. Stability of eosinophilic inflammation in COPD bronchial biopsies. *Eur Respir J*. 2020; 56:2004167
12. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:1495–1504
13. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662–671
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> Accessed January 2025
15. Kotas ME, Patel NN, Cope EK, Gurrola JG 2nd, Goldberg AN, Pletcher SD, Seibold MA, Moore CM, Gordon ED. IL-13-associated epithelial remodeling correlates with clinical severity in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1277–1285
16. Nakagome K, Nagata M. The possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. *Biomolecules*. 2024; 14:546
17. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med*. 2024; 390:2274–2283
18. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023; 389:205–214

19. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2025; 13:234–243.
20. Sun CY, Tesfaigzi Y, Lee GY, Chen YH, Weiss ST, Ma KS. Clinical effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 7-year population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2025; 155:219–222
21. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613–1629
22. Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, et al. Mepolizumab to prevent exacerbations of COPD with an eosinophilic phenotype. *N Engl J Med*. 2025; 392:1710–1720.
23. GSK. Nucala (mepolizumab) approved by US FDA for use in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. London: GSK; 2025. Available from: <https://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/nucala-mepolizumab-approved-by-us-fda-for-use-in-adults-with-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd/>
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2026 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/> Accessed January 2026
25. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019; 381:1023–1034
26. **Ernst D.** Benralizumab misses primary endpoint in COPD trial [Internet]. New York: Pulmonology Advisor; 2025 [cited 2026 Mar 4]. Available from: <https://www.pulmonologyadvisor.com/news/benralizumab-misses-primary-endpoint-in-copd-trial>
27. Ramakrishnan S, Russell RE, Mahmood HR, Krassowska K, Melhorn J, Mwasuku C, et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2025; 13:59–68
28. Choi JY, Kim TH, Kang SY, Park HJ, Lim SY, Kim SH, et al. Association between serum levels of interleukin-25/thymic stromal lymphopoietin and the risk of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomolecules*. 2023; 13:564
29. Varricchi G, Poto R. Towards precision medicine in COPD: targeting type 2 cytokines and alarmins. *Eur J Intern Med*. 2024; 125:28–31
30. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, Han MK, Christenson SA, Drummond MB, et al. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2025; 13:47–58
31. Singh D, Guller P, Reid F, Doffman S, Seppala U, Psallidas I, et al. A phase 2a trial of the IL-33 monoclonal antibody tozorakimab in patients with COPD: FRONTIER-4. *Eur Respir J*. 2025; 66:2402231
32. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9:1288–1298

33. Rabe KF, Martinez FJ, Bhatt SP, Kawayama T, Cosio BG, Mroz RM, et al. AERIFY-1/2: two phase 3, randomised, controlled trials of itepekimab in former smokers with moderate-to-severe COPD. *ERJ Open Res.* 2024; 10:00718-2023
34. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, Yavari Ramsheh M, Micieli C, Mistry V, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022; 10:469–477
35. Brightling CE, Chalmers JD, Nair P, Greening NJ, Bowler RP, Winders T, et al. ALIENTO and ARNASA: study designs of two randomised, double-blind, placebo-controlled trials of astegolimab in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2023;62(Suppl 67):PA1292

LİTERATÜR ÖZETİ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmelerinde Frajilitenin Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Etkisi

Çeviren: Uzm. Dr. Ayşegül Erinc

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Liu Y, Lin D, He J, et al. Impact of Frailty on Activities of Daily Living and Length of Hospitalization in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025;20:3923-3937. Published 2025 Dec 3. doi:10.2147/COPD.S547114

Giriş

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) alevlenmeleri, hastalarda mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarını artıran önemli klinik durumlardan biridir. Son yıllarda özellikle yaşlı KOAH hastalarında “frajilite” kavramı giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Frajilite; bireyin stres faktörlerine karşı dayanıklılığının azalmasıyla karakterize, yaşla ilişkili klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. KOAH ile frajilite arasında sistemik inflamasyon, kas kaybı ve fiziksel inaktivite gibi ortak patofizyolojik mekanizmalar bulunmaktadır. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, yaşam kalitesinde azalma, sık hastane yatışı ve mortalite artışı frajilite ile ilişkilendirilmektedir. Ancak KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan bireylerde frajilitenin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi halen yeterince değerlendirilmedi. Bu çalışmada, KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda pre-frajilite ve frajilite sıklığının belirlenmesi, frajilitenin günlük yaşam aktiviteleri (Activities of Daily Living-ADL) ve hastanede yatış süresi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Bulgular

Çalışma Çin'in Sichuan bölgesinde bulunan üçüncü basamak bir merkezde gözlemsel araştırma olarak yürütüldü. Çalışmaya Ağustos 2022 ile Haziran 2023 tarihleri arasında KOAH alevlenmesi tanısıyla yatırılan toplam 295 hasta dahil edildi. Hastaların frajilite durumu FRAIL ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Günlük yaşam aktiviteleri için Barthel ADL indeksi uygulandı. Hastanede yatış süreleri ise hastane kayıt sisteminden elde edildi. Frajilite ile ADL arasındaki ilişki kesitsel olarak, frajilite ile yatış süresi arasındaki ilişki ise longitudinal analiz yöntemiyle incelendi. İstatistiksel analizlerde lineer regresyon modelleri kullanıldı ve olası karıştırıcı değişkenler için düzeltmeler yapıldı.

Çalışma sonuçlarına göre hastaların %39,3'ü pre-frajil, %46,1'i ise frajil olarak değerlendirildi. Böylece KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan olguların büyük çoğunluğunda farklı derecelerde frajilite bulunduğu gösterildi. Hastaların ortalama yaşı 74 yıl olup katılımcıların çoğunun erkek bireyler olduğu saptandı. Ayrıca olguların önemli bir kısmının uzun süredir KOAH tanısı ile izlendiği ve ileri semptom yüküne sahip olduğu görüldü.

Tartışma

Frajilite ile günlük yaşam aktiviteleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, pre-frajil ve frajil bireylerde ADL skorlarının daha düşük olduğu saptandı. Özellikle pre-frajil grubun günlük yaşam aktivitelerinde belirgin bozulma gösterdiği dikkat çekti. Ancak tüm değişkenler için düzeltme yapıldığında frajilite ile ADL arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığı azaldı. Bu durum kullanılan Barthel indeksinin “ceiling effect” özelliğinden kaynaklanabilir. Bunun yanında KOAH alevlenmesine bağlı yorgunluk ve egzersiz kapasitesindeki azalma frajiliteyi olduğundan fazla göstermiş olabilir.

Hastanede yatış süresi açısından yapılan değerlendirmelerde ise pre-frajil ve frajil hastalarda yatış süresinin anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü. Düzeltilmiş analizlerde pre-frajil hastalarda yaklaşık 2 gün, frajil hastalarda ise yaklaşık 2,5 gün daha uzun yatış süresi saptandı. Bu sonuç, frajilitenin KOAH alevlenmelerindeki klinik yükü artırdığını destekledi. Uzamış yatış süresinin sağlık maliyetlerini artırdığı, yeniden yatış riskini yükselttiği ve hasta prognozunu olumsuz etkileyebileceği düşünüldü.

Akut KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda frajilite taramasının rutin klinik pratiğe dahil edilmesi gereklidir. Özellikle pre-frajil hastaların erken dönemde tanınması, günlük yaşam aktivitelerindeki kaybın önlenmesi ve hastanede yatış süresinin azaltılması açısından önemli olabilir. Ayrıca KOAH hastalarında frajiliteye yönelik multidisipliner yaklaşımların geliştirilmesi gereklidir. Bununla birlikte çalışmanın tek merkezli olması, subjektif frajilite ölçekleri kullanılması ve ağır hastaların dışlanmış olması araştırmanın temel kısıtlılıkları arasındadır.

Çevirmenin Yorumu

KOAH alevlenmeleri sırasında frajilitenin değerlendirilmesi, son yıllarda giderek önem kazanan ancak günlük klinik pratiğe henüz yeterince entegre edilememiş bir konudur. Bu çalışma, alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan KOAH hastalarında pre-frajilite ve frajilite prevalansının oldukça yüksek olduğunu göstermesi açısından dikkat çekicidir. Özellikle pre-frajil grubun dahi daha uzun hastanede yatış süresi ve daha kötü günlük yaşam aktivitesi skorları ile ilişkili bulunması, erken dönemde yapılacak fonksiyonel değerlendirmelerin klinik önemini ortaya koymaktadır.

KOAH yönetiminde uzun yıllar boyunca temel olarak solunum fonksiyon parametreleri, hipoksemi düzeyi ve alevlenme sıklığı ön planda değerlendirilmiştir. Ancak günümüzde hastalığın sistemik etkilerinin daha iyi anlaşılmalarıyla birlikte kas kaybı, fiziksel performans azalması, sarkopeni ve frajilite gibi kavramlar da prognozu belirleyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle KOAH hastalarının değerlendirilmesinde yalnızca pulmoner parametrelerin değil, fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerinin de dikkate alınması gerekmektedir.

LİTERATÜR ÖZETİ

Spirometri Sonuçları Normal Olan Kişilerde KOAH'ın Erken Belirteci Olarak Düşük FEV3/FVC: ECOPD Çalışmasından Prospektif Bir Analiz

Çeviren: Dr. Öğr. Üyesi Meltem Yılmaz

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Yuemao Li, Jingwen Li, Suyin Huang et. al.Reduced FEV3/FVC as an Early Indicator of COPD in Individuals with Normal Spirometry: A Prospective Analysis from the ECOPD Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025;20 3791–3802.

Giriş

KOAH, kronik solunum semptomları ve geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir ve tanıda post-bronkodilatör FEV1/FVC oranının 0.70'in altında olması kullanılır. Ancak bu kriter, özellikle semptomsuz ve spirometrisi normal bireylerde erken evre hastalığı saptamada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle “pre-KOAH” olarak adlandırılan, henüz tanı kriterlerini karşılamayan ancak risk taşıyan bireylerin erken tanınması önem kazanmıştır. Günümüzde bu bireyleri belirlemek için PRISm, FEV1 düşüşünün izlenmesi, BT bulguları ve DLCO gibi yöntemler kullanılsa da bu yaklaşımlar ya heterojen sonuçlar vermekte ya uzun süreli takip gerektirmekte ya da özel ekipman ihtiyacı nedeniyle yaygın kullanıma uygun olmamaktadır. Erken KOAH patogeneğinde önemli bir yer tutan küçük hava yolu disfonksiyonunu yansıtan FEV3/FVC oranı hem erken hem de geç ekspiratuvar akımı değerlendirebilmesi nedeniyle yeni ve pratik bir gösterge olarak öne çıkmaktadır. Düşük FEV3/FVC oranı, hava hapsi ve ventilasyon heterojenliği gibi küçük hava yolu hastalığı bulgularını yansıtarak radyolojik anormallikler ve gaz değişim bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca rutin spirometriden kolayca elde edilebilmesi ve tek ölçümle risk değerlendirmesi yapılabilmesi önemli avantajlar sunmaktadır.

Bu prospektif, toplum temelli kohort çalışmasında, FEV3/FVC oranının düşüklüğü ile KOAH gelişimi riski arasındaki ilişki incelenmiş, ayrıca bu oranın BT ile saptanan anormalliklerle olan korelasyonu ve 3 yıllık KOAH insidansı açısından prognostik değeri değerlendirilmiştir.

Yöntemler

Bu çalışma, 2019–2024 yılları arasında Çin'in Guangdong bölgesinde yürütülen prospektif kohort tasarımı ECOPD çalışmasının verilerine dayanmaktadır. Çalışmaya alınan 2200 katılımcı arasından, başlangıçta normal akciğer fonksiyonlarına sahip 981 kişi dahil edildi. Bu bireyler, bronkodilatör sonrası FEV3/FVC oranlarına göre yüksek ($\geq 95,5$), orta ($91,9-95,4$) ve düşük ($\leq 91,8$) olarak eşit sayıda üç gruba ayrıldı.

Bulgular

Düşük FEV3/FVC grubundaki bireyler daha yaşlı, erkek cinsiyet ve sigara maruziyeti daha yüksek kişilerden oluştuğu görüldü. Spirometrik parametreler gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Gruplar arasında semptomlar, akut solunum olayları ve IOS (Impulse Ossilometri) ölçümleri anlamlı farklılık görülmedi. Ancak BT bulgularında, düşük FEV3/FVC grubunda amfizem ve küçük hava yolu hastalığı belirgin olarak daha sık saptandı.

Takip sürecinde, düşük FEV3/FVC grubunda akciğer fonksiyon kaybının (özellikle FEV1 ve FVC) daha hızlı olduğu saptandı. Üç yıllık izlemde, düşük FEV3/FVC grubunda hava yolu obstrüksiyonu gelişme riski yaklaşık 5 kat daha yüksek bulundu. Buna karşın, akut solunum olayları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışmada, KOAH'ın erken saptanmasında FEV3/FVC oranının kullanımı değerlendirildi. Daha düşük FEV3/FVC oranlarının BT'de daha şiddetli amfizem ile ilişkili olduğu, üç yıllık takip süresince, en düşük FEV3/FVC grubundaki bireylerde akciğer fonksiyonlarında daha hızlı bir düşüş ve en yüksek olan gruba kıyasla yaklaşık beş kat daha yüksek KOAH gelişme riski gözlemlendi.

Düşük FEV3/FVC oranı, "pre-KOAH" kavramıyla uyumlu olup erken tanıya katkı sağlayabilecek pratik bir parametredir. Tek ölçümle risk değerlendirmesi yapılabilmesi, sürekli bir değişken olması ve ek test ya da özel ekipman gerektirmemesi önemli avantajlarıdır. Ayrıca küçük hava yolu hastalığını ve erken dönemdeki değişiklikleri, diğer bazı yöntemlere kıyasla (%FEF25–75, DLCO, Toraks BT) daha iyi yansıtabilir.

Düşük FEV3/FVC oranına sahip bireylerde, alevlenme veya IOS anormallikleri olmadan akciğer fonksiyon kaybı görülmesi, hastalığın erken ve klinik olarak sessiz bir dönemine işaret etmektedir. FEV3/FVC ile IOS arasındaki uyumsuzluk, farklı fizyolojik süreçlerin ölçmelerinden kaynaklanır. Ayrıca bu gruptaki değerler KOAH hastalarına göre hâlâ yüksek olduğundan IOS parametrelerinde belirgin değişiklik görülmemiş olabilir.

FEV3/FVC oranı, ek test gerektirmeden elde edilebilen pratik ve düşük maliyetli bir ölçüt olup erken risk sınıflaması için değerlidir. Düşük değerler, hızlanmış akciğer fonksiyon kaybı ve artmış KOAH riski ile ilişkilidir; orta grup ise preklinik evreyi temsil edebilir. Bu nedenle düşük grupta daha yoğun müdahale, orta grupta ise yakın takip önerilebilir. Ancak eşik değerlerin popülasyona özgü olabileceği ve daha geniş çalışmalarla doğrulanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Bu çalışmanın temel kısıtlılıkları; FEV3/FVC için standart referans değerlerin olmaması nedeniyle eşiklerin doğrulamaya ihtiyaç duyması, histolojik doğrulama eksikliği, 3 yıllık takip süresinin KOAH'ın doğal seyrini değerlendirmek için kısa olması ve %17,7 kayıp ile olası takip yanlılığıdır. Buna rağmen takip oranı %80'in üzerinde olup epidemiyolojik açıdan kabul edilebilir düzeydedir ve çalışma ön bulgu niteliğindedir.

Sonuç olarak FEV3/FVC oranı, KOAH riskinin erken değerlendirilmesinde kullanılabilecek basit ve bileşik bir belirteç olabilir. Rutin spirometriden kolayca elde edilmesi sayesinde, görüntüleme bulguları olan ve hızlanmış akciğer fonksiyon kaybı yaşayan bireylerin saptanmasına yardımcı olabilir. Birinci basamak taramada potansiyel taşıyıcı da klinik kullanımının netleşmesi için popülasyona özgü eşik değerlerin belirlenmesi ve ileri çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

LİTERATÜR ÖZETİ

İsveç'te Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Üçlü Tedavi ve Antikolinerjik Monoterapi Reçetelenmesi ile Sosyoekonomik Durum Arasındaki İlişki: Retrospektif Ulusal Kayıt Çalışması

Çeviren: Öğr. Gör. Dr. Didem Doğu Zengin

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Larsson K, Betnér S, Fuchs B, Vanfleteren LEGW, Stridsman C. Socioeconomic Status Related to Prescription of Triple Therapy and Anticholinergic Monotherapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Sweden - A Retrospective National Registry Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025;20:3597-3606.

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), dünya genelinde morbidite ve mortalitesi giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sigara maruziyeti temel risk faktörü olmakla birlikte, biyokütle maruziyeti ve düşük sosyoekonomik düzey gibi faktörlerin de KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük eğitim ve gelir düzeyi, artmış solunumsal semptomlar, daha kötü yaşam kalitesi, daha yüksek alevlenme sıklığı ve mortalite ile ilişkilendiril-mektedir. Bununla birlikte, sosyoekonomik durumun KOAH tedavisinde reçete edilen inhaler tedavi tercihleri üzerindeki etkisi yeterince bilinmemektedir.

Bu çalışmada, İsveç'te KOAH hastalarında sosyoekonomik durum ile inhaler tedavi reçeteleme tercihleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

Bu retrospektif gözlemsel çalışmada, İsveç Ulusal Havayolu Kayıt Sistemi (Swedish National Airway Register, SNAR) ve ulusal sağlık kayıt sistemlerinden elde edilen veriler kullanıldı. Çalışmaya, 2021-2022 yılları arasında birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran, 40 yaş üzerindeki ve astım tanısı olmayan KOAH hastaları dahil edildi.

Sosyoekonomik durum; eğitim düzeyi ve yıllık gelir temel alınarak değerlendirildi. Eğitim düzeyi düşük (ilköğretim), orta (lise) ve yüksek (üniversite) olarak sınıflandırıldı. Yıllık gelir düzeyi ise düşük, orta ve yüksek gelir gruplarına ayrıldı.

Hastalar semptom yükü ve alevlenme öyküsüne göre GOLD A, B ve E gruplarına sınıflandırıldı. Kullanılan farmakolojik tedaviler arasında uzun etkili antimuskarinik ajanlar (LAMA), uzun etkili beta-2 agonistler (LABA), inhale kortikosteroidler (ICS), ikili bronkodilatör tedavi ve üçlü tedavi kombinasyonları değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 38.692 KOAH hastası dahil edildi. Hastaların %55,5'i kadın olup ortalama yaş 73,6 yıl olarak saptandı. Ortalama FEV1 değeri beklenen değerin %59,5'i olarak bulundu.

Hastaların önemli bir kısmında farmakolojik tedavi kullanıldığı görülmekle birlikte GOLD A grubundaki hastaların %17,5'ine herhangi bir KOAH tedavisi reçete edilmediği belirlendi. Üçlü tedavi kullanımı GOLD E grubunda belirgin olarak daha yüksek idi.

Kadın hastaların GOLD E grubunda beklenenden daha fazla temsil edildiği görüldü. Ayrıca kadınlarda ICS içeren üçlü tedavinin daha sık reçetelendiği, erkeklerde ise tedavisiz izlem ve ikili bronkodilatör tedavinin daha fazla olduğu saptandı.

Düşük eğitim düzeyine sahip hastalarda üçlü tedavi beklenenden daha sık reçetelenirken, yüksek eğitim düzeyine sahip hastalarda daha az reçetelendiği görüldü. Düşük ve orta gelir grubunda üçlü tedavi kullanımı daha yüksek bulunurken, yüksek gelir grubunda LAMA monoterapisinin daha sık tercih edildiği saptandı.

Bu farklılıkların özellikle GOLD grup B hastalarında belirgin olduğu dikkat çekti. Grup A ve grup E hastalarında ise eğitim veya gelir düzeyine göre anlamlı reçeteleme farklılığı saptanmadı.

Düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda daha yüksek alevlenme sıklığının üçlü tedavi-nin daha sık reçetelenmesine katkıda bulunabileceğini düşünüldü. Bununla birlikte, çalışma-da tedaviye uyum ve klinik sonuçlar değerlendirilmediğinden, bu farklılıkların klinik etkileri konusunda kesin yorum yapılması mümkün değildir.

Tartışma

Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, sosyoekonomik durum ile KOAH tedavisi reçeteleme tercihleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerin bulunmasıdır.

İsveç sağlık sisteminde kapsamlı ilaç geri ödeme uygulamalarının bulunması ve KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında belirgin maliyet farklarının olmaması nedeniyle, reçeteleme farklılıklarının yalnızca ilaç maliyetleriyle açıklanamayacağı düşünülmüştür.

Düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda üçlü tedavinin daha sık reçetelenmesi, bu hasta grubunda daha yüksek alevlenme yükü ve daha ağır klinik seyir olabileceğini düşündürmektedir.

Yüksek gelir düzeyine sahip hastalarda LAMA monoterapisinin daha sık tercih edilmesi, bu gruptaki hastalarda alevlenme sıklığının biraz daha düşük olması, semptom kontrolünün sağlanmasının ağırlıklı hedef olmasına bağlı olabilir. GOLD grup B hastalarında reçeteleme farklılıkları, semptomlar ve alevlenme riskinin birlikte değerlendirildiği bu grupta tedavi kararlarının daha değişken olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında geniş ulusal veri tabanı kullanılması ve gerçek yaşam verilerini yansıtmaları bulunmaktadır. Bununla birlikte, tedaviye uyumun ve klinik sonuçların değerlendirilememesi önemli bir kısıtlılıktır.

Çevirmenin Yorumu

Bu çalışma, KOAH tedavisinde sosyoekonomik durumun yalnızca hastalık gelişimi değil, tedavi tercihleri üzerinde de etkili olabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda üçlü tedavinin daha sık kullanılması, bu hasta grubunda daha yüksek alevlenme yükü ve sağlık hizmeti gereksinimi olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH hastalarında sosyoekonomik durum ile tedavi reçeteleme tercihleri arasında istatis-tiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda üçlü tedavi daha sık reçete edilirken, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda LAMA monoterapisinin daha çok tercih edildiği görülmektedir. Bu farklılıkların nedeni net olmamakla birlikte, düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastalardaki daha yüksek alevlenme sıklığının üçlü tedavi kullanımını artırabileceği düşünülmektedir. Sağlık hizmetlerinde eşitliğin sağlanabilmesi açısından, KOAH tedavi rehberlerinin sosyoekonomik farklılıklardan bağımsız olarak uygulanması büyük önem taşımaktadır.

LİTERATÜR ÖZETİ

Tek İnhaler Üçlü Tedavilerin Artan Kullanımının KOAH Alevlenme Oranları, Ölüm Oranları ve Toplam Maliyetler Üzerindeki Etkisi: PROMETHEUS Fransa

Çeviren: Dr. Öğr. Üyesi Sahinur Aycan ALKAN

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Gaëtan Deslee, Héloïse Russo, Caroline Fabry-Vendrand, David Koskas, Gabriel Thabut, John P Bell, Melissa Caplen, Prachi Devendra Bhatt, Jennifer Carioto, Bruce Pyenson, Pierre-Régis Burgel; Impact of Increased Use of Single-Inhaler Triple Therapies on COPD Exacerbation Rates, Mortality, and Total Costs: PROMETHEUS France; Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025 Nov 17;20:3753-3763. doi: 10.2147/COPD.S539055.

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), gen-çevre etkileşimlerinden kaynaklanan, hastaların akciğer fonksiyonlarında kademeli olarak kötüleşme yaşadığı ilerleyici heterojen bir hastalıktır. KOAH'ta farmakolojik tedavi esas olarak kısa etkili beta-2 agonistler (SABA) ve kısa etkili antikolinerjikler (SAMA) tarafından sağlanan kurtarma tedavisi ve uzun etkili beta-2 agonistler (LABA), uzun etkili antikolinerjikler (LAMA) ve inhaler kortikosteroidler (ICS) ile sağlanan idame tedavilerine dayanmaktadır. Yeni teşhis konulmuş ve GOLD E olarak sınıflandırılan hastalar için kılavuzlar, LABA/LAMA ikili tedavisine başlanmasını önermektedir. Eş zamanlı astımı olan veya kan eozinofil sayısı 300 hücre/ μ L veya daha yüksek olan hastalar tedaviye ICS eklenmesinden fayda görebilir. LAMA/LABA ikili tedavisi alan hastalarda sık alevlenmeler veya yüksek kan eozinofil sayısı (≥ 100 hücre/ μ L) nedenleriyle tedaviye ICS eklenmesi önerilir. Tek inhaler üçlü tedavi (SITT) ile uyumun iyileştiğini gösteren veriler mevcuttur. ETHOS ve IMPACT çalışmaları, SITT'nin faydalarını değerlendirmiş ve SITT alan hastaların semptomlarında azalma olduğunu göstermiştir. İkili tedavi uygulananlara kıyasla alevlenme oranlarında azalma ve ölüm oranlarında düşüşün beklendiği belirtilmiştir. Bugüne kadar SITT kullanımının Fransız KOAH popülasyonu üzerindeki etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, Fransız KOAH popülasyonuna dayalı 10 yıllık SITT kullanımının alevlenmeler, mortalite ve tıbbi maliyetler üzerindeki etkisinin tahmin edilmesi hedeflenmiştir.

Metot

ABD'deki KOAH popülasyonunda artan SITT kullanımının etkisini modelleyen ABD PROMETHEUS çalışmasına dayanarak, 2025'ten 2034'e kadar 10 yıl boyunca KOAH'lı hastalar için sonuçları öngören çok yıllık bir stokastik mikro simülasyon modeli geliştirildi. Literatüre dayalı kaynaklar doğumda cinsiyet, yaş, KOAH insidans oranları, temel tedavi dağılımları, KOAH şiddetindeki/GOLD evresindeki değişiklikler, genel ve KOAH popülasyonlarındaki ölüm oranları ve alevlenme oranları gibi hasta özelliklerini atamak için kullanıldı. 10 yıllık zaman dilimi boyunca yıllık nüfus artışı, yeni KOAH tanıları ve GOLD evre ilerlemeleri, ölüm varsayımsal olarak dahil edildi. İki senaryo modellendi: Stabil ve Artırılmış SITT modelleri:

- Stabil (Temel) Model: Mevcut reçeteleme kalıpları altında mevcut Fransız KOAH popülasyonunu simüle etti ve SITT reçeteleme alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik beklenmedi; yeni üçlü tedavi kullanıcılarının MITT yerine SITT reçete edileceği varsayıldı.

- Artırılmış SITT: Bu model, SITT kullanımındaki artışın etkisini simüle etti. Hasta özelliklerini geliştirmek için kullanılan temel varsayımlar, bu modelin ek hastaları SITT tedavisine geçirmesi nedeniyle ilaç geçişleri dışında, Stabil modelde kullanılanlarla aynıydı.

Ayrıca iki alt küme tanımlandı: toplam ve işaretlenmiş popülasyonlar. İşaretlenmiş popülasyon, GOLD önerilerine göre (gerçek modellenmiş ilaç kullanımından bağımsız olarak) SITT tedavisi için uygun olan toplam popülasyonun alt kümesidir. İşaretlenmiş ve toplam popülasyon ayrı ayrı örneklendi ve simüle edildi; bu da işaretlenmemiş popülasyon için hasta sayılarında ve sonuçlarında farklılıklara yol açtı.

Hem toplam hem de işaretli popülasyonlar için her iki model (stabil ve artırılmış SITT) altında öngörülen ölüm sayısını ve oranını, ayrıca orta ve şiddetli alevlenmeler tahmin edildi. İşaretli ve toplam popülasyonlar için ayrı ayrı modellenen ölüm, yaşam yılları ve alevlenmelerdeki değişiklikler belirlendi. Son olarak, artırılmış SITT modelinin yaşam beklentisini bir yıl artırması için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı belirlendi.

Bulgular

Modelimizin başlangıcında, çalışma popülasyonumuzun %46,7'si kadındı ve ortalama yaşları 69,6 idi. KOAH şiddeti açısından, hastaların %26,0'ı GOLD Evre 1'de, %49,4'ü GOLD Evre 2'de, %17,1'i GOLD Evre 3'te ve %7,6'sı GOLD Evre 4'te idi. KOAH'lı hastaların en büyük grubu %27,6 ile idame tedavisi almamaktaydı, hastaların %16,5'i LABA veya LAMA, %8,3'ü ICS + LABA veya ICS + LAMA, %23,3'ü LABA + LAMA, %14,7'si MITT ve %9,7'si SITT almaktaydı.

10 yılın sonunda, Stabil modelde hasta yıllarının %27'sinde SITT kullanılırken, Artırılmış SITT modelinde bu oran %42'ye yükselmiştir; burada SITT kullanımı modellememizin başlangıcındaki %6'dan önemli ölçüde artmıştır. İşaretli popülasyon için, artırılmış SITT modelinde orta alevlenme sayısında %9,2 azalma ve şiddetli alevlenme sayısında %8 azalma gösterilmiştir. Bu, toplam alevlenme sayısında %9 azalmaya yol açmaktadır.

10 yıl boyunca, işaretli popülasyon toplamda 874,74 milyon € tasarruf sağladı; bu tasarruflar şiddetli ve orta şiddetteki alevlenmelerdeki azalmalardan kaynaklandı. Ayrıca, tüm nedenlere bağlı ölüm oranında %8,5 azalma gösterildi.

Artırılmış SITT kullanımı, tüm yaş gruplarında yaşam sürelerinin uzamasına yol açtı ve işaretli KOAH hastası başına toplamda 0,5 yıl yaşam süresi artışı sağladı. En büyük fayda, 46 ila 54 yaş arası hastalarda görülmüş olup, işaretli popülasyonda 0,9 yıl ve toplam popülasyonda 0,3 yıl artış kaydedildi. Ek olarak, KOAH'lı bir hastanın ortalama yaşam süresini bir yıl uzatmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı toplam popülasyonda 70, işaretlenmiş popülasyonda ise 20 idi.

Temel varsayımların modellenen sonuçlar üzerindeki etkisini belirlemek için üç değişken üzerinde (GOLD evre dağılımı, alevlenme oranları ve KOAH popülasyon büyümesi) duyarlılık testi yapıldı. Alevlenme oranlarının değiştirilmesinin ölüm sayılarında, alevlenme sayılarında ve maliyetlerde en büyük azalmaya yol açtığı görüldü. Tersine, KOAH popülasyon büyüme oranlarının temel durumdan %1 artırılması, genel olarak tüm popülasyonlarda ve modellenen senaryolarda sonuçlar üzerinde en küçük etkiye sahip olduğu görüldü.

Tartışma

Elde edilen veriler, SITT kullanımının artmasının, KOAH hastalarında alevlenme oranlarında, mortalitede ve maliyetlerde önemli bir azalmaya yol açacağını göstermektedir.

SITT, daha şiddetli hastalar için bir seçenek olarak ayrılmış olsa da, bu çalışma daha hafif hastalarda kullanımının potansiyel faydalarını göstermektedir. KOAH'ta alevlenmelerin, mortaliteyi, sağlık hizmeti kaynak kullanımını ve maliyetleri artırdığını göstermiştir. Duyarlılık analizinin sonuçları, temel varsayımlardaki değişikliklerin 'Artırılmış SITT' modeliyle klinik ve maliyet faydalarına yol açacağını göstermektedir.

Bu modelde, GOLD evresindeki doğrudan değişimler simüle edildi, çünkü CAT skoru veya kan eozinofil sayısı gibi hastalık şiddetinin klinik ve biyolojik belirteçlerine ilişkin veriler yoktu. Bu araçların klinik uygulamada kullanılması, hastaların yıllık hareketini ve modellenen sonuçları etkileyebilir. Ayrıca, bu analizde tedaviye özgü ilaç maliyetleri belirlenmedi. Alevlenme maliyetleri literatürden türetildi ve yatarak tedavi gören hastalara ait ilaçların dâhil edildiği varsayıldı, ancak ayakta tedavi gören hastalara ait ilaçlar veya inhaler tedavisindeki değişiklikler dâhil edilmedi. Dahası analizlere, inhalasyon tedavilerinde devamlılık oranı ve bunun sonuçlar üzerindeki potansiyel etkisi

dâhil edilmedi. Bu modelin sınırlamalarından biri de KOAH için diğer tedavilerin modellenmemesidir.

ETHOS ve IMPACT çalışmalarıyla birlikte ele alındığında, bu model SITT'nin hasta sonuçları üzerindeki potansiyel etkisini vurgulamaktadır. Temel seviyenin üzerinde SITT kullanımının, Fransız KOAH popülasyonunda ölüm oranlarında, orta ve şiddetli alevlenmelerde ve bunlara karşılık gelen tıbbi maliyetlerde düşüşe yol açacağı tahmin edilmektedir. Uygun hastalarda SITT tedavisine öncelik veren stratejiler Fransa'da hastalık yükünün azalmasına yol açabilir.

LİTERATÜR ÖZETİ

Yaşlı KOAH Hastalarında İnhaler Tedaviye Uyumu Etkileyen Engeller ve Kolaylaştırıcı Faktörler: Niteliksel Bir Çalışma

Çeviren: Dr. Ali Kırac

SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Liu YR, Zhang W, Huang Y, et al. Barriers and Facilitators to Inhaler Adherence in Elderly Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Qualitative Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025;20:3827-3838.

Giriş

İnhaler tedavi, KOAH'ın farmakolojik tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ancak ileri yaşta görme kaybı, bilişsel gerileme, el becerilerinde azalma ve kompleks tedavi şemaları nedeniyle inhaler kullanımına uyum önemli ölçüde bozulabilmektedir. Özellikle yaşlı KOAH hastalarında inhaler tedaviye uyumu etkileyen faktörlerin yalnızca nicel verilerle açıklanamayacağı, hastaların kişisel deneyimlerinin ve algılarının da önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, yaşlı KOAH hastalarında inhaler tedaviye uyumu etkileyen kolaylaştırıcı ve engelleyici faktörleri hastaların kendi deneyimleri üzerinden değerlendirmektir.

Bu çalışma, Çin'de üçüncü basamak bir merkezde yürütülen tanımlayıcı niteliksel bir araştırmadır. Çalışmaya 60 yaş ve üzeri, en az 3 aydır inhaler tedavi kullanan KOAH hastaları dahil edildi. Astım veya bronşektazi gibi ek solunum hastalığı olanlar, ağır komorbiditesi bulunanlar ve mental bozukluğu olan bireyler dışlandı. Veriler, yüz yüze yarı yapılandırılmış görüşmeler ile toplandı ve içerik analizi yöntemiyle NVivo 11 programı kullanılarak değerlendirildi. Görüşmeler, veri doygunluğuna ulaşılan kadar sürdürüldü ve toplam 20 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 75,9 yıl olup katılımcıların %35'i kadındı. İçerik analizi sonucunda inhaler tedaviye uyumu etkileyen iki ana tema belirlendi; uyumu kolaylaştıran faktörler ve uyumu bozan engeller. Kolaylaştırıcı faktörler arasında inhaler cihazların kolay kullanılabilir olması ve inhaler tedavinin faydasının hissedilmesi yer aldı. Hastalar, cihazların basit mekanizmaya sahip olmasının ve günlük yaşama kolay entegre edilebilmesinin tedaviye devam etmelerini kolaylaştırdığını belirtti. Ayrıca inhaler tedavi sonrası nefes darlığı ve öksürükte belirgin düzelme hissedilmesi, tedaviye olan güveni artırdı.

Tedaviye uyumu bozan başlıca engeller ise fiziksel kısıtlılıklar, hasta-sağlık çalışanı iletişimindeki eksiklikler, unutkanlık ve ilaç teminindeki zorluklar olarak tanımlandı. İleri yaşa bağlı el gücü kaybı nedeniyle cihazı kullanmakta zorlanan hastalar olduğu görüldü. Bazı hastalar inhaler tedavinin yalnızca semptom olduğunda kullanılması gerektiğini düşündüğünü ifade etti. Ayrıca inhaler kullanım tekniği konusunda yeterli eğitim alamadıklarını ve gerektiğinde danışabilecekleri sürekli bir iletişim kanalının bulunmadığını belirttiler. Özellikle taburculuk sonrası unutkanlık ve günlük yaşam yoğunluğu nedeniyle inhaler kullanımının aksadığı vurgulandı. Hastalar ayrıca inhaler ilaçların kısa sürede tükenmesi ve reçeteleme kısıtlılıklarının tedaviye uyumu zorlaştırdığını ifade etti.

Tartışma

Bu çalışma, yaşlı KOAH hastalarında inhaler tedaviye uyumu etkileyen faktörleri hasta deneyimleri üzerinden ayrıntılı şekilde değerlendiren az sayıdaki niteliksel çalışmadan biridir. Bulgular inhaler tedavide yalnızca doğru cihaz kullanımının değil, hastaların tedavinin gerekliliğini ve yararını anlamalarının da uyum açısından kritik olduğunu göstermektedir. Özellikle cihazın kolay kullanılabilir olması ve günlük yaşama rahat entegre edilebilmesi, yaşlı bireylerde inhaler tedaviye bağlılığı artıran önemli faktörler olarak öne çıkmıştır. Çalışmada elde edilen bu sonuçlar, daha önce Almanya’da yapılan ve inhaler seçiminde “kullanım kolaylığının” en önemli tercih nedeni olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur.

Hastaların inhaler tedavi sonrası nefes darlığında azalma ve semptom kontrolü hissetmeleri, tedaviye olan güveni artırmıştır. Bu durum, Sağlık İnanç Modeli’nin “algılanan fayda” bileşeni ile uyumlu bulunmuştur. Araştırmacılar, inhaler ilaçların etkileri ve uzun dönem faydaları konusunda ayrıntılı hasta eğitiminin tedavi uyumunu artırabileceğini vurgulamaktadır. Buna karşın birçok hastanın inhaler tedaviyi yalnızca semptom olduğunda kullanılması gereken bir tedavi olarak görmesi dikkat çekicidir. Hastaların tedavi gerekliliği konusunda yanlış inanışlara sahip olması, düzenli idame tedavisini bozabilmektedir. Bu durum, sağlık çalışanları ile hasta arasındaki iletişimin yetersizliğinin önemli bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada ayrıca inhaler kullanım eğitiminin yetersiz olduğu ve yaşlı hastaların tekrar eden eğitim ihtiyacı duyduğu gösterilmiştir. Hastalar, inhalasyon ve nefes tutma süreleri gibi teknik ayrıntıları zaman içinde unuttuklarını ve gerektiğinde danışabilecekleri sürekli bir iletişim sistemi istediklerini ifade etmişlerdir. Bu bulgular, düzenli inhaler teknik değerlendirmesi ve sürekli hasta eğitiminin önemini desteklemektedir. Araştırmacılar, e-sağlık uygulamalarının hasta-sağlık çalışanı iletişimini güçlendirebileceğini ve inhaler uyumunu artırabilecek potansiyel araçlar olabileceğini belirtmektedir.

İleri yaşa bağlı fiziksel kısıtlılıkların inhaler kullanımını belirgin şekilde zorlaştırdığı görülmüştür. Özellikle el kas gücündeki azalma nedeniyle cihazı aktive etmekte zorlanan hastalar bulunmuştur. İşitme kaybı nedeniyle cihazdan gelen “klik” sesini duymakta

zorlanan hastalar, görsel doz göstergeleri talep etmiştir. Bu nedenle, yaşlı bireylerin fiziksel özelliklerine göre uyarlanmış inhaler cihazların geliştirilmesi tedavi uyumunu artırabilir. Ayrıca aile desteği ve bakım verenlerin hatırlatıcı rolü inhaler tedavi sürekliliği açısından önemlidir.

Çalışmanın önemli sınırlılıkları arasında tek merkezli tasarım, hasta sayısının sınırlı olması ve KOAH şiddetinin ayrıntılı olarak değerlendirilmemesi yer almaktadır. Ayrıca bakım veren bireylerin görüşleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Buna rağmen çalışma, yaşlı KOAH hastalarının inhaler tedaviye ilişkin deneyimlerini doğrudan ortaya koyması açısından değerli bilgiler sunmaktadır. Sonuç olarak, yaşlı KOAH hastalarında inhaler tedavi uyumunu artırmak için cihazların hasta ihtiyaçlarına göre uyarlanması, inhaler tedavinin faydalarına yönelik farkındalığın artırılması ve hasta-sağlık çalışanı iletişiminin güçlendirilmesi gerekmektedir.

Editörlerin notu

Çalışmanın verileri ülkemizdeki inhaler tedaviye uyumsuzluk sorununa da ışık tutmaktadır. Gerçekte bu global bir sorundur. Ancak ülkemizde yapılan çalışmalar sorunun çok ciddi boyutlarda olduğunu ortaya koymuştur. Bunun iki önemli nedeni var. Birincisi hastaya verilen cihaz ve cihazların hatalı seçimleri diğeri ise sürdürülebilir bir eğitim uygulanmamasıdır. TÜSAD KOAH ve Astım Çalışma grupları ve özellikle İnhalasyon Tedavileri Çalışma Grubu konunun önemini sürekli gündemde tutmakta ve çözüm önerileri sunmaktadır. Bu yazıyı okuyan meslektaşlarımızın derneğimiz web sitesinde yer alan ilgili yazıları okumalarını öneriyoruz.