

# Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yeni gelişmeler

Zafer Kartaloğlu (\*)

## ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uzun süre toksik gaz ve partiküllere maruziyetle oluşan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yayınlar tanıda 'Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim' (GOLD) rehberinde bronşiyal obstrüksiyon için belirlenen FEV1/FVC oranının %70'den küçük olması temel kriterini kullanmaya devam etmektedir. Ne yazık ki, FEV1/FVC oranı yaşla beraber düştüğü için, bu sabit oranın kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısında kullanılması yaşlı popülasyonda yanlış kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısına yol açabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastalarda, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, akciğer enfeksiyonları ve kanser gibi eşlik eden hastalıkların çeşit ve sıklığında artış bulunmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde temel hedefler, hastalığın progresyonunu önlemeye, semptomları, egzersiz toleransı, genel sağlık durumunu düzeltmeye ve ataklar ile mortaliteyi azaltmaya yöneliktir. Halihazırda, bazı yeni bronkodilatörler, tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanım yönünden değişik araştırma aşamalarında.

**Anahtar kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KOAH

## SUMMARY

### New developments in chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease is a major public health problem caused by long-term exposure to toxic gases and particules. Recent publications continue to use the basic criterion of FEV1/FVC <70% in defining the bronchial obstruction in guidelines of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Unfortunately, using this fixed ratio in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease may lead to misdiagnosis in the elderly since FEV1/FVC ratio declines with age. There is an increase in the frequency and nature of comorbidities such as coronary artery disease, hypertension, diabetes, pulmonary infections and cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Prevention of disease progression, improvement of symptoms, exercise tolerance, health status, and decrease in exacerbations and mortality are the main goals in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Several novel bronchodilators are now in different stages of development for use alone or in combination with other agents.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, COPD

## Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tam olarak geri dönüşümü olmayan, hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık olup, bu hastalarda hava akımı kısıtlanması ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara (sigara) karşı anormal inflamatuvar yanıt gelişmektedir. KOAH'na karşı küresel girişim grubu olan "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" (GOLD), 2006 raporunda KOAH tanısı için semptomlar (öksürük, balgam, dispne) ve/veya risk faktörleri (zararlı partiküller) ile karşılaşmayla beraber gelişen hava akımı kısıtlılığını vurgulamaktadır (1). GOLD 2006 raporuna göre evreleme Tablo I'de verilmiştir. Bu evrelemede önceki evrelemede kullanılan evre 0 kaldırılmış ve bronkodilatör sonrası (postbronkodilatör) beklenen % FEV1 değeri ve FEV1/FVC yüzdesi KOAH tanısı ve hastalık şiddetini belirlemede önerilmektedir. Akciğer dışı önemli etkenler ve eşlik eden hastalıkların KOAH'ın şiddetine etki edebileceği görüşü son zamanlarda ön plana çıkmaktadır.

## Epidemiyoloji

Bu hastalığın global prevalansı 40 yaş üzerindeki erişkinlerde %9-10 civarında olup, sigara içenlerde içmeyenlere göre ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan prevalans çalışmalarında oran %7.8 ile %26.1 arasında bildirilmiştir (2,3). Ülkemizde yapılan prevalans çalışmasında oran GOLD evrelerine göre evre I %8.6, evre II %9.1 ve evre III-IV %1.5 olarak bulunmuştur (4). Postbronkodilatör FEV1/FVC göz önüne alındığında bu oran %19.1 olmaktadır. Son zamanlarda bu hastalığın tanısında kullanılan FEV1/FVC <%70 oranı ile ilgili yeni tartışmalar ortaya çıkmış ve böyle bir sabit oran ile tanı konulan hastaların yaş faktörü göz önüne alındığında, bazı genç hastalarda (40 yaş altı) potansiyel olarak hastalığın atlanabildiği, yani hasta olan gençlerin hemen hemen yarısının normal olarak tanımlandığı, öte yandan yaşlılarda (65 yaş üstü)

\*GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi

**Ayrı basım isteği:** Dr. Zafer Kartaloğlu, GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi, Acıbadem, İstanbul  
E-mail: zkartaloglu@hotmail.com

Makalenin geliş tarihi: 03.01.2008 • Kabul tarihi: 25.03.2008

**Tablo I. GOLD 2006 önerilerine göre KOAH evreleri (1)**

Evreler*			
I Hafif	II Orta	III Ağır	IV Çok ağır
FEV1 >%80 FEV1/FVC <0.70	FEV1 %80-50 FEV1/FVC <0.70	FEV1 %50-30 FEV1/FVC <0.70	FEV1 <%30 veya FEV1 <%50 ve kronik solunum yetmezliği FEV1/FVC <0.70

\*: Tüm evrelerde FEV1/FVC <0.70 zorunludur. Bronkodilatör sonrası beklenen % FEV1 değeri hastalık şiddetini belirlemede önerilmektedir

ise potansiyel olarak hasta olmadıkları halde bunların 1/5'ninin hasta kabul edildikleri gözlenmiştir (5). Bunu ifade etmek için "normalin alt sınırı" ("Lower limit of normal"=LLN) tanımlaması kullanılmıştır. Buna göre hastanın kendisi için beklenen normal değer alt sınır olarak alınınca sabit bir FEV1/FVC oranından farklı bir sonuç elde edilecektir. Hastalar için prevalans oranları hesaplanırken bu kriter göz önüne alındığında sonuçlar da değişmektedir. Örneğin, ülkemizdeki çalışmada bu kritere göre prevalans %14.3 olmaktadır.

Yaşlılarda hasta olmadığı halde 1/5 oranında yanlış tanı ile KOAH olduğu kabul edilen bu grup hastalar ile ilgili uzun takip çalışmalarında, KOAH nedeniyle hastaneye yatış oranları ile mortalite oranlarına baktığında, bunların normallere göre mortalite oranlarının yüksek olduğu, ancak bunlarda LLN altında olanlara göre ise daha düşük mortalite oranı olduğu bulunmuştur (6). Bu nedenle LLN değerinin üzerinde olup da yanlış olarak KOAH kabul edilen hastaların tanımının daha iyi yapılmasına gerek duyulmaktadır. Genel olarak KOAH mortalitesinde bazı Avrupa ülkelerinde düşüş eğilimi olduğu yolunda bilgiler vardır (7). Ancak kapalı ortamda "biomass" maruziyeti konusu nedeniyle özellikle kadınlarda mortalite artışı da bildirilmektedir (8). "Biomass", sigaraya benzer şekilde etki etmekte ve hastaların yaşam kalitesini de bozmaktadır. Ülkemizde özellikle Anadolu'da kadınlarda "biomass" maruziyeti önemli bir faktör olarak bilinmektedir. Hastalarda mortaliteyi etkilediği kabul edilen faktörler FEV1, IC/TLC, IC, gibi fonksiyonel parametreler, BMI, BODE indeksi, hastalığın ağırlığı, sigara içiminin devam etmesi şeklinde sıralanmaktadır. Son olarak serum CRP düzeyinin sigara ve solunum fonksiyonlarından bağımsız olarak mortalite için güçlü bir parametre olarak kullanılabilmesi iddia edilmiştir (9). Ayrıca inhale steroidlerin serum CRP düzeyini düşürdüğü de gösterilmiştir (10). Bu nedenle inhale steroidlerin mortaliteyi azaltabileceği konusu tartışılmaktadır.

**Reversibilite testi:** KOAH ile astım arasında ayırımında kullanılan 'reversibilite testi'nde önceden 200 mcg salbutamol veya 80 mcg ipratropium inhalasyonu sonrası ölçüm değerleri kullanılırken, bu dozlar yeni

uygulamalarda iki kat artırılarak 400 mcg salbutamol ve/veya 160 mcg ipratropium inhalasyonu sonrası ölçülen FEV1'de 200 ml veya %12 artış pozitif olarak kabul edilmektedir. KOAH astım ayırımında reversibilite testi'nin önemi özellikle birinci basamakta SFT ile hastalığın tanısı konulan ve tedavisi planlanan hastalarda önemlidir. Reversibilite testi sonrası, önceden astım veya KOAH olarak kabul edilen hastaların önemli bir bölümünde tanının değişebildiği ve dolayısıyla tedavi şeklinin de değiştiği bildirilmiştir (11).

### Patogenez

Başta sigara olmak üzere toksik gazların inhalasyonunun, hem pulmoner hem de sistemik olarak inflamasyona neden olurken, bunun sonucunda immün sistemde bazı noktaları da tetiklediği kabul edilmektedir (12). Hastalığın patogenezine yönelik son araştırmalar göstermiştir ki, KOAH'lıların bronş mukozasındaki inflamatuvar değişiklikler, aktif sigara kullananlar ya da bırakmış olanlarda benzer olup, sigara bırakılsa da onun tetiklediği inflamatuvar süreç devam etmektedir (13). Bu nedenle sigara bırakılmış olsa da, hastalık zamanla manifest hale geçmekte ve progresyon da sürmektedir. Ayrıca bronşlardaki inflamatuvar hücrelerin (başta lenfositler olmak üzere) sayısının hastalığın ağırlığına paralel şekilde arttığı da saptanmıştır (14). Bronş lavaji dışında balgam çalışmalarında da hastalığın ağırlığı ile beraber inflamatuvar hücre (CD8+ T lenfositler ve epitel hücre) sayısında artış olduğu gösterilmiştir (15). KOAH'lı hastalarda periferik kanda yapılan çalışmalarda, CD8+ T lenfositlerin CD4+ T lenfositlerine göre azaldığı ve CD4+/CD8+ T lenfosit oranının da arttığı bulunmuştur (16). Periferik kandan CD8+ lenfositlerin bronşlara doğru biriktiği düşünülmektedir. Patogenez çalışmalarında bu hastaların bronşlarında nötrofil birikimi olduğu ve bu birikimin hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği bilinmekteydi (17). Son yıllarda KOAH'lı hastalarda balgamda bulunan nötrofil hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hücrelerin sayısal artışına karşın yaşam sürelerinin uzamadığı saptanmıştır (18). Yani, nötrofil sayısındaki artışın, nötrofillerin daha uzun yaşaması ile ilgili olmadığı anlaşılmıştır.

KOAH'da oksijen radikallerinin akciğer hasarına yol açan etkenler arasında olduğu ve oksidatif stresin hastalığın patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (19). Bu konuda yapılan çalışmalarda, oksidatif stresi gösteren belirteçlerden 8-isoprostane'nin balgamdaki düzeyinin hastalığın şiddeti ile korele şekilde yükseldiği bildirilmiş ve yakınması olmayan aktif sigara içicilerinde de balgam nütrofilisi ile beraber yükseldiği görülmüştür (20). Ne yazık ki, aktif sigara içicileri arasında ileride KOAH gelişme riski olanların saptanmasında bu ölçümden yararlanmanın söz konusu olmadığı bildirilmiştir.

## Tedavi

KOAH tedavisi hastalığın şiddetine göre belirlenen evreleme sistemine göre yapılmaktadır (Tablo II). Bu evreleme hastalığın semptom ve bulguları ile eşlik eden spirometri sonuçlarıyla belirlenmektedir. KOAH genellikle progressif seyrettiği için astımda olduğu gibi bu evreleme sisteminde alt basamağa geri dönme işlemi pek yapılmaz. Bu hastalarda tedaviye yanıt bireysel ve değişkendir (21).

Tablo II. Evrelere göre tedavi (GOLD 2006 rehberine göre)			
Evrelere göre tedavi			
I Hafif	II Orta	III Ağır	IV Çok ağır
<ul style="list-style-type: none"> <li>Risk faktörlerinin azaltılması</li> <li>İnfluenza aşısı</li> <li>Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi</li> <li>Pulmoner rehabilitasyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tekrarlayan alevlenmeler varsa inhale steroid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kronik solunum yetmezliği varsa uzun süreli O<sub>2</sub></li> <li>Cerrahi değerlendirme</li> </ul>

KOAH'da ilaç tedavisi dışında rehabilitasyon, oksijen tedavisi ve cerrahi tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. Tüm bu tedavilerin amacı;

- Hastalığın progresyonunu önlemek
- Semptomları kontrol altında tutmak
- Egzersiz toleransını artırmak
- Genel sağlık durumunu düzelterek yaşam kalitesini artırmak
- Akut atakları azaltmak ve tedavi etmek
- Komplikasyonları tedavi etmek ve önlemek
- Mortaliteyi azaltmak
- Tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmektir.

KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar semptomları kontrol etmek, atak şiddeti ve sıklığını azaltmak, ya-

şam kalitesi ve egzersiz toleransını yükseltmeye yöneliktir. Bu ilaçların henüz KOAH'daki inflamasyonu kaldırması, hastalığın progresyonunu veya mortaliteyi tamamen önlemesi söz konusu değildir (22).

Tedavi rejimleri hastaya özgü olmalıdır, çünkü hastalığın şiddetinin yanı sıra hastaların tedaviye verdikleri yanıt da değişken olabilmektedir. Bu nedenle hastalar yakından izlenmeli, tedavi seçenekleri arasında karar verirken hastaların özel durumları, ilaç yan etkileri, inhaler kullanım yeteneği gibi özellikler dikkate alınmalıdır.

KOAH tedavisinde kullanılan ilaçları bronkodilatörler (beta2 agonistler, antikolinergikler ve teofilin) ve inhaler steroidler olmak üzere iki ana grupta toplamak mümkündür. Hastalara evrelerine göre uygun tedavi verilmektedir. İnhaler kortikosteroidlerin kullanımı konusu son zamanlarda çok araştırılmış ve inhale steroid ile uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonları kullanılmaya başlanmıştır.

Son yıllarda yapılan TORCH ("Towards a Revolution in COPD Health") çalışmasının sonuçları oldukça dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, 6112 hasta üzerinde 3 yıl süreyle uzun etkili beta-2 agonist ile inhaler steroidin ayrı ya da kombine kullanımının etkileri araştırılmıştır. Sonuçta, FEV1'deki yıllık düşüşün kombinasyon tedavisi ile yavaşlatıldığı gösterilmiştir (23). Yine bu çalışmada kombinasyon tedavisinin mortaliteyi azalttığı yönünde veriler de bulunmaktadır. Beta-2 agonist ile inhaler steroid kombinasyon tedavisinin hastaların balgam ve bronş biyopsi materyallerinde inflamatuvar hücre yoğunluğu ve inflamatuvar marker düzeyini etkilediği de saptanmış ve CD45+ ve CD4+ hücreler ile TNF-alfa ve IFN-gama düzeyinin tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur. (24). INSPIRE ("Investigating New Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations") adı altında KOAH'lı hastalarda kombinasyon ilaç (Flutikazon-Salmeterol) ile antikolinergik (Tiotropium) ilacın akut ataklardan koruma yönü araştırılmış ve bu iki ilacın ataklar üzerinde birbirine üstünlüğü olmadığı ancak, kombinasyon tedavisinin yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir (25). Aynı çalışmada kardiyovasküler nedenlerle olan ölüm görülme oranının da kombinasyon ilaç kullananlarda azaldığı bulunmuştur. Kanada'da yapılan bir başka çalışmada (OPTIMAL) antikolinergik ilaç (tiotropium) ile salmeterol ve bunun flutikazon ile kombine şekli birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta, antikolinergik+salmeterol+flutikazon beraber verilince yaşam kalitesi, solunum fonksiyonları ve hospitalizasyon yönünden daha olumlu sonuçlar alındığı saptanmıştır (26). KOAH ilerleyici bir hastalık olduğu için, bu hastalığa

en etkili olduğu düşünölen ilaçların kombine edile- rek tedavide kullanılması önerilmektedir.

**Yeni ilaçlar:** Diğer hastalıklarda olduğu gibi KOAH ile ilgili yeni ilaç geliştirme çalışmaları sürekli olarak yapılmaktadır. Bu ilaçların bir bölümü bilinen ilaçların yeni kombinasyonları veya daha uzun etkili olmaları şeklinde de olmaktadır. Ultra uzun etkili olarak tanımlanan yeni beta-2 agonistlerden arformoterol, carmoterol, indacaterol üzerinde araştırmaların devam ettiği ilaçlardır. Bronkodilatörler ile ilgili araştırılan ilaçlar Tablo III'de toplu olarak görölmektedir.

**Tablo III. Klinik araştırmaları yapılan ilaçlar (28)**

LABAs	LAACs	LABA/LAAC kombinasyonu	PDE-4 inhibitörü
Carmoterol	NVA237 (glycopyrrolate)	Carmoterol+tiotropium	Cilomilast
Indacaterol	OrM3	Indacaterol + NVA237	Roflumilast
GSK-159797	LAS-34273	GSK159797 + GSK233705	
GSK-597901	LAS-35201	GSK-961081	
GSK-159802	GSK656398		
GSK-642444	GSK233705		
GSK-678007			

Kısaltmalar: GSK=GlaxoSmithKline; LAAC=Uzun etkili antikolinerjik; LABA=Uzun etkili beta-2 agonist; LAS=Almirall; NVA=Novartis; OrM=Oral muscarinic M3-selective; PDE=phosphodiesterase

Bronkodilatör dışında steroidler içerisinde de yeni geliştirilenler vardır. Bunlardan ciclesonide uzun etkili steroid olarak bildirilmektedir. Farklı grup olarak TNF-alfa inhibitörleri ve retinoik asid türevleri de KOAH'da araştırılan ilaçlar arasındadır (27). Kombine ilaç olarak, uzun etkili beta-2 agonistler ile steroid veya antikolinerjiklerin kombinasyonu ya da bunların üçünün kombinasyonu da araştırılmaktadır. Bu hastalıkta yeni ilaçlar ile ilgili klinik ve laboratuvar veriler elde edilmeye devam edecek gibi görölmektedir.

### **KOAH'a eşlik eden hastalıklar**

KOAH'lı hastalarda sık görölen veya KOAH'a eşlik eden hastalıklar olarak osteoporoz, depresyon, kaşeksi, anemi, kas atrofileri ve kardiyovasküler hastalıklar GOLD rehberinde bildirilmiştir. Bunlara ilave olarak diyabet, hipertansiyon, kanser, akciğer enfeksiyonları ve pulmoner vasküler hastalıklar da KOAH'lılarda sık rastlanan hastalıklar arasındadır.

KOAH'nın sadece akciğerlerle sınırlı bir hastalık olmadığı, bu hastalığın sistemik komponentleri olduğu kabul edilmektedir. Bu sistemik komponentlerden hareketle hastalığın 'sistemik inflamatuvar' bir hastalık olduğu iddia edilmektedir. Son zamanlarda ortaya atılan "Kronik sistemik inflamatuvar sendrom"

tanısını oluşturan parametreler dikkate alındığında bu görüş desteklenmektedir.

Bu sendromun parametreleri;

- Kırk yaş üstü
- On paket-yıl'dan fazla sigara kullanımı
- Yakınlmalı ve SFT ile kanıtlanmış KOAH
- Kronik kalp yetmezliği
- Metabolik sendrom (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, AKŞ 100-125 mg/dl)
- CRP yüksekliği

Bu parametrelerden en az 3'ünün olmasının 'Kronik Sistemik İnflamatuvar Sendromu' oluşturduğu kabul edilmektedir (29). Bu parametrelerden ilk üçü (40 yaş üstü, 10 paket-yıl sigara ve KOAH) zaten halihazırda KOAH'lı hasta grubunu tanımlamaktadır. Bu nedenle KOAH'ın bu sendrom ile yakınlığı belirgin olarak görölmektedir.

KOAH'lılarda kardiyovasküler hastalıkların görölme riskinin arttığı bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların bağımsız göstergelerinden birisi de damarsal esnekliğin azalmasıdır. Bu değişim sistemik inflamasyonun sonuçlarından birisi olarak da kabul edilmektedir. Aortik nabız dalga hızının ölçüldüğü bir çalışmada, KOAH'lılarda damarsal esnekliğin normalden daha fazla azaldığı ve bu azalmanın hastalığın evresine paralel bir seyir gösterdiği bulunmuş ve osteoporozu olan KOAH'lılarda damarsal esnekliğin daha fazla azaldığı saptanmıştır. Yaşlanmayla oluşan damarsal ve kemik değişikliklerinin bu hastalarda daha erken ortaya çıktığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada KOAH'lılarda IL-6, TNF-alfa gibi inflamasyon belirteçlerinin de yüksek olduğu, dolayısıyla sistemik inflamasyon ile birlikte bu hızlı yaşlanmanın meydana geldiği kabul edilmiştir (30).

**KOAH ve statinler:** KOAH'lılarda iskemik kalp hastalığı (İKH) görölme riskinin arttığı bilinmektedir. Serum kolesterol düzeyini düşüren statinlerin İKH mortalite ve morbiditesi üzerine etkisi vardır. Bu görüşden hareketle statinlerin uzun dönem KOAH mortalitesi üzerine etkisi olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalar bu görüşü destekler yönünde sonuçlar sunmuştur (31,32). KOAH akut atak nedeniyle hastaneye yatırılıp sonra takibe alınan hastaların bir bölümüne statin verilmiş bir bölümüne verilmemiş, sonuçta verilenlerde ölüm oranının %43 daha az olduğu gösterilmiştir (32). Bu çalışmada, steroid ile birlikte statin kullanımının mortalite üzerine tek başına steroid veya statin kullanımına göre daha iyi sonuç sağladığı da saptanmıştır. Son olarak, bir başka çalışmada sigara içen veya önceden sigara kullanmış olanlarda statinlerin akciğer fonksiyonlarındaki yıllık düşüşü yavaşlattığı ve bu etkiyi altta yatan akciğer hastalıklarından bağımsız olarak yaptığı iddia

edilmiştir (33). Bu konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**KOAH ve kanser:** KOAH'lılarda akciğer kanseri görülme riskinin arttığı bilinmektedir (34). Bu hastalarda özellikle sigaranın başlattığı bronşiyal ve sistemik inflamasyonun kanser patogenezinde rolü olduğu kabul edilmektedir (35). Öte yandan kortikosteroidlerin inflamasyonu azalttığı da gösterilmiştir (24,36). Bu yaklaşımdan hareketle steroid kullanan KOAH'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada özellikle yüksek doz inhaler steroid kullananlarda kanser görülme oranının azaldığı yönünde sonuçlar bulunmuştur (37). Bu bilgiler ışığında KOAH'lılarda inhaler steroidlerin akciğer kanserinden korumada ("chemoprevention") rolü olup olmayacağı tartışılmaktadır (38). Bu konu üzerinde farklı görüşler olmakla beraber, henüz tam olarak kabul görmüş değildir.

**KOAH ve pnömoni:** KOAH'lılarda tanı konduktan bir yıl sonra eşlik eden hastalıkların araştırıldığı bir çalışmada ilk sırada 'pnömoni' olduğu görülmektedir (39). Aynı çalışmada 65 yaş üstü ve altı hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde yaşlılarda pnömoni sıklığında azalma olduğu dikkati çekmektedir. Ancak bu çalışma, birinci basamak hekimlerle ve SFT kullanılmadan tanısı konmuş hastaları ve bunların yalnızca 1 yıllık takip sonrası sonuçlarını vermektedir. Bu nedenle çalışmaya alınan hastaların tanısız eksikliği ve takip yetersizliği söz konusudur. Bir başka araştırma olan TORCH çalışmasında da pnömoni olasılığının bu hastalarda yüksek olduğu, hatta ilaç kullanımının bu olasılığı artırdığı iddia edilmiştir (23). Ancak bu çalışmada pnömoni tanısının sadece klinik gözlem ile belirlenip, radyolojik ve/veya laboratuvar verileri ile desteklenmediği görülmüştür. Kanada'da yapılan bir başka çalışmada KOAH'lılarda pnömoni ve buna bağlı hospitalizasyonun özellikle inhaler steroid kullananlarda yüksek olduğu iddia edilmiştir (40). Ancak aynı araştırma için dergi editörünün yorumunda; bu çalışmada, pnömoninin radyolojik confirmasyonunun yapılmadığı, KOAH tanısının sadece KOAH ile ilgili ilaç kullanımı ile belirlendiğini, SFT ölçümünün yapılmadığı ve hastalık şiddetinin belirlenmediği, oral steroid kullanıp kullanmadıklarının belirtilmediği ve önceki hastaneye yatış sıklıklarının belirlenmediği vurgulanmıştır (41). Sonuçta inhaler steroid kullananlarda pnömoni sıklığının yüksek olduğu yargısına ulaşmak için verilerin yeterli olmadığı görüşü ortaya çıkmaktadır. INSPIRE çalışmasında da ataklar ile eş zamanlı pnömoni olguları belirlenmiş, ancak bunların inhaler steroid grubu ve antikolinergik grubu arasında farklılık göstermediği görülmüştür (25). Son olarak İngiltere'de 3760 KOAH hastasının 10 yıl-

lık izlem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, bu hastalarda pnömoni riskinin yüksek olduğu, ancak KOAH tanısı öncesinde de bunlarda pnömoni olasılığının yüksek olduğu, inhaler steroid kullanmanın bu riski artırmadığı bulunmuş ve hastalığın şiddeti ile pnömoni riskinin ilişkili olduğu saptanmıştır (42). KOAH'lılarda pnömoni riskini ve bunu etkileyen faktörleri doğru olarak değerlendirebilmek için geniş kapsamlı ve yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak KOAH konusunda her geçen gün yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır. Bu bilgilerin klinik pratikte kullanılması, hastalara yansması ve klasik kabul edilen bilgilere dönüşmesi zamanla olacaktır. Amaç öncelikle insanları hastalıktan korumak ve mevcut hastalığı da en iyi şekilde tedavi etmek olduğuna göre, bu amaca yönelik araştırmalar yapılmaya devam edecek ve çok daha yeni ve önemli bilgiler elde edilebilecektir.

### Kaynaklar

1. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention chronic obstructive pulmonary disease 2006. MRC Vision Inc 2006: 1-88.
2. Menezes AM, Perez-padilla R, Jardim JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366; 1875-1881.
3. Buist AS, McBurnei MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741-750.
4. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proc Am Thorac Soc 2006; 3 (Suppl): A543.
5. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not <70%. Chest 2007; 131: 349-355.
6. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? Thorax 2007; 62: 237-241.
7. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 27: 188-207.
8. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 393-397.
9. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 250-255.
10. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 760-765.

11. Walker PP, Mitchell P, Diamantea F, Warburton CJ, Davies L. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD. *Eur Respir J* 2006; 28: 945-952.
12. Rabe KF, Beghe B, Luppi F, Fabbri LM. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1222-1232.
13. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2007; 30: 467-471.
14. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-2653.
15. Zandvoort A, van der Geld YM, Jonker MR, et al. High ICAM-1 gene expression in pulmonary fibroblasts of COPD patients: a reflection of an enhanced immunological function. *Eur Respir J* 2006; 28: 113-122.
16. Koch A, Gaczkowski M, Sturton G, et al. Modification of surface antigens in blood CD8+ T-lymphocytes in COPD: effects of smoking. *Eur Respir J* 2007; 29: 42-50.
17. O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2004; 59: 837-842.
18. Ryttilä P, Plataki M, Bucchieri F, Uddin M, Nong G, Kinnula VL, Djukanovic R. Airway neutrophilia in COPD is not associated with increased neutrophil survival. *Eur Respir J* 2006; 28: 1163-1169.
19. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxidative Stress Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
20. Kinnula VL, Ilumets H, Myllärniemi M, Sovijärvi A, Ryttilä P. 8-Isoprostane as a marker of oxidative stress in nonsymptomatic cigarette smokers and COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 51-55.
21. Hansel TT, Barnes PJ. *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease COPD*. New York: The Parthenon Pub, 2004: 135-190.
22. Kartaloglu Z. KOAH'ta Tedavi ve Korunma. *Klinik Aktüel Tıp Solunum Formu* 2007; 1: 31-41.
23. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789.
24. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736-743.
25. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The Prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
26. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-555.
27. Bailey WC, Tashkin DP. Pharmacologic therapy: novel approaches for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 543-548.
28. Hanania NA, Donohue JF. Pharmacologic interventions in chronic obstructive pulmonary disease: bronchodilators. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 526-534.
29. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-799.
30. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1259-1265.
31. Mancini GBJ, Etminan M, Zhang B, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2554-2560.
32. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 279-283.
33. Keddissi J, Younis W, Chbeir E, Daher N, Dernaika T, Kinasevitz G. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest* 2007; 132: 1764-1771.
34. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-507.
35. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
36. Kunter E, Ilvan A, Ozmen N, et al. Effect of corticosteroids on hemostasis and pulmonary arterial pressure during chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiration* 2008; 75: 145-154.
37. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 712-719.
38. Miller YE, Keith RL. Inhaled corticosteroids and lung cancer chemoprevention [editorial]. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 636-637.
39. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-2107.
40. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in COPD and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162-166.
41. Woodhead M. Inhaled corticosteroids cause pneumonia ...or do they? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 111-112.
42. Kiri V, Visick G, Chigbo C, Hagan G, Muellerova H, Davis K. Assessing the incidence pattern of pneumonia among COPD patients with or without exposure to inhaled steroids. *Eur Respir J* 2007; 30 (Suppl 51): 628.