

15. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Komorbiditeler

Dr. Öğr. Üyesi Şebnem Emine PARSPUR, Doç. Dr. Ümran ERBAY

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) sıklıkla diğer hastalıklarla birlikte bulunur. Ortak risk ve patogenetik faktörlerin varlığı birliktelikte önemli rol oynamaktadır. Komorbiditeler prognoz ve mortalite üzerinde anlamlı etkiye sahiptirler. KOAİ'nin her evresinde beraber bulunabilen bu hastalıkların ayırıcı tanısında güçlükler yaşanabilir. Kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, anksiyete, depresyon, metabolik sendrom, diyabet, gastroözofajial reflü, akciğer kanseri, bronşektazi ve obstrüktif uyku apne sendromu KOAİ'ye eşlik eden en önemli hastalıklardandır. Komorbiditelerin varlığı KOAİ tedavisinde değişiklik gerektirmemektedir. Komorbiditeler de kendi standart tedavi protokolleri dahilinde tedavi edilmelidirler.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) sık karşılaşılan tedavi edilebilir, önlenilebilir bir hastalık olup, zararlı gaz, partikül maruziyeti ve anormal akciğer gelişimine neden olan kişisel faktörler nedeniyle gelişen hava yolu ve alveolar anormalliklere bağlı olarak ortaya çıkan kalıcı hava akım kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterizedir (1). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalık tüm dünyada ölümcül hastalıklar arasında üçüncü sırada yer almaktadır (2).

Pulmoner ve ekstrapulmoner etkileri olan bu hastalıkta sistemik etkiler daha çok sistemik inflamasyonla artan oksidatif stres, dolaşımda artan inflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanları vasıtasıyla gerçekleşmektedir (3,4). Bu sistemik inflamasyon KOAİ'nin diğer hastalıklarla sıklıkla birlikte görülmesine neden olur. Komorbidite diye adlandırdığımız bu durumlar hastalık prognozunu kötü yönde etkileyerek morbidite

ve mortalitenin artmasına neden olabilirler (3,4). Bazı komorbiditelerin gelişiminde sistemik inflamasyon kadar ortak etyolojik faktörlerin (sigara, ileri yaş, fiziksel inaktivite vb.) varlığı da rol oynamaktadır (3).

KOAİ komorbiditeler birlikteliği hastalık prognozunu kötü etkilemesinin yanında morbidite riskini artırarak hastane başvuru sayısını ve yatış süresini arttırmakta ve sağlık harcamalarının artmasına neden olmaktadır (5).

Komorbiditeler KOAİ'nin her evresinde görülebilirler (6). Birliktelikleri ayırıcı tanıda güçlük çekilmesine neden olabilir (1-6). Örneğin; KOAİ ve kalp yetmezliği olan bir vakada kalp yetmezliğindeki kötüleşme karşımıza KOAİ alevlenme tablosu olarak çıkabilir.

Ayrıca, KOAİ varlığı kendisi kadar diğer komorbiditelerin prognozunu da kötü etkileyen bir durumdur (1). Koroner by-pass cerrahisi uygulanması gereken

iskemik kalp hastalığı olan vakalarda KOAH eşlik etmesi durumunda morbidite ve mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir (1-7).

Komorbiditelerin varlığı KOAH tedavisinde değişiklik yapılmasını gerektirmemekle beraber komorbiditelerin tedavisi de kendi standart tedavi prosedürleri dahilinde olmalıdır (1).

KOAH'a eşlik eden komorbiditeler kardiyovasküler hastalıklar, anksiyete-depresyon, osteoporoz, metabolik sendrom-diabet, gastroözofajial reflü, akciğer kanseri, bronşektazi ve uyku apne sendromudur. Ayrıca, KOAH vakaları anemi ve D vitamini eksikliği açısından da değerlendirilmelidirler (1).

KOAH'a eşlik eden hastalıklardan en sık görüleni kardiyovasküler hastalıklardır (8). Kırkdört yaş üstü 20000 kişiyi kapsayan bir çalışmada KOAH'lı hastaların %20'sinde kardiyovasküler bir hastalığa rastlanılmıştır. Aynı çalışmada KOAH'lı olmayan hastalarda bu oran %9 olarak saptanmıştır (8). KOAH'ta kardiyovasküler hastalık riskindeki artışta hastalığın kendisinin neden olduğu sistemik inflamasyon kadar ortak etyolojik faktörlerin varlığı da rol oynamaktadır (9). Kardiyovasküler hastalıklar olarak kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, aritmiler ve hipertansiyon sayılabilir.

İkinci en sık görülen komorbidite anksiyete ve depresyondur. Stabil KOAH'lılarda depresyon sıklığı %10-42, anksiyete sıklığı %10-19 arasında değişmektedir (3).

Akciğer kanserinde gerek ortak risk faktörleri gerek sistemik inflamasyon nedeniyle KOAH birlikteliği sıktır. Eşlik eden komorbiditeler arasında mortalitesi en yüksek olarak akciğer kanseri bildirilmiştir (1).

1. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar en sık eşlik eden hastalık grubudur. Her iki hastalıkta da ortak risk faktörleri, patofizyolojik mekanizmalar ve semptomlar mevcuttur. Sistemik inflamasyon, sigara, ileri yaş ve fiziksel inaktivite birlikteliğin nedenleri olarak gösterilebilir (9).

KOAH progresyonuna bağlı pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve disritmiler gelişimi bilinen sonuçlardır (10). Ayrıca, KOAH'lı vakalarda sol kalp yetmezliği varlığının egzersiz intoleransına, karbonmonoksit difüzyonunda azalmaya neden olduğu ve sağ kalp yetmezliği gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (11).

KOAH olan vakalar olmayan vakalara göre kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek insidans ve prevalansa sahiptirler (11). Ayrıca, KOAH'lılarda kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riski solunum yetmezliğine bağlı ölüm riskinden yüksek saptanmıştır (12).

1.1. Kalp Yetmezliği

KOAH ve kalp yetmezliği birlikteliği sık görülmektedir. KOAH olan vakalarda kalp yetmezliği görülme oranı %20-70 arasında değişmekte olup, hastaneye yatan kalp yetmezlikli vakaların %10'unda da KOAH varlığı bildirilmiştir (1-13).

KOAH olan vakalarda olmayanlara göre kalp yetmezliği gelişme riskinin yaklaşık 4.5 kat arttığı saptanmıştır (14).

KOAH'ta mevcut olan kronik inflamasyon ateroskleroz gelişimini artırarak iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gelişimine neden olmaktadır (14). Ayrıca, sigara ve fiziksel inaktivite gibi ortak risk faktörleri de komorbidite gelişiminde rol oynamaktadır.

KOAH ve kalp yetmezliği beraberliğinde morbidite ve mortalite riski artmıştır. KOAH vakalarında tesadüfi saptanan kalp yetmezliği tüm mortalite nedenleri için anlamlı ve bağımsız bir risk faktörüdür (1).

Kalp yetmezliği olan KOAH vakalarında alevlenme riskinin ve hastane yatışlarının arttığı saptanmıştır (15). Tanımlanmamış kalp yetmezliği KOAH alevlenmesini taklit edebildiği gibi alevlenmenin şiddetlenmesine de neden olabilmektedir (1). Hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon desteği sağlanan KOAH vakalarının %40'ında sol ventrikül yetmezlik bulguları saptanmıştır (1-16).

Kalp yetmezliği ve KOAH semptomları benzerdir. Halsizlik ve efor dispnesi her iki hastalıkta da ortak semptomlardan olup egzersiz intoleransına neden olmaktadır. Ortopne, nokturnal öksürük ve paroksizmal nokturnal dispne ön planda kalp yetmezliğini juguler venöz dolgunluk ve hepatomegali ise KOAH'lı vakada daha çok sağ kalp yetmezliğini düşündürmektedir. Ortak semptomlar nedeniyle eşlik eden kalp yetmezliği gözden kaçabilmektedir (15). EKG, pro-BNP, NT-proBNP düzeyleri ve özellikle ekokardiyografik incelemeler tanıda kolaylık sağlamaktadır (13).

KOAH kalp yetmezliği birlikteliğinde kalp yetmezliği kılavuzları eşliğinde tedavi düzenlemesi yapılmalıdır. KOAH varlığı nedeniyle tedavi değişikliği gerekme-

mektedir. Beta-1 blokörler kalp yetmezliğinde sağ kalımı arttırmakta ve kılavuzlarca önerilmektedir. Beta-1 blokörlerin KOAH'ta kullanımının güvenli olduğu bildirilmesine rağmen sık kullanılmamaktadırlar (1). Selektif beta-1 blokörlerin kullanımı önerilmektedir (1-13). ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve statinlerin kullanımının KOAH'lı hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. KOAH ve kalp yetmezliği birlikteliğinde inhale β_2 -agonistlerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, akut akciğer ödeminin eşlik ettiği kalp yetmezliğinde ve hiperkapnik solunum yetmezliği ile seyreden KOAH alevlenmelerinde non invaziv mekanik ventilasyon desteği diğer tedavi seçeneklerindedir (1-13).

1.II. İskemik Kalp Hastalığı

Kardiyovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalıkları KOAH'lı hastalarda en sık rastlanan komorbiditelerden biridir (17). Ortak risk faktörlerinden olan sigara içimi akciğerlerde inflamasyona ve endotelial hasara neden olur ve bu durum KOAH ve koroner arter hastalığı gelişimiyle sonuçlanır. Ayrıca, KOAH gelişimi ile tetiklenen sistemik inflamasyon da koroner arter hastalığı oluşumuna zemin hazırlar. Sistemik inflamasyon aynı zamanda ateroskleroz gelişimine de neden olmaktadır (17).

KOAH hastalarında koroner arter hastalığı birlikteliği %7-34 oranında değişmektedir (17). Her iki hastalık gelişiminde de sigara içimi, ileri yaş ve çevresel kirlilik gibi ortak risk faktörleri rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada KOAH olan ve koroner arter hastalığından şüphelenilen hastalarda tıkalı koroner arter lezyonlarının KOAH olmayan vakalara göre daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (18). Ayrıca, FEV₁ değerinde her %10'luk düşüşte kardiyovasküler mortalitenin %28 arttığı bulunmuştur (18).

KOAH'lılarda myokard infarktüs riskinin KOAH olmayanlara göre yüksek olduğu ve bunun nedeninin inflamasyon ve azalmış FEV₁ değerleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (19). KOAH alevlenmeleri myokard infarktüsü gelişme riskini arttırmaktadır. Alevlenmeyi takiben ilk otuz gün içinde iskemik kardiyak olay gelişme olasılığı yüksek saptanmıştır (1). Troponin yüksekliği olan vakalarda kısa ve uzun dönem mortaliteyi de içeren negatif sonuçların gelişme riski artmıştır (20). KOAH olan vakalarda myokard infarktüsü sonrası prognoz KOAH olmayanlara göre daha kötüdür (21). Akut myokard infarktüsü geçiren vakaların %7-30'unda KOAH saptanmıştır (1).

KOAH'ta koroner arter hastalığının saptanmasında koroner anjiyografi gibi invaziv prosedürlerin ve efor kapasitelerinin kısıtlılığı nedeniyle efor testi gibi ek incelemelerin uygulanması zor olabilir. Kardiyak risk faktörü mevcut olan KOAH vakalarında istirahat anında 12 derivasyonlu EKG çekilmesi iskemik bulguların erken saptanmasında faydalıdır. Böylelikle gerektiğinde tanı ve tedavi amaçlı ek kardiyak işlemler uygulanabilmektedir (22).

KOAH iskemik kalp hastalığı birlikteliğinde kardiyak kılavuzlar doğrultusunda tedavi planı yapılması önerilmektedir (1).

1.III. Periferik Arter Hastalığı

KOAH'lı vakaların çoğuna vasküler hastalıklar eşlik etmektedir. Semptomatik vasküler hastalıkların bilinen en önemli nedeni aterosklerozdur. Periferik arter hastalığı sıklıkla ateroskleroza bağlı olarak alt ekstremitelerde arterlerinde oklüzyon durumudur ve el bileği-brakial index ölçümünün 0.9'dan küçük olması tanı koydurucudur.

Periferik arter hastalığı çoğu zaman asemptomatik seyretmekle beraber intermittan kladikasyon, istirahatte bacak ağrısı, ülserasyon ve gangrene de neden olabilmektedir. Sistemik inflamasyon, sigara içimi ve diyabet periferik arter hastalığı için predominant risk faktörleridir (23). KOAH periferik arter hastalığı birlikteliğinde de sigara içimi, ateroskleroz ve sistemik inflamasyon rol oynamaktadır (24).

Terzikhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH hastalarında periferik arter hastalığı gelişme riskinin iki kat arttığı fakat periferik arter hastalığının mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (23).

Periferik arter hastalığı gelişme riski KOAH olan vakalarda %8.8 iken, olmayanlarda %1.8-2.6 saptanmıştır (1-25). Aynı çalışmada KOAH olan vakaların yaklaşık üçte ikisinde periferik arter hastalığı kanıtlanmış olmasına rağmen vakaların asemptomatik olduğu veya özgeçmişlerinde periferik arter hastalığının olmadığı bildirilmiştir (25). GOLD evre 1'de periferik arter hastalığı oranı %5.1 iken, evre 3'te %11.1 saptanmıştır ve KOAH evresi ilerledikçe periferik arter hastalığı görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (25).

COSYCONET çalışmasında KOAH ve periferik arter hastalığının birlikte görüldüğü vakalarda fonksiyonel kapasitenin bozulduğu ve altı dakika yürüme mesafesinin kıaldığı bildirilmiştir (26). Bu nedenle KOAH hastaları intermitan kladikasyon açısından sorgulanmalı ve el bileği-brakial indeks hesaplanmalıdır. Pe-

riferik arter hastalığı varlığı diğer vasküler alanlarda ateroskleroz gelişimi açısından bir indikatör olarak değerlendirilebilmekte ve bu yaklaşım KOAH vakalarında kardiyovasküler hastalık varlığının saptanmasında yardımcı olabilmektedir (27). Tersine bir yaklaşımla da periferik arter hastalığı saptanan vakalarda spirometrik inceleme yapılarak vakaların KOAH açısından irdelenmesi uygun olabilir.

Periferik arter hastalığı ve KOAH birlikteliğinde tedavi genel tedavi yaklaşımı doğrultusunda yapılmalı ve gerekirse girişimsel veya cerrahi prosedürler uygulanmalıdır.

1.IV. Aritmi

Atrial fibrilasyon ve KOAH ortak patofizyolojiyi paylaşmaları nedeniyle sıklıkla birlikte bulunabilmektedir. Atrial fibrilasyon nedeniyle hastanede yatan vakaların çoğunda KOAH ortak komorbidite olarak eşlik etmektedir (28).

Sigara içimi dışında azalmış akciğer kapasitesinin atrial fibrilasyon gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir (29). KOAH tedavisinde kullanılan beta adrenerejik agonistler ve teofilin de atrial fibrilasyon gelişimine neden olabilmektedir.

KOAH ve atrial fibrilasyon birlikteliğinde prognoz kötü seyrebilir. Shin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada son dönem KOAH hastalarında atrial fibrilasyon prevalansı %12.9-21.3 saptanmış ve ayrıca atrial fibrilasyon varlığının hastanede yatış süresini, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve hastanede ölüm oranını arttırdığı bildirilmiştir (28).

Hirayama ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise KOAH alevlenmesini takip eden doksan gün içinde atrial fibrilasyon nedeni hastane yatışlarının arttığı saptanmıştır (30). KOAH alevlenme ile hastaneye başvuran 152 hastanın 24 saatlik Holter takibi sonucunda %30.3 atrial fibrilasyon, %12.5 paroksizmal atrial fibrilasyon, % 34.2 supraventriküler taşikardi ve %25.6 ventriküler taşikardi saptanmıştır (31). Atrial fibrilasyon KOAH atağın tetikleyicisi olabileceği gibi KOAH atak nedeniyle de gelişebilmektedir.

Atrial fibrilasyon varlığında KOAH tedavisinde değişiklik yapılmasına gerek yoktur. Bronkodilatörler potansiyel proaritmijenik ajanlar olarak tanımlanmalarına rağmen uzun etkili β_2 -agonistler, antikolinerjik ilaçlar ve inhale kortikosteroidler güvenle kullanılabilirler (1) Kısa etkili β_2 -agonistler ve teofilin ise atrial fibrilasyona neden olabileceği için kullanımında dikkatli olunmalıdır (1).

1.V. Hipertansiyon

Hipertansiyon KOAH vakalarında sık görülen komorbiditelerden biri olup prognoz üzerinde kötü etkilere neden olabilir (1-4). Tüm dünyada yaklaşık 1.13 milyon kişide HT mevcut olup bu hastalıkla en sık birliktelik gösteren hastalıklardan birinin KOAH olduğu bilinmektedir (3).

KOAH ve bozulmuş akciğer fonksiyonları gibi hipertansiyon kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Dolayısıyla KOAH hastalarında hipertansiyon görülme sıklığının artması kardiyovasküler hastalık gelişimine daha da fazla neden olmaktadır (33).

KOAH ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde kronik sistemik inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, endojen ve eksojen mekanizmalar nedeniyle artan oksidatif stres endotelial disfonksiyona neden olmaktadır (34). Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin varlığı otonomik disfonksiyon, ateroskleroz ve arteriyel damar sertliği gelişme riskini arttırmaktadır (35). KOAH hastalarında sigara içiminin devam etmesi de arteriyel damar sertliğinin artmasına katkıda bulunmaktadır (36). KOAH alevlenme sıklığı arttıkça arteriyel damar sertliği gelişimi de artmaktadır (37). Böylelikle hipertansiyon birlikteliği riski de artmaktadır.

Hipertansiyon ile ilişkili olan diastolik disfonksiyon egzersiz intoleransına neden olabileceği gibi KOAH alevlenme ile ilişkili semptomları da taklit ederek hastaneye yatış gereksinimini arttırabilmektedir (1).

KOAH'lılarda optimal kan basıncı seviyesini sağlayabilmek önem taşımaktadır. KOAH ve hipertansiyon birlikteliğinde tedavi genel hipertansiyon kılavuzlarının önerileri doğrultusunda düzenlenmelidir (1). Farklı antihipertansif tedavilerin yan etkileri ve pulmoner kontrol amaçlı kullanılan ilaçlarla antihipertansif ilaçların ekileşimi konusunda bilgi sahibi olmak etkin bir tedavi için gereklidir (38). KOAH'lı hipertansif hastalarda optimal kan basıncı seviyesini ayarlamak hastalığın ileri evre olması durumunda veya eşlik eden obezite gibi faktörler nedeniyle zor olabilmekte ve ek tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir (38).

KOAH tedavisinde sistemik steroidlerin kullanımı da kan basıncı regülasyonunu etkileyerek hipertansiyon neden olabilmektedir. KOAH alevlenme ile başvuran 314 vakanın incelendiği çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada beş gün süreyle prednizon alan grup ile 14 gün süreyle prednizon alan grup arasında hipertansiyon insidansı açısından anlamlı fark saptan-

mamıştır. Fakat kan basıncında yükselmeler tüm vakaların %10'unda görülmüş olup, beş günlük tedavi grubu ile 14 günlük tedavi grubu arasında ise anlamlı fark bulunmuştur (39).

Son kılavuzlarda hipertansiyon tedavisinde selektif beta blokör kullanımının daha geri planda olması gerektiği ve KOAH kardiyosküler hastalık birlikteliğinde beta blokörlerin tercih edilmesinin uzun etkili β_2 -agonist etkisini azaltmadığı veya kardiyovasküler olay riskini arttırmadığı belirtilmektedir (1).

Antihipertansif tedavi değişikliği gerektiğinde KOAH hastasının mevcut hastalığının durumu kadar tercih edilecek ilaçların pulmoner ve ekstrapulmoner yan etkileri de göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (39). Ayrıca, vakaların kardiyovasküler ve pulmoner semptomları da yakından izlenmelidir (39).

2. OSTEOPOROZ

KOAH'lı vakalarda osteoporoz prevalansı %9-69 arasında değişmektedir (40). KOAH pulmoner ve sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan solunumsal bir hastalık olup, çoğu komorbite patogenezinde yer aldığı gibi osteoporoz oluşumunda da sistemik inflamasyon rol oynamaktadır. Ayrıca, KOAH tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidler, ileri yaş, düşük fiziksel aktivite, sigara içimi ve D vitamini eksikliğinin de osteoporoz gelişimine neden olduğu bilinmektedir (40).

Düşük vücut kitle indeksi ve kas zayıflığı ileri evre KOAH hastalarında görülmektedir. Düşük vücut kitle indeksi kemik hücrelerinin gelişimi ve değişiminden sorumlu olan hormon seviyelerini etkileyerek osteoporoz gelişimine neden olmaktadır (42). Ayrıca, KOAH vakalarında düşük vücut kitle indeksi ve kas zayıflığı artmış sistemik inflamasyon ile ilişkilidir ve bu durum osteoporoz riskini arttırmaktadır (43).

KOAH vakalarında osteoporoz varlığı asemptomatik olması ve sıklıkla kemik kırığı gelişene kadar tanı konulmamış olması nedeniyle problemlere neden olmaktadır (1). Osteoporoz kaynaklı kırıklar prognozu kötü etkileyerek hastane yatış ve mortalite oranlarını arttırmakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir (41). Osteoporoz kaynaklı kırıklar en sık vertebral kırıklar olarak karşımıza çıkmaktadır. Kırık gelişim riski aktif sigara içimi, sigara içim süresi, steroid kullanımı ve ataklarla ilişkili olarak artmaktadır (1). İnhal kortikosteroid kullanımının osteoporoz ve kemik kırığı gelişme riski üzerine etkisi ise belirsizdir.

9651 KOAH'lı ve 59.454 referans kontrol vakanın analiz edildiği ARCTIC çalışmasında; KOAH'lı va-

kaların en az bir kez osteoporoz ilişkili bir olay yaşadığı, yüksek doz inhale steroid kullanan vakalarda ise bu riskin düşük doz inhale steroid kullanan veya hiç kullanmayan vakalara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu gösterilmiştir (44). TORCH çalışmasında ise inhale kortikosteroid tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerine anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (45). Scanion ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada da üç yıldan fazla süreyle inhale kortikosteroid kullanımında femur boynu ve lomber kemiklerde kemik mineral dansitesinde kayıp geliştiği gösterilmiştir (46).

Literatürde osteoporoz varlığında KOAH tedavisinin normal prosedürler dahilinde planlanması, osteoporoz tedavisinin de klasik osteoporoz tedavi kılavuzlarına göre yapılması önerilmektedir (1).

3. ANKSİYETE VE DEPRESYON

KOAH vakalarında anksiyete ve depresyon gelişme olasılığı yüksektir (1). Anksiyete ve depresyon prevalansı %6-58 arasında değişmektedir (47). Depresyon ve anksiyete kadar panik bozukluk ve panik atak sıklığı da normal popülasyona göre 10 kat artmıştır (48). Diğer psikiyatrik hastalıklar da KOAH ile sık birliktelik göstermekle beraber çoğu teşhis edilmemiş ve dolayısıyla tedavi altında olmayan hastalıklardır (1). KOAH'lı bayanlarda anksiyete ve depresyon görülme sıklığı erkeklerden fazladır (48).

KOAH'ta anksiyete ve depresyon nedenleri multifaktördür. Dispne ve azalmış egzersiz kapasitesi anksiyete ve depresyon gelişiminde alta yatan nedenler olarak bildirilmiştir (49).

Anksiyete ve depresyon KOAH'ta önemli komorbiditelerden biridir. Kötü prognoz genç yaş, kadın cinsiyet, sigara içimi, düşük FEV₁, öksürük, yüksek SGRQ skoru, kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkilidir (1).

Anksiyete ve depresyon varlığı KOAH'lı vakaların yaşam kalitesini düşürerek hastalık prognozunu kötü yönde etkiler (49). Depresyonun eşlik ettiği KOAH'lılarda hastaneye yatış sıklığının, acil başvuru sayısının ve alevlenme sonrası hastanede yatış süresinin arttığı saptanmıştır (50). KOAH panik atak ve anksiyete birlikteliğinde KOAH alevlenme riski artmıştır (48). Bu vakalarda acil veya hastane tedavisi sonrası ilk bir ay içinde alevlenme nedeniyle hastane başvurusu gerçekleştiği görülmüştür (48).

KOAH'ta mortalite üzerine yapılan çalışmaların çoğu psikolojik prognostik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Mental sağlık problemleri mortalite riskini anlamlı ölçüde arttırmaktadır (51). Depresyon varlığı

güçlü bir mortalite prediktörü olup, bu durum hastalık ciddiyeti, fizyolojik ve demografik faktörler gibi diğer prognostik faktörlere göre mortalite üzerinde daha büyük etkiye sahiptir (52). Ayrıca, depresyon ve anksiyete diğer risk faktörleri ile etkileşerek mortalite üzerinde daha büyük bir etki yaratırlar (48). KOAH olan vakalarda olmayanlara göre intihar girişim riskinin 1.9 kat arttığı bildirilmiştir (1).

KOAH'ın anksiyete ve depresyon ile birlikteliğinde tedavi planında değişiklik yapmak gerekmemektedir (1) KOAH'lı vakalarda uygulanan pulmoner rehabilitasyon, egzersiz kapasitesini ve SGRQ skorunu arttırdığı kadar kişinin mental sağlığı üzerinde de olumlu etkiler sağlayarak anksiyete ve depresyonun tedavisinde yararlıdır (1-48).

Literatürde, KOAH birlikteliğinde anksiyete ve depresyon tedavisinin genel tedavi kılavuzlarına göre düzenlenmesi önerilmektedir (1).

4. GASTROÖZOFAJIAL REFLÜ

Gastroözofajial reflü toplumda en sık görülen gastroözofajial hastalıklardan biri olup KOAH ile birlikteliği siktir. KOAH vakalarında gastroözofajial reflü prevalansı %17-78 arasında değişmektedir (53). KOAH'lılarda KOAH olmayanlara göre proksimal ve distal reflü gelişme riski beş kat daha fazla saptanmıştır (54). KOAH'ın her evresinde gastroözofajial reflü görülebilmekte ve hastaların bu açıdan sorgulanması önerilmektedir. Gastroözofajial reflü semptomatik olduğu kadar asemptomatik de olabilmektedir (53,54). Asemptomatik gastroözofajial reflü KOAH birlikteliği %20-74 olarak saptanmıştır (53).

Sigara içimi komorbidite gelişiminin nedenlerinden biridir. Nikotin özofagus sfinkter tonusunu azaltır ayrıca asit salgılanmasını arttırarak gastroözofajial reflü görülme riskini arttırır. İçilen paket yıl sayısı arttıkça gastroözofajial reflü olasılığı artar. Paket yıl miktarı gastroözofajial reflü gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (55). Anksiyete de asit salgılanmasını arttırarak gastroözofajial reflü semptomalarını şiddetlendirir. KOAH hastalarında anksiyete sıklığı göz önünde bulundurulursa bu durum da komorbiditenin diğer bir nedeni olabilir (53). KOAH'lılarda gastroözofajial reflü kaynaklı gastrik içeriğin pulmoner mikroaspirasyonları sık görülmektedir. Değişik evrelerdeki KOAH vakalarının balgam örnekleri incelendiğinde %33'ünde pepsin varlığı saptanmıştır (56).

KOAH tedavisinde kullanılan beta agonist, antikolinergik, teofilin ve kortikosteroidler özofagus sfinkter

tonusunu azaltarak ve özofagus motilitesini etkileyerek gastroözofajial reflü gelişimine neden olurlar (53).

İleri yaş, yüksek vücut kitle indeksi ve eşlik eden obstrüktif uyku apne sendromu ve kardiyak hastalıklar gastroözofajial reflü KOAH birlikteliğine neden olur (53).

Gastroözofajial reflünün vagal sinir ilişkili bronko-konstrüksiyon oluşturması ve pulmoner mikroaspirasyona yol açması nedeniyle KOAH hastalık siddeti üzerine etkisi bulunmaktadır (53).

Gastroözofajial reflü birlikteliği olan KOAH'lı vakalarda alevlenme riski yüksektir (57). Gastroözofajial reflünün alt hava yollarında bakteri kolonizasyonunu arttırarak alevlenme riskini arttırdığı düşünülmektedir ve alevlenme riskinin arttırmasının da prognozu kötü yönde etkilediği bildirilmiştir (1-53).

KOAH varlığı gastroözofajial reflü tedavisinde değişiklik yapılmasını gerektirmemektedir. Genel önlemler alınarak H₂ reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri tercih edilebilir. Sasaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada proton pompa inhibitörlerinin KOAH alevlenme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (58). Fakat yüksek maliyetli bu tedavinin alevlenmeleri önlemedeki yeterlilikleri halen tartışmalıdır (1).

5. METABOLİK SENDROM VE DİABET

Metabolik sendrom abdominal obezite, arteriyel hipertansiyon, kan şekeri yüksekliği ve dislipidemi ile karakterize kompleks bir durumdur. Metabolik sendrom aterosklerotik kalp hastalığına neden olmasının yanında tip 2 diabetes mellitus gelişim riskini de arttırmaktadır (59).

KOAH ve metabolik sendrom birlikteliğinde prevalans %21-58 arasında bildirilmiştir (60). Metabolik sendrom varlığının %30'dan fazla olduğu düşünülmektedir (1). Obezite, fiziksel inaktivite, sigara içimi, kortikosteroid kullanımı, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres patogenezi de rol oynamaktadır (60).

KOAH'lı vakaların %50'sine metabolik sendrom komponentlerinden biri eşlik etmektedir (61). KOAH hastalarına eşlik eden metabolik sendrom prognozu kötü etkilemekte ve mortalite riskini arttırmaktadır (1-61). Metabolik sendrom varlığı on yıl içinde tip 2 diabetes mellitus gelişim riskini beş kat, kardiyovasküler hastalık gelişim riskini iki kat ve inme gelişim riskini ise iki kat arttırmaktadır. KOAH ve metabolik sendrom birlikteliğinde bu durumların görülme riski ve komplikasyonlar ise daha da artmaktadır (61). Metabolik

sendromlu KOAH vakaları daha fazla semptomatik, daha fazla tedavi gereksinimi olan ve FEV₁ değerleri daha düşük olan vakalardır (62).

Genel popülasyonda tip 2 diyabet gelişme riski %10 iken KOAH hastalarında bu risk daha yüksek olup %18'dir (63) KOAH diyabet gelişime riskini arttırmasının yanında kendisi de diyabete eşlik eden en önemli komorbiditelerdendir (63).

Persistan sistemik inflamasyon her iki hastalığın progresyonunda önemli rol oynamaktadır ve sigara içimi tarafından tetiklenen sistemik inflamasyon ve oksidatif stres insülin direncini kötü yönde etkileyerek diyabet gelişme riskini iki kat arttırmaktadır (63). Ayrıca, hava yolu inflamasyonu glukoz metabolizmasında bozulmaya yol açarak diyabet gelişmesine yol açmaktadır (64). KOAH tedavisinde kullanılan kortikosteroidler de kan şekeri regülasyonunda bozulmaya neden olmaktadır (65).

Diyabet hastalarında akciğer fonksiyonlarında bozulma mevcut olup hastalığın şiddeti ile FEV₁ değerlerindeki düşme arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (66). Bu ilişkide sistemik inflamasyon, glukotoksisite ve insülin direnci rol oynamaktadır (66).

KOAH hastalarında gelişen kronik hipoksemi hücrel metabolizma ve insülin sensitivitesinde değişikliklere neden olarak diyabet gelişimine zemin hazırlar (63).

KOAH ve diyabet birlikteliği kardiyovasküler veya nörolojik diğer komorbiditelerin de birlikteliğini arttırabileceğinden gerek komorbidite gerekse multimorbidite olarak prognoz üzerinde kötü etkilere sahiptir ve bu durum prognozu kötüleştirerek mortalite riskini arttırmaktadır.

KOAH'lı vakalarda diyabet mevcudiyeti tedavi planında değişiklik gerektirmemektedir ve literatürde diyabet tedavisinin de genel kılavuzlar eşliğinde düzenlenmesi önerilmektedir (1).

6. AKCİĞER KANSERİ

Akcığer kanseri ve KOAH arasında güçlü ilişki olduğuna dair çok sayıda kanıt mevcuttur ve ortak risk faktörlerinin varlığı birlikteliği açıklamaktadır (1). İleri yaş ve sigara içim öyküsü komorbiditeyi oluşturan risk faktörlerindendir (1).

Akcığer kanseri mortalitesi yüksek kanser türlerinden olup, KOAH akciğer kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (67). Akcığer kanseri vakalarının büyük bir kısmının özgeçmişinde KOAH öyküsü bulunmaktadır (68). KOAH ve akciğer kanseri benzer

etyolojiye sahiptir. İnflamasyon, genetik, sigara içimi, ileri yaş, çevresel ve mesleki maruziyet ortak etyolojik faktörlerdendir (67).

Sigara içimi ve anormal epitelyal yanıtlar KOAH ve akciğer kanseri gelişiminde rol oynamaktadır (68). Sigara içimi ve inflamasyon hücrel hasarı arttırarak onkojenik mekanizmaların tetiklenmesine dolayısıyla da akciğer kanseri gelişimine neden olmaktadır (69).

KOAH akciğer kanseri gelişme riskini iki-dört kat arttırmaktadır (69). Yaş ile birlikte gelişen akciğer fonksiyonlarındaki kaybın beklenenden fazla olması ve etyolojik diğer faktörlerin birlikteliği KOAH oluşmasında en önemli nedenlerden biridir. Ayrıca, akciğer fonksiyonları ile akciğer kanseri gelişme riski arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (67). FEV₁'de hızlı kayıpların görüldüğü vakalarda akciğer kanseri görülme riski artmaktadır (70). Ayrıca, hava yolu obstrüksiyon derecesi ve akciğer kanseri gelişimi arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır (71).

Amfizem ve akciğer kanseri gelişimi arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Hiç sigara içmeyen amfizemli vakalarda inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle akciğer kanseri gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (72). Bu birliktelik ile ilgili çalışmalar ise sınırlı sayıdadır (71).

KOAH alevlenmelerinin de akciğerde inflamasyona neden olarak akciğer kanseri gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir fakat bu konuda daha ileri çalışmalara gerek vardır (71).

KOAH tedavisinde kullanılan inhaler steroidler dozdandan bağımsız olarak akciğer kanseri gelişme riskini azaltmaktadır ve bu durum inflamasyonu baskılamalarıyla açıklanmaktadır (72-74).

Hiç sigara içmeyen KOAH vakalarında akciğer kanseri gelişim riski hiç sigara içmeyen ve KOAH olmayan vakalara göre 2.6 kat artmıştır (75).

55-74 yaş arası aktif sigara içicisi veya en az 30 paket yıl sigara içim öyküsü olup 15 yıldır sigarayı bırakmış vakalara düşük doz bilgisayarlı toraks tomografi çekilmesinin sağ kalıma olumlu katkısı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Fakat erken tanı amaçlı bu prosedürün dünya çapında uygulanma olasılığı benign lezyonlara aşırı tanısal girişimsel işlemlerin uygulanması, anksiyete oluşturmaları ve yetersiz takip nedeniyle kısıtlıdır (1).

KOAH vakalarında akciğer kanseri gelişmesini önlemek için uygulanabilecek en önemli önlem ise sigara içiminin bırakılmasıdır (1).

KOAH ve akciğer kanseri birlikteliği mortalite riskini arttıran en önemli durumlardan biridir. Ayrıca, KOAH varlığı nedeniyle akciğer kapasitesinin kısıtlı olması cerrahiye uygun sınırlı sayıda akciğer kanserli vakanın cerrahi tedavi şansını azaltarak hastalık prognozunun kötü seyretmesine ve sağ kalım beklentisinin azalmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte kanser cerrahisi uygulanan KOAH vakalarında post-operatif komplikasyon riskinin de arttığı bildirilmiştir (1-76).

7. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

Obstrüktif uyku apne sendromu uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Amerikalı erişkinler arasında KOAH sıklığı %13.9 iken, obstrüktif uyku apne sendrom sıklığı %9-26 arasında değişmektedir (1).

KOAH obstrüktif uyku apne arasında sinerjistik ilişki mevcut olup bu birliktelik overlap sendromu olarak adlandırılmaktadır. Obstrüktif uyku apneli vakaların %11'inde spirometride hava akım kısıtlanması saptanmıştır (77). Erişkin popülasyonda KOAH sıklığı %10 civarındadır. Obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı da benzer olup, apne-hipopne indeksi ile değerlendirilen uyku ilişkili solunumsal hastalıkların görülme sıklığı daha yüksektir (78-80). Overlap sendrom prevalansı genel popülasyonda %1 civarındadır. Hafif KOAH'lılarda bu oran %0.5, orta KOAH'lılarda %39 ve ağır KOAH'lılarda %65 olarak bildirilmiştir (81). Diğer bir çalışmada hafif KOAH'lılarda uyku ilişkili solunumsal hastalıkların görülme sıklığının artmadığı fakat her iki hastalığın birliğinde uyku esnasındaki desaturasyonun daha belirgin olduğu saptanmıştır (82-84). Bazı çalışmalarda KOAH evresi arttıkça obstrüktif uyku apne görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir (83,84). Bu çelişkili sonuçlar özellikle yaşlı overlap sendromlu vakaların varlığını saptamak için ileri çalışmalara gereksinim duyulmasına yol açmaktadır. Sigara içim öyküsü ve artmış vücut kitle indeksi KOAH vakalarında obstrüktif uyku apne sendromu görülme sıklığını arttırmaktadır (78).

KOAH çeşitli klinik fenotiplere sahip bir hastalıktır. Ağır olarak dispne ile karakterize düşük vücut kitle indeksine sahip akciğer havalanması artmış vakalar amfizem fenotipini oluştururken produktif öksürük ve hipokseminin ön planda olduğu kor pulmonale bulguları ile seyreden vakalar kronik bronşitik fenomeni oluşturmaktadır (78). Amfizem fenotipinde vücut kitle indeksinin düşük olması ve akciğerle-

rin aşırı havalanmasının uyku esnasındaki üst hava yolu kapanma basıncını düşürmesi nedeniyle obstrüktif uyku apne sendromu gelişme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (78). Kronik bronşitik fenotipte ise artmış vücut kitle indeksi, kor pulmonale gelişme sıklığının artması, solunumsal dürtünün az olması nedeniyle obstrüktif uyku apne sendromu gelişme riski artmıştır (78). Kor pulmonale vakalarında uyku esnasında supin pozisyonda rostral sıvı yer değişimi gelişmesi üst hava yollarının daralmasına ve obstrüktif uyku apne sendromu gelişmesine neden olmaktadır (85).

Sigara içiminin neden olduğu üst hava yolu inflamasyonu, iskelet kas myopatisi ve inhaler kortikosteroid kullanımının üst hava yolu kasları üzerine olan etkisi de overlap sendromu gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca, obstrüktif uyku apne sendromu varlığı KOAH hastalarında alt hava yolu inflamasyonunu da arttırmaktadır (86).

Uyku periyodu solunum işi üzerinde çok sayıda etkiye sahiptir. KOAH ile ilişkili bazı faktörler obstrüktif uyku apne sendromu gelişimine neden olurken bazıları obstrüktif uyku apne sendromu gelişiminden koruyucudur. Dolayısıyla KOAH hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu gelişmesi bu faktörler arasındaki dengeye göre değişmektedir (78).

Overlap sendromunda hipoksi ve inflamasyon varlığı öncelikle kardiyovasküler olmak üzere diğer komorbiditelerin görülme sıklığını da arttırmaktadır (87).

KOAH'ta egzersiz ile şiddetlenen ve uyku esnasında da gelişen desatürasyon mevcuttur. İleri evrelerde pulmoner hipertansiyon görülebilir. Obstrüktif uyku apne sendromunda ise apne ve hipopne periyotları ile seyreden noktürnal desatürasyon mevcuttur. Overlap sendromlu vakalarda ise uyku esnasında daha sık oksijen desatürasyon epizotlarına rastlanır (1). Ayrıca, bu vakaların uyku esnasındaki baz oksijen saturasyon değerleri daha düşüktür (78).

Hem KOAH hem de obstrüktif uyku apne sendromu artmış sistemik inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilidir (78). Sistemik inflamasyon, hipoksemi, yüksek sempatik ve düşük parasempatik aktivite varlığı ve arteriyel damar sertliğinin artması overlap sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme riskini arttırmaktadır (88). Kardiyak aritmiler görülebilir (1). Overlap sendromunda mortalite riski tek başına KOAH veya obstrüktif apne varlığına göre artmıştır (1). Kardiyovasküler hastalık birlikteliği bu prognozu kötü yönde etkileyerek mortaliteyi daha da arttırmaktadır (78).

Overlap sendromlu vakalarda hipoksemi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyon gelişme olasılığı daha yüksektir (1). Hiperkapniye bağlı sabah baş ağrısı, hipoksemiye bağlı siyanoz ve kor pulmonaleye bağlı periferik ödem görülebilir. Antropometrik değerlendirme ve medikal öyküsü nedeniyle obstrüktif uyku apne sendromundan şüphelenilen KOAH'lı hastalarda stop-BANG gibi anketlerin yapılması hastalara erken tanı koyulması ve ileri tetkiklerin yapılmasına olanak sağlar (89).

KOAH tanısında solunum fonksiyon testleri tanıya yardımcı olurken obstrüktif uyku apne sendromunda altın standart tanı yöntemi polisomnografidir. Polisomnografi yapılma imkanı olmadığında gece boyu sürekli oksijen saturasyonu ölçülmesi tanıya faydalı olabilir (78).

KOAH tedavisinde kullanılan teofilin nokturnal hipoksemiye azaltmasının yanında apne-hipopne indeksi değerlerini düşürerek obstrüktif uyku apne tedavisinde yarar sağlayabilir (78).

Overlap sendromunda en uygun ve etkili tedavi yöntemi non invaziv mekanik ventilasyon olup BIPAP cihazı ile uygulanması önerilmektedir (78). Uzun dönem non invaziv mekanik ventilasyon desteği alan overlap sendromlu vakaların almayanlara kıyasla mortalite ve KOAH alevlenme riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır (90).

Overlap sendromunda kardiyovasküler ve diğer komorbiditelerin görülme sıklığı ve nedenleri konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

8. BRONŞEKTAZİ

Bronşektazi hava yollarının geri dönüşümsüz progresif dilatasyonu olarak tanımlanmaktadır. Patogenik mikroorganizmaların neden olduğu kronik bronşiyal enfeksiyon sonucu gelişen kronik inflamasyon hava yollarında yeniden yapılanmaya ve lokal savunma mekanizmalarında hasarlanmaya neden olur. Bu durum bronşiyal ağaçta tedaviye rağmen persistan patojen mikroorganizmaların varlığını kolaylaştırarak kısır döngü oluşmasına yol açar (91). Sağlıklı bireylere kıyasla KOAH'lı ve bronşektazili bireylerin klasik hava yolu mikrobiyası değişiklik göstermektedir (92). Bu bireylerde bakteriyel ve fungal kolonizasyona sık rastlanmaktadır. AERİS COPD çalışmasında KOAH-bronşektazi birlikteliğinde *Haemophilus* kolonizasyon sıklığının artmış olduğu fakat bu durumun alevlenmelerde farklılık göstermediği belirtilmiştir (93). Fakat KOAH-bronşektazi birlikteliğinin tanımlanması ve mikrobi-

yoların bu birliktelikteki rolü üzerine ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (94).

KOAH ve bronşektazi genel popülasyonda sıklıkla rastlanan hastalıklardandır. KOAH-bronşektazi birliktelik prevalansı %20-60 oranında değişmektedir (95). Özellikle KOAH hastalarının değerlendirmesinde bilgisayarlı toraks tomografi kullanım sıklığının artması o ana kadar tanı almamış bronşektazi vakalarının saptanmasına olanak sağlamaktadır (1). Radyolojik olarak konulan bu tanının klinik tanı ile aynı etkiyi sağlayıp sağlamadığı belirsizdir (1).

Bu birliktelik hastalıkların tek başına bulunması durumuna göre daha kötü prognoz, daha sık alevlenme ve yüksek mortalite ile ilişkidir (96). KOAH evresi ilerledikçe bronşektazinin eşlik etme olasılığı da artar (97).

KOAH-bronşektazi birlikteliğinin patofizyolojik nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır. KOAH gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden biri olan sigara içimi kronik bronşiyal enfeksiyon gelişimine dolayısıyla kronik inflamasyonu arttırarak bronşektazi gelişimine neden olabilir (96). Diğer bir neden de her iki hastalıkta da kronik bronşiyal enfeksiyon varlığının sık görülmesi olabilir (94). Sever ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH'a bronşektazinin eşlik ettiği vakalarda alevlenme esnasında fibrinojen ve CRP değerleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu vakalarda çözülebilir ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerinin yüksek olması sistemik inflamasyonun KOAH-bronşektazi birlikteliğinde önemli rol oynadığını göstermektedir (98)

Bronşektazinin eşlik ettiği KOAH'lı vakaların sıklıkla ileri yaş erkek bireyler olduğu ve bu vakalarda daha ciddi hava yolu obstrüksiyonu, daha fazla balgam üretimi ve daha fazla sistemik inflamasyon varlığı bildirilmiştir (96).

KOAH-bronşektazi birlikteliğinde bronşektazi tedavisinin standart kılavuzlar rehberliğinde düzenlenmesi önerilmektedir. KOAH tedavisine ek olarak daha agresif ve uzun süreli antibiyotik tedavi gereksinimine ihtiyaç duyulabilir. Bakteriyel kolonizasyon ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyon öyküsü olan vakalarda inhaler kortikosteroid kullanımı endike olmayabilir (1).

9. MULTİMORBİDİTE VE KOAH

İki veya daha fazla kronik hastalığın birlikteliği multimorbidite olarak adlandırılır. Multimorbid vakaların büyük bir kısmında KOAH bulunmaktadır (1).

KOAH'ın multimorbiditenin bir parçası olması standart tedavi protokolünde farklılık gerektirmemekle beraber tedavi kabul edilebilir düzeyde basit tutulmalı ve çoklu ilaç kullanımını imkan dahilinde azaltır (1).

KAYNAKLAR

- GOLD 2020. goldcopd.org/wpp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020_FINAL-ver1.2-03_Dec_19-WMV.pdf
- Negewo NA, Gibson PG, Mc Donald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015;20:1160-1171.
- Okutan O, Ayten Ö. KOAH ve komorbiditeler. *Solunum* 2012;14(3):182-183.
- Divo M, Cote C, de Torres JD, Casanova C. Comorbidities and risk of mortality in patients with COPD. *Am J Crit Care Med*. 2012;186:155-161.
- Wang Y, Stavem K, Dahl FA, et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.2014;9:99(105).
- Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
- Khranke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalisations are reduced in patients with heart failure and COPD with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015;21(3):240-249.
- Mannini DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
- Pellicori P, Cleland JGF, Clark AL. COPD and heart failure: A breathless conspiracy. *Heart Fail Clin* 2020;16:33-44.
- Falk JA, Minai OA, Masenifor Z. Cardiac disease in COPD. *Prac Am Thorac Soc*.2008:543-548.
- Andre S, Cande B, Fragoso E, et al. COPD and cardiovascular disease. *Pulmonology*.June 209:168-176.
- Vestbo J, Popi A, Corredi M, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in COPD with heightened cardiovascular risk:(SUMMIT) *Lancet* 387,216(1817-1826).
- De Miguel Diez J, Chancafe Morgan J, Jimenez Garcia R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.2013:8:305-312.
- Curkendall SM, Delvise J, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Ann Epidemiol*.2006;16(1):63-70.
- Müllerova H, Agusti A, Ergous A, et al. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest* 2013;144:1163-1178.
- Mac Donald MI, Shafuddin E, King PT, et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of COPD. *Lancet Respir Med* 2016;4(2):138-148.
- Pizzini A, Lunger L, Sonnweibis T, et al. The role of omega 3 fatty acids in the setting of coronary artery disease and COPD: A review. *Nutrients* 2018 Dec 2;10(12):1864.
- Mota IL, Sousa ALS, Almeida MLD, et al. Coronary lesions in patients with COPD and suspected or confirmed coronary arterial lesions. *Int J Chronic Obstr Pul Dis* 2018; 13: 1999-2006.
- Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of MI and death following MI in people with COPD: A systematic review and meta analysis. *BMJ Open* 2015 Sep 11;5(9).
- Houseth AD, Neukomm A, Karisson BD, et al. Elevated high cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011;66:775-781.
- Goedemans L, Bax JJ, Delgado V. COPD and acute myocardial infarction. *Eur Respir Rev* 2020 Jun 23;29(156).
- Nilsson V, Blomberg A, Johansson B, et al. Ischemic ECG abnormalities are associated with an increased risk for death among subjects with COPD also among those without known heart disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2507-2514.
- Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, et al. COPD is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and mortality. *ERJ Open Res* 2018 Oct:4(4):00086.
- Liao KM, Kuo LT, Lu, et al. Increased risk of peripheral arterial occlusive diseases in patients with COPD: a nation wide study in Taiwan. *Int J Chron Pulmon Dis* 2019; 14: 1455-64.
- Brusselle GK, De Pavv M. Peripheral arterial disease in patients with COPD. *Am J Crit Care Med* 2017; 15: 148-150.
- Houbenilke S, Jörres RA, Bals R, et al. PAD and its clinical relevance in patients with COPD in the COPD and systemic consequences- comorbidities network study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:189-197.
- Morris DR, Rodriquez AJ, Moxan, et al. Association of lower extremity performance with cardiovascular and all cause mortality in patients with PAD: A systematic review and meta analysis. *J Am Heart Asso* 2014;3.
- Shin SY, Manuel ARG, Lip GYH. Atrial fibrillation and end stage COPD. DOI <https://doi.org/10-016/j.chest> 2019.01.027.
- Li J, Agarwall SK, Alonso A, et al. Airflow obstruction, lung function and incidence of atrial fibrillation: The atherosclerosis risk in communities study. *Circulatio* 2014;971-980.
- Hirayama A, Goto T, Shimada YJ, et al. Acute exacerbation of COPD and subsequent risk of emergency department visits hospitalisations for AF. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11.
- Rusinowicz T, Zielonka TM, Zycinska K. Cardiac arrhythmias in patients with exacerbation of COPD. *Clinical Management of Pulmonary Disease and Disorders*.pp 53-62.
- Geulich T, Weist BJD, Koczulla AR, et al. Prevalence of comorbidities in patients by disease severity in a German population. *Respir Med* 2017;132:132-138.
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of COPD and cardiac events: aposthoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51-67.
- Kapustnik V, Istomina O. Endothelial dysfunction in patients with COPD with concomitant hypertension. *Georgian Med News* 2016;256-257.

35. Shrikrishna D, Tanner RT, Lee JY, et al. A randomised controlled trial of ACE inhibition for skeletal muscle dysfunction in COPD. *Chest* 2014;146:932-940.
36. Corbi G, Bianco A, Turschiarelli V, et al. Potential mechanisms linking atherosclerosis and increased cardiovascular risk in COPD: focus on sirtuins. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12696-713.
37. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with COPD. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:16-27.
38. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating HT in COPD. *N Eng J Med* 2020;382:393-Jan 23;363.
39. Leuppi JD, Scheuetz P, Bingisser R, et al. Short term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of COPD: The REDUCE randomised clinical trial. *JAMA* 2013;2223-2231.
40. Graat Verbroom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: A systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:209-218.
41. Chen YM, Ramsack AH, Coxsan HO, et al. Prevalance and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.036>.
42. Rosen JC, Klibanski A. Bone, fat and body composition : Evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med* 2009;122:409-414.
43. Pitsiou G, Kyriazis G, Hatzisisi O, et al. TNF alfa serum levels, weight loss and tissue oxygenation in COPD. *Respir Med* 2002;96:594-598.
44. Janson C, Lisper K, Stallberg B, et al. Osteoporosis and fracture risk associated with inhaled corticosteroid among Swedish COPD patients: the ARCTIC study. *Eur Respir J* 2021 Feb 17;57(2).
45. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalance and progression of osteoporosis in patients with COPD: Results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest* 2009;136(6):1456-1469.
46. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, et al. Loss of bone density in patients with triamcinolone in lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1302-1309.
47. Underne M, Cuvelier A, Peiffer G, et al. The influence of anxiety and depression on COPD exacerbations. *Rev Mol Respir* 2018 Jun;35(6):604-625.
48. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact and management of depression anxiety in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 Nov 13;9:1289-1306.
49. Hanania NA, Müllerava H, Locantare NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE COPD cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(5):609-611.
50. Coventry PA, Gemmell I, Todd CJ. Physicosocial risk factors for readmission in COPD patients on early discharge services. *BMJ Palm Med* 2011;11:49.
51. Esteban C, Quintano JM, Maraza J, et al. BODE index vs HADO score in COPD disease: Which one to use in general practice? *BMC Med* 2010;8-28.
52. Voogd JN, Wempe JB, Koeter GH, et al. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009;135(3):619-625.
53. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1935-1949.
54. El Seraq HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastroesophageal disease: A systematic review. *Gut* 2014;63(6):874-880.
55. Kim SW, Lee JH, Sim YS, et al. Prevalance and risk factors for reflux esophagitis in patients with COPD. *Korean J Intern Med* 2014;29:466-473.
56. Lee AL, Button BM, Derehy L, et al. Proximal and distal gastroesophageal reflux in COPD and bronchiectasis. *Respirology* 2014;19(2):2011-2017.
57. Sakae TM, Pizzichini MM, Teiyeria PJ, et al. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: A systematic review and meta analysis. *J Bras Pneumol* 2013;39(3):259-271.
58. Sasaki T, Nakayama K, Yosuda H, et al. Arandomised single blind study of lansoprozole fort he prevention of exacerbations of COPD in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1453-1457.
59. Zhou W, Lili C, Cao J, Feng J. Metabolic syndrome prevalence in patients with OSAS and COPD: Relationship with systemic inflammation. *Clin Respir J* 2020 Dec ;14(12):1159-1165.
60. James BD, Jones AV, Trethewey RE, Evans RA. Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer? *Chron Respir Dis* 2018 May ;15(2):173-181.
61. Chan SW, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying MetS in COPD: Clinical significance and therapeutic strategies *Pharmacol Ther* 2019 Jun;198:160-188.
62. Manglano JD, Romero JB, Almagro P, et al. Working group on c and Spanish society of internal m COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Internal and Emergency Medicine* 2014;9:419-425.
63. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalance of comorbidities in patients with COPD. *Respiration* 2010;80:112-119.
64. Cyphert TJ, Morris RT, Hause LM, et al. NF-Kappa B dependant airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *American Journal of Physiology* 2015;309:1144-1152.
65. Barnes PJ. COPD: Effects beyond the lungs. *PLoS Medicine* 2010;7:e1000220.
66. Kinney GL, BlackShunn JL, Wan ES, et al. Pulmonary function reduction in diabetes with and without COPD. *Disease Care* 2014;37:389-395.
67. Zhai T, Li S, Hu W, et al. Potential micronutrients and phytochemicals against the pathogenesis of COPD and lung cancer. *Nutrients* 2018 Jun 25;10(7):813.
68. Hov W, Hu S, Li C, et al. Cigarette smoke induced lung barrier dysfunction, EMJ and tissue remodelling: A possible link between COPD and lung cancer. *Biomed Res Int* 2019 Jun 24;2019:2025636.
69. Seijo LM, Zumeta JJ. Understanding the links between lung cancer, COPD and emphysema: A key to more effective treatment and screening. *Oncology* 2017 Feb 15;31(2):93-102.

15. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Komorbiditeler

70. Leng S, Diargearde B, Picchi MA, et al. Gene promoter hypermethylation detected in sputum predicts FEV₁ decline and all cause of mortality in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 doi:10.1164/rccm.201708-16590C.
71. Carr LL, Jacobson S, Lynch DA et al. Features of COPD as predictors of lung cancer. *Chest* 2018 Jun;153(6):1326-1335.
72. Sandelin M, Mindus S, Thuressan M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018 Jun 6;13:1833-1839.
73. Lee CH, Hyun MK, Jang EJ, et al. Inhaled corticosteroids use and risks of lung cancer and laryngeal cancer. *Respir Med* 2013;107(8):1222-1233.
74. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: A population based cohort study. *Eur Respir J* 2019 Jun 5;53(6):1801257 doi:10.1183/13993003.01257-2018.
75. Park HY, Kong D, Shin SY, et al. COPD and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020 Jun;75(6):506-509.
76. Eapen MS, Hansbro PM, Larsson Callerfelt AK, et al. COPD and lung cancer: Underlying pathophysiology and new therapeutic modalities. *Drugs* 2018 Nov;78(16):1717-1740.
77. Mieczkowski B, Ezzie M. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 Apr 8;9:349-362.
78. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap syndrome. *Chest* 2017 Dec;152(6):1318-1326nt
79. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalance of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>.
80. Heinzer R, Vat S, Marques P, et al. Prevalance of sleep disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-318
81. Owens RL, Macrea M, Teoderescu M. The overlaps of asthma or COPD with OSA: a focused review. *Respirology* 2017 22:1073-1083.
82. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CI, et al. Sleep and disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
83. Soler X, Gaiao E, Powell FL, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1219-1225.
84. Stevelig EH, Clarenbach CF, Miedlinger D, et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014;8:451-457.
85. White LH, Bradlet TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and santral sleep apnea. *Physiol*.2013;591:1179-1193.
86. Renner B, Mueller CA, Shepherd A, et al. Enviromental and non infectious factors in the aetiology of pharyngitis. *Inflamm Res* 2012;61:1041-1052.
87. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology. systemic inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:692-700.
88. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, et al. Overlap syndrome: Additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA. *Respir Med* 2012;106:1335-1341.
89. Nagappa M, Liao P, Wong J, et al. Validation of STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: A systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2015;10:e0143697.
90. Machado MCL, Wolmer VM, Togerio SM, et al. CPAP and survival in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010;35:132-137.
91. Martinez Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: More than a comorbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 May 11;12:1401-1411.
92. Chortimal SH, Gellatly SL, Budden KF, et al. Microbioms in respiratory health and disease: an Assia Pacific perspective. *Respirology* 2017;22(2):240-250.
93. Mayhew D, Devos N, Lambert C, et al. Longitudinal profile of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax* 2018;73(5):422-430.
94. Tiew PY, Jaggi KT, Chan LY, Chartimall SH. The airway microbiome in COPD, bronchiectasis and bronchiectasis- COPD overlap. *Clin Respir J* 2021 Feb;15(2):123-133.
95. Du Q, Jin J, Liu X. Bronchiectasis as a comorbidity of COPD: A systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2016;11:e0150532.
96. Polverino E, Dimakaou E, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: State of art and future directions. *Eur Respir J* 2018 Sep 15;52(3):1800328.
97. Kawamatawang T, Onnipa J, Swatanapongched T. Relationship between the presence of bronchiectasis and acute exacerbation in Thai COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* Mar 2;13:761-769.
98. Sever ZK, Bircan HA, Şirin FB et al. Serum biomarkers in patients with stable and exacerbated COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Clin Respir J* 2020 Nov;14(11):1032-1039.