

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN KOAH
TANILI HASTALARDA ASTİM-KOAH OVERLAP SIKLIĞI VE
PROSTOGLANDİN D2'NİN TANISAL DEĞERİ**

Dr. Fatih ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

ERZİNCAN-2021

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN KOAH
TANILI HASTALARDA ASTİM-KOAH OVERLAP SIKLIĞI VE
PROSTOGLANDİN D2'NİN TANISAL DEĞERİ**

Dr. Fatih ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Dr.Öğr. Üyesi Mustafa TOSUN**

ERZİNCAN-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan, hem mesleki hem sosyal açıdan her daim bana destek olan ve tezimin her aŐamasında bana yol gÖsteren, Öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Tosun'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan sayđı değer hocalarım Doç. Dr. Edhem Ünver'e, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ölmez'e, Dr. Öğr. Üyesi Aysel Erdoğan'a, Uzm. Dr. Ömer Faruk Demir'e, Uzm. Dr. Gönül Seven Yalçın'a, Uzm. Dr. Mehmet Doğann'a, Uzm. Dr. Őaban Melih ŐimŐek'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez hazırlık aŐamasında desteklerini esirgemeyen Biyokimya Bölüm Başkanı Doç. Dr. Cuma Mertoğlu'na, biyoistatistik ve tıbbi biliŐim anabilim dalı araştırma görevlisi Yusuf Kemal Arslan'a, poliklinik sekreterimiz Sevda Yakıcı Altın'a, SFT teknikeri Esin Kaplan'a,

Her zaman yanımda olan, iyi bir hekim olabilmem için fedakârlıklarını asla esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım boyunca her türlü fedakârlık ve sabrı gösteren, bu süreçte ihtiyacım olan çalışma ortamını bana sağlayarak desteğini hiç esirgemeyen sevgili eŐim Tuğba Nur Özdemir'e ve hayatımıza kattığı renkle bize güç veren biricik oğlumuz Etkü Özdemir'e

Sonsuz teŐekkürler...

Dr. Fatih ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Astım	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Astımın Ortaya Çıkışında Ve Gelişiminde Rol Alan Faktörler	4
2.1.4. Astım Fizyopatolojisi	5
2.2. KOAH	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.2.3. KOAH' ın Ortaya Çıkışında ve Gelişiminde Rol Alan Etkin Faktörler.....	7
2.2.4. KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi.....	8
2.3. Astım-KOAH Overlap	10
2.3.1. Tanım	10
2.3.2. Epidemiyoloji.....	13
2.3.3. AKO Risk Faktörleri ve Patogenez	14
2.3.4. Klinik Bulgular.....	16
2.3.5. AKO'da Tedavi	17
2.3.5.1. Hafif/Orta AKO'da Farmakolojik Tedavi Yaklaşımı.....	19
2.3.5.2. Ağır AKO'nun Tedavisi	20
2.3.5.2.1. Biyolojik Ajanlar	20
2.3.5.2.2. Makrolidler.....	20
2.3.5.3. İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımları	20
2.4. Eikozanoidler	21

2.4.1. Prostaglandinler	22
2.4.1.1. Prostaglandin D2	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Gereçler	24
3.2. Hastalar	24
3.2.1. Çalışmaya Hasta Dâhil Edilme Kriterleri	24
3.2.2. Çalışmadan Dışı Bırakma Kriterleri	24
3.3. Tanımlar	25
3.4. Anket	25
3.5. Solunum Fonksiyon Testleri	25
3.5.1. Reversibilite	25
3.6. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)	26
3.7. Dispne Skalası	26
3.8. Laboratuvar Bulguları	26
3.8.1. Prostaglandin D2 ELISA Kitinin Ölçümü	26
3.8.2. Prostaglandin D2 (PGD2) ELISA Kitinin Test Prensipleri:	27
3.9. Prick Testi	28
3.10. Verilerin Kayıt Edilmesi:	28
3.11. İstatistiksel Analiz:	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Astım patogenezi (Türk Toraks Derneği Astım Rehberi 2020).....	6
Şekil 2	: Patogeneizde rol oynayan hücreler, mediyatörler ve neden oldukları yapısal değişiklikler	9
Şekil 3	: Araşidonik asit metebolizması	22
Şekil 4	: Prostaglandin D2 ELISA testi için standart hazırlama	27
Şekil 5	: PG D2'ye ait ROC eğrisi.....	36
Şekil 6	: Total IgE'ye ait ROC eğrisi.....	37

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	: Astımın Ortaya Çıkış ve Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri	5
Tablo 2	: KOAH'ta çevresel ve bireysel risk etmenleri	8
Tablo 3	: Astım, KOAH ve AKO'nun genel özellikleri	11
Tablo 4	: AKO tanısında kullanılacak astım ve KOAH'ın genel özellikleri ile tanı olasılığının belirlenmesi.....	12
Tablo 5	: AKO tanısında kullanılan majör ve minör kriterler	13
Tablo 6	: Astım, KAOH ve AKO risk faktörleri	15
Tablo 7	: 2014 GINA ve GOLD bilim komitelerinin AKO için basamaklı yaklaşımda tedavi önerisi	18
Tablo 8	: Tüm hastaların cinsiyet oranı, sigara, biomass öyküsü ve mesleki dağılımları.....	29
Tablo 9	: Hastaların kullandığı inhalerler.....	30
Tablo 10	: KOAH ve AKO grubu ek hastalık görülme oranları.....	31
Tablo 11	: KOAH ve AKO grubu sigara, biomass, GOLD evre özellikleri ve kullandığı inhalerlerin karşılaştırılması.....	32
Tablo 12	: KOAH ve AKO hastalarının semptomlar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 13	: KAOH ve AKO hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları.....	35
EK 1	: KOAH tanısıyla takip ettiğimiz hastalar arasında Global Initiative for Astma (GINA) ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine göre AKO tanısı ile uyumlu olanları saptamak için yapılan anket formu.....	48

KISALTMALAR

ADAM 33	: Bir Disintegrin ve Metaloproteinaz Bölgesi İçeren Protein 33
AKO	: Astım-KOAH Overlap
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BMI	: Beden Kitle İndeksine
Ca	: Kalsiyum
CAT	: KOAH Değerlendirme Testi
CCC	: Cloud-Clone Corp
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-Reaktif Protein
CYP-450	: Sitokrom p-450
Cys-LT	: Sisteinil Lökotrienlerin
ÇDYA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DM	: Diyabetes Mellitus
DP₁	: Prostaglandin D2 Reseptörü 1
DP₂	: Prostaglandin D2 Reseptörü 2
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAKA	: Eğri Altında Kalan Alan
FeNO	: Fraksiyonel Ekshale Nitrik Oksit
FEV1	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki Volümü
FEV1/FVC	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki Volümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GBD	: Küresel Hastalık Yüğü Çalışması
GEIRD	: Gene Environment Interactions In Respiratory Diseases
GesEPOC	: İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneği 2014 KOAH rehberi
GINA	: Global Initiative for Astma
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HRP	: Horseradish Peroksidaz

HT	: Hipertansiyon
IgE	: İmmun Globulin E
İKS	: İnhale Kortikosteroid
IL1	: İnterlökin-1
IL13	: İnterlökin-13
IL-1β	: İnterlökin-1 Beta
IL4	: İnterlökin-4
IL5	: İnterlökin-5
IL8	: İnterlökin-8
ILC2	: Tip-2 Doğuştan Lenfoid Hücreler
K	: Potasyum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliğı
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etlili Beta Agonist
LAMA	: Uzun Etkili Muskarinik Antagonist
LOX	: Lipooksijenaz
LTB4	: Lökotrien B4
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonissti
Mg	: Magnezyum
miRNA	: MikroRNA
mMRC	: Modifiye Medical Research Council dispne skalası
NGAL	: Nötrofil Gelatinoz Associated Lipokain
NKT	: Natural Killer T Hücreleri
NO	: Nitrik Oksit
PARFAIT	: Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
Post-BD	: Post-Bronkodilatör
SABA	: Kısa etkili Beta agonist
SAMA	: Kısa Etkili Antikolinergik
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SGRQ	: Saint George's Respiratory Questionnaire

SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Standart Sapma
Tc hücresi	: Sitotoksik T hücresi
Th hücresi	: T Helper Hücresi
Th2	: T Helper 2
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- Alfa
TP	: Tromboksan Reseptörü
UCAN	: The UC Davis Asthma Network
WBC	: White Blood Cell
YKL-40	: Tyrosine (Y), Lysine (K), Leucine (L) 40



ÖZET

Giriş: Astım-KOAH overlap (AKO) bazı özellikleri ile astım bazı özellikleri ile Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığına (KOAH) benzeyen bir hastalıktır. Global Initiative for Astma (GINA) ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberlerinde “persistan hava akımı kısıtlanması (postbronkodilatör FEV1/FVC<%70) olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir” şeklinde tanımlanmış ve tanı için kriterler belirlenmiştir. Çalışmalarda AKO’nun tanısı için çeşitli biyobelirteçler öne sürülmüş ancak ortak bir konsensus oluşmamıştır. AKO’da Prostaglandin D2’yi (PGD2) değerlendiren literatür sayısı son derece kısıtlıdır. Biz de buradan yola çıkarak KOAH hastalarında AKO sıklığını ve tanıda PGD2’nin değerini ölçmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif çalışmamıza 1 Haziran 2020-1 Haziran 2021 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran KOAH tanılı ardışık hastalar alındı. KOAH’lı hastalar GINA VE GOLD rehberlerindeki AKO ile ilgili basamaklı yaklaşım ile değerlendirildi. Hastalar KOAH ve astım özellikleri bakımından sorgulandığında; her iki hastalığa ait üç ve üzeri özelliğin varlığı AKO için yüksek riskli kabul edildi. Yüksek riskli bulunan hastalardan rehberlerdeki tanı kriterlerine uyanlar AKO olarak kabul edildi. KOAH ve AKO grubu şeklinde ikiye ayrılan hastalar klinik, laboratuvar, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve hastane başvuruları bakımından karşılaştırıldı. AKO’lu ve KOAH’lı hastaların PGD2 seviyeleri ölçülerek aradaki farkın iki grubun ayrımında anlamlı olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 84 KOAH tanılı hasta alındı. Hastaların 70’i erkek, 14’ü kadındı ve yaş ortalamaları 61,48 (40-84) idi. Çalışmaya alınan hastaların 16’sına (%19) AKO tanısı konuldu. AKO hastaları KOAH hastalarına göre daha gençti ve kadınlarda AKO oranı daha yüksekti. AKO hastalarında KOAH hastalarına göre atopi öyküsü daha fazlaydı (p=0,001). AKO grubu hastaların SFT parametrelerinden FVC, FEV1/FVC KOAH grubuna göre daha düşüktü (sırayla p=0,008, p=0,040). AKO’lu hastaların 1 yıl içerisinde acil başvuru sayısı, poliklinik başvuru sayısı, yıllık yatış sayısı KOAH’lı hastalara göre ortalama olarak daha yüksekti. AKO grubunun total IgE düzeyi KOAH grubuna göre daha yüksekti (p=0,035). PGD2 düzeyi AKO hastalarında KOAH hastalarına göre anlamlı seviyede yüksek bulundu (p<0,001).

Sonuç: AKO’lu hastaların sıklığı obstruktif akciğer hastalıkları içerisinde azımsanmayacak düzeydedir. Bu hastaların astım ve KOAH hastalarına göre, daha semptomatik oldukları,

komorbiditelerin daha fazla olduğu, hastane acil servis başvurularının ve hospitalizasyon sıklıklarının daha çok olduğunu ifade edebiliriz. Bu yüzden bu hastaları astım ve KOAH hastalarından ayırt etmek önemlidir. Çalışmamızda PGD2'nin AKO hastalarını KOAH hastalarından ayırmada anlamlı bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Astım-KOAH overlap, Prostaglandin D2



ABSTRACT

Introduction: Asthma-COPD overlap (ACO) is a disease similar to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with some features of asthma. Asthma-COPD is defined in the Global Initiative for Asthma (GINA) and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines as “asthma and COPD features are accompanied at similar rates in cases with persistent airflow limitation (postbronchodilator FEV1/FVC<70%)” and criteria for diagnosis were specified. Various biomarkers have been asserted for the diagnosis of ACO in studies, but a common consensus has not been established. The number of literature evaluating Prostaglandin D2 (PGD2) in ACO is extremely restricted. Depending upon this, we aimed to assess the frequency of ACC and the value of PGD2 in diagnosis in COPD patients.

Materials and Methods: Patients with COPD who applied to Erzincan Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Training and Research Hospital Chest Diseases Outpatient Clinic were admitted consecutively between the dates 1st June 2020 and 1st June 2021 in our prospective study. Patients with COPD were evaluated using the stepwise approach related to ACO in the GINA and GOLD guidelines. When the patients were questioned in terms of COPD and asthma characteristics; presence of three or more features of both diseases was determined high risk for ACO. Among the high-risk patients, those who comply with the diagnostic criteria in the guidelines were accepted as ACO. Patients divided into two groups as COPD and AKO were compared in terms of clinical, laboratory, pulmonary function tests (PFT) and hospital admissions. The PGD2 levels of patients with ACO and COPD were measured to see if the difference was significant in the differentiation of the two groups.

Findings: 84 patients with COPD were included in the study. Seventy of the patients were male and 14 of them were female, and the average age of the patients was 61,48 (40-84). Sixteen (19%) of the patients included in the study were diagnosed with ACO. ACO patients were younger than COPD patients, and women had a higher rate of ACO. Atopy history was higher in ACO patients than in COPD patients ($p=0.001$). FVC, one of the PFT parameters of the patients in the ACO group, was lower than the FEV1/FVC parameter in the COPD group ($p=0.008$, $p=0.040$), respectively. On average, the number of emergency admissions, polyclinic, and annual hospitalizations were higher in patients with ACO than in patients with COPD. Total IgE level of the ACO group was higher than that of the COPD group

($p=0.035$). PGD2 level was found to be significantly higher in ACO patients than in COPD patients ($p<0.001$).

Conclusion: The frequency of patients with ACO is substantial in obstructive pulmonary diseases. We can state that these patients are more symptomatic, have more comorbidities, and have a higher frequency of hospital emergency department admissions and hospitalizations compared to asthma and COPD patients. Therefore, it is essential to distinguish these patients from asthma and COPD patients. In our study, it was concluded that PGD2 may be a significant biomarker in differentiating ACO patients from COPD patients.

Keywords: COPD, Asthma-COPD overlap, Prostaglandin D2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hava yolu hastalıkları mortalite, morbidite, sosyoekonomik kayıplar ve yaşam kalitesinde bozulmalar ile ciddi halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre kronik hava yolu hastalıkları tüm dünyada mortalite nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (2). Ülkemizdeki mortalite nedenleri incelendiğinde; %36,8 ile kardiyovasküler sistem hastalıkları birinci, %18,4 ile kanserler ikinci, %12,9 ile solunum sistemi hastalıkları ise üçüncü sırada bulunmaktadır (3). Astım ve Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA), hava yolu obstruksiyonu ve kronik enflamasyon ile karakterize en sık karşılaşılan hava yolu hastalıklarıdır. Her iki hastalık da önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir.

KOA; genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerin neden olduğu, hava yolu ve/veya alveoler bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (4). KOA dünyada en yaygın görülen üçüncü ölüm nedenidir ve küresel nüfusta her 10 yetişkinden birinin bu hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir (4). Bu hastalıkta en yaygın görülen semptomlar dispne, öksürük ve balgamdır. Genellikle kış aylarında semptomlarda artış ile kendini gösteren hastalık alevlenmeleri ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. KOA'ya özgü semptomları olan veya hastalık risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan bir hastada KOA varlığından kuşulanılır. Tanı için spirometri gereklidir. Postbronkodilatör zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde ekshale edilen hacmin (FEV1) zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı < 0.70 ($FEV1/FVC < 0.70$) ise, kalıcı hava akımı kısıtlanması varlığı doğrulanır (4).

Astım hışıltı, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışıklık hissi gibi semptomların varlığı ile birlikte bu semptomların sıklığı ve yoğunluğunun aynı hastada zaman içinde değişken olması ile karakterize bir hastalıktır (1). Astım toplumda sık görülen, altta yatan farklı mekanizmalar ile tanımlanan, çeşitli klinik fenotipleri bulunan heterojen bir hastalıktır. Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelmekte ve alevlenmesinde ise çevresel faktörler rol almaktadır (5). Hastalığın klinik özellikleri, doğal seyri, patofizyolojik mekanizmaları ve tedavi yanıtı astım fenotipleri arasında farklılıklar göstermektedir. Hastalık genellikle birçok mediyatörün rol aldığı kronik hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Astımlı hastaların semptomları viral solunum yolu infeksiyonları, allerjen maruziyeti veya egzersiz gibi faktörler ile tetiklenebilir

ve tedavi ile ya da kendiliğinden düzelme gösterebilir (1).

Astım-KOAH overlap (AKO) son zamanlarda fazlasıyla tartışılan obstruktif akciğer hastalığı olsa da, günümüzde henüz AKO için evrensel anlamda kabul edilmiş bir tanımlama yoktur (6). Yıllar içerisinde AKO için, Astım&KOAH fenotipi, spastik bronşit, mikst KOAH&Astım, fiks hava yolu obstruksiyonlu astım, astmatik komponenti olan KOAH, eozinofilik KOAH fenotipi, hiperreaktif KOAH fenotipi gibi değişik tanımlamalar önerilmiştir (7). AKO Global Initiative for Astma (GINA) ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberlerine göre KOAH'lı bir hastada reverzibl havayolu obstruksiyonu olması ve astımlı bir hastada persistan hava akımı kısıtlanması bulunması durumunda akla gelmelidir şeklinde tanımlanmış ve tanı için kriterler belirlenmiştir (1,4).

Prostaglandin D2 (PGD₂); astım dahil birçok alerjik hastalıkta esas olarak mast hücreleri tarafından üretilen vazodilatasyona ve vasküler geçirgenliğin artışına neden olan inflamatuvar bir mediyatördür (8). PGD₂ aynı zamanda trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve uyku indüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli dokularda ve organlarda fizyolojik etkilere aracılık eder (9,10). Güçlü bir bronkokonstriktör olması ile vazodilatasyona neden olur (11). PGD₂ etkilerini prostaglandin D2 reseptörü 1 (DP₁), prostaglandin D2 reseptörü 2 (DP₂), tromboksan reseptörü (TP) aracılığı ile yapar. DP₁ reseptörü, PGD₂'nin vazodilatatör etkilerine aracılık eder ve hem inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir (12). PGD₂ inflamasyondaki asıl etkilerini DP₂ aracılığı ile yapmaktadır. T helper 2, tip-2 doğuştan lenfoid hücreler (ILC2), eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, epitelyum hücreleri ve solunum yolu düz kas hücreleri dahil olmak üzere astım patogeneğinde anahtar rolleri olan bir çok diğer hematopoetik ve yapısal hücrelerde DP₂ eksprese edilir (13). TP reseptörü, trombosit agregasyonuna, vasküler ve solunum yolu düz kas kontraksiyona aracılık eder (10).

AKO tanısı literatüre yeni giren bir tanımdır. Hekimler tarafından gözden kaçabilmektedir. Mevcut verilere bakıldığında oranı hiç de azımsanmayacak düzeydedir (1,4). Literatürlerde AKO tanısı için belirli kriterler bulunmaktadır (14,15). Ancak tanıda kullanılacak biyobelirteçler ile ilgili ortak konsensus oluşmamıştır (16–21). PGD₂ ile ilgili yapılan bir çalışmada astım, KOAH ve AKO hastalarında kanda sisteinil lökotrienlerin (cys-LT), prostaglandin D2 (PGD₂), prostaglandin E2 (PGE₂), interlökin-5 (IL5) ile bir disintegrin ve metaloproteinaz bölgesi içeren protein 33 (ADAM 33) seviyelerine bakılmış. PGD₂ düzeyleri astım ve AKO hastalarında KOAH'lı hastalara göre yüksek bulunmuş. Astım

ve AKO'lu hastaları KAOH'lı hastalardan ayırt etmek için değerli bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmış (22). Literatür verileri tarandığında bu çalışmadan başka AKO'da PGD2 seviyesini ölçen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu verilerden yola çıkarak rehberlerdeki tanı kriterleri ile AKO tanısı koyduğumuz hastalarda PGD2 düzeyinin tanıda anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündük. Çalışmamızda polikliniğimize gelen KOAH'lı hastalarda AKO sıklığı ve PGD2'nin tanıdaki değerini ölçmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım

Astım nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla ortaya çıkan, ataklar halinde gelen kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1). Astımda görülen kronik inflamasyon havayollarının yeniden yapılanmasına, mukus aşırı sekresyonuna, havayolu aşırı duyarlılığına ve bronkospazma neden olmaktadır (23). Öyküde hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi zaman içinde yoğunluk olarak değişen solunumsal semptomların yanında değişken bir ekspiratuar hava akımı kısıtlanması vardır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Astım sık görülen ve farklı ülkelerde nüfusun %1-20'sini ve tüm dünyada tahmini olarak 300 milyon kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır (1). Astım sıklığı ülkeler arasında ve bölgeden bölgeye farklılıklar göstermekte, bu farklılıklar genetik ve çevresel faktörlerin heterojenitesi ile açıklanmaktadır (24). Ülkemizde bu konuda erişkinlerde yapılmış en geniş çalışma olan çok merkezli, 14 ayrı şehirden toplam 25.843 kişinin katıldığı PARFAIT (Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey) çalışmasında; astım sıklığı ülke genelinde erkeklerde %7.1, kadınlarda ise %9 olarak saptanmıştır (25).

2.1.3. Astımın Ortaya Çıkışında Ve Gelişiminde Rol Alan Faktörler

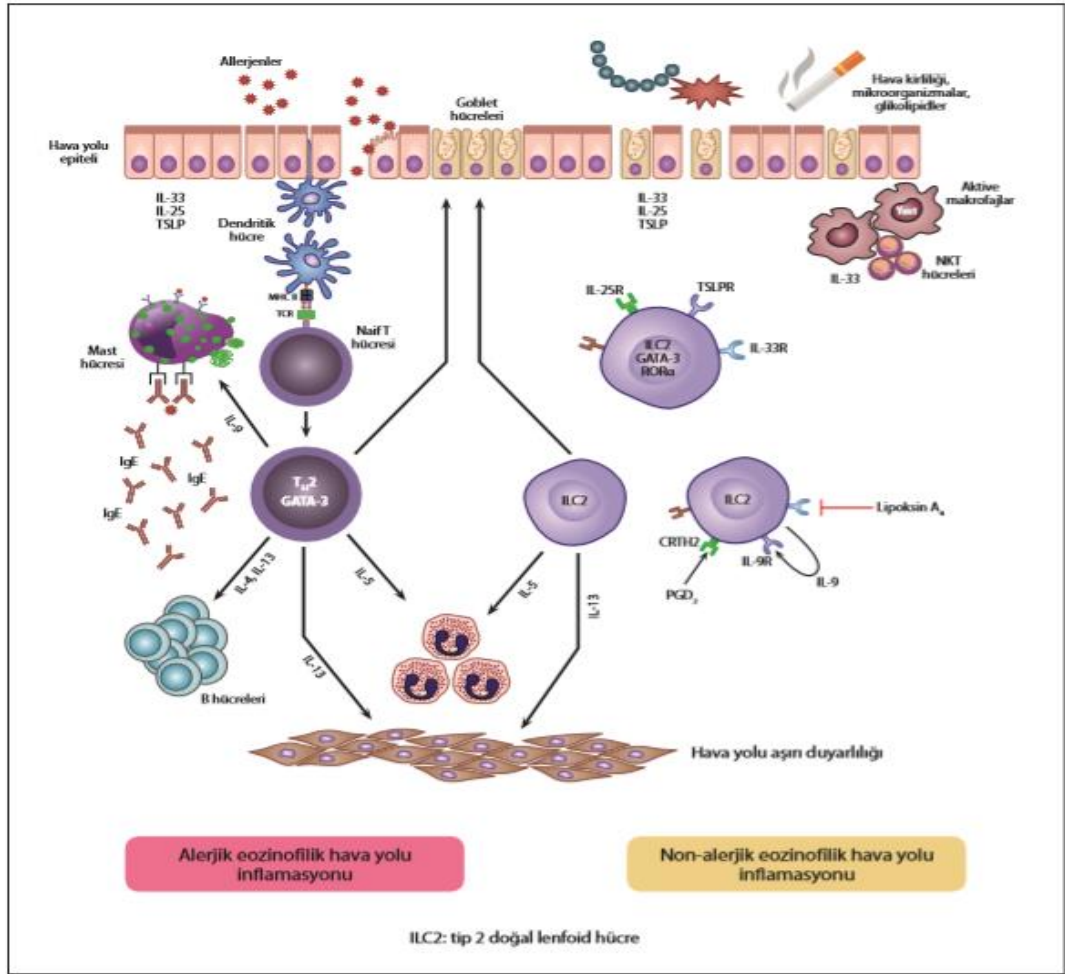
Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Astım gelişmesine yol açan faktörlerin yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır (26). Astıma ait risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Astımın Ortaya Çıkış ve Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri (26)

Çevresel Faktörler	Kişisel Faktörler
<ol style="list-style-type: none">1) Allerjenler:<ul style="list-style-type: none">➤ İç ortam: Ev tozu akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamamböceği ve küf mantarları➤ Dış ortam: Polenler ve küf mantarları➤ Mikroorganizmalar: Hava yolu ve barsak flora bakterileri➤ İnfeksiyonlar: Özellikle viral etkenler2) Mesleki duyarlılaştırıcılar3) Sigara: hem aktif hem de pasif içiciler4) Hava kirliliği: iç ve dış ortam hava kirliliği5) Diyet	<ol style="list-style-type: none">1) Genetik<ul style="list-style-type: none">➤ Atopi➤ Bronş hiperreaktivitesi2) Epigenetik3) Cinsiyet4) Obezite

2.1.4. Astım Fizyopatolojisi

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, bu inflamasyonda birçok hücre ve mediyatör rol oynar. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir. Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan başlıca inflamatuvar hücrelerdir. Ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol oynayan hava yolu yapısal hücreleridir (27). Kilit noktadaki mediyatörler; cys-LT, interlökin-1 (IL1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-4 (IL4), IL5, interlökin-13'ü (IL13) içeren sitokinler, histamin, nitrik oksit (NO) ve PGD2'dir (28). Astım hastalarının hava yollarında inflamasyona ek olarak, hava yolu "remodellingi" olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır (29). Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kaslarında artış, kan damarlarında proliferasyon, goblet hücreleri ve submukozal bezlerin artışına bağlı mukus sekresyonunda artış olur (30). Astım patogenezi Resim 1'de özetlemiştir (26).



Şekil 1: Astım patogenezi (Türk Toraks Derneği Astım Rehberi 2020)

2.2. KOAH

2.2.1. Tanım

KOAH; genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerin neden olduğu, hava yolu ve/veya alveoler bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir. Bu durum çoğunlukla sigara içilmesinden kaynaklanan zararlı partiküllere veya gazlara karşı akciğerlerin anormal inflamatuvar yanıtı ile alakalıdır (31). KOAH'ın belirgin özelliği olan sürekli hava akımı kısıtlanması, kişisel farklılıklar gösterir ve küçük hava yolu hastalığı (obstruktif bronşiyolit) ile parankim hasarının (amfizem) birlikte etkileri sonucunda gelişir. Uzun süreli inflamasyon küçük hava yollarında değişikliklere ve daralmaya sebep olur.

2.2.2. Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Neden olduğu büyük ekonomik ve sosyal yük giderek artmaktadır. Hastalığın mortalite, morbidite ve prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik gruplarda büyük farklılıklar göstermektedir (32). Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na (GBD 2019) göre 2019 yılında tüm dünyada KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümler 3.28 milyondur (33). Bu ölümlerin %90'dan fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir (33). Hastalık, en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıradadır (34). Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %10-12 arasında olduğu bildirilmektedir. Tüm dünya ülkelerinde ise KOAH prevalansı ülkeler ve coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermekte ve %3-21 arasında değişmektedir (35). Türkiye'de BOLD protokolü ile Elazığ'da yapılan çalışmada 45 yaş üzerinde KOAH prevalansı kadınlarda %5,9 iken erkeklerde %15.1, ortalama olarak da %11,5 bulunmuştur (36).

2.2.3. KOAH' ın Ortaya Çıkışında ve Gelişiminde Rol Alan Etkin Faktörler

KOAH gelişimi, genetik ve çevresel risk faktörlerinden oluşan multifaktöriyel bir süreçtir. KOAH'a ait risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: KOAH'ta çevresel ve bireysel risk etmenleri (4)

Çevresel Faktörler	Kişisel Faktörler
1) Sigara kullanımı <ul style="list-style-type: none">➤ Aktif sigara içimi➤ Pasif sigara içimi➤ Annenin sigara içimi	1) Alfa 1 antitripsin eksikliği
2) Yapılan işle ilgili maruziyetler (Organik ve inorganik mesleki toz ve kimyasallar)	2) Aile öyküsü
3) Hava kirliliği <ul style="list-style-type: none">➤ Dış ortam➤ İç ortam (yaşanılan ortamdaki biyomass)	3) Genetik faktörler
4) Sosyoekonomik faktörler	4) Etnik faktörler
5) Beslenme ilgili faktörler <ul style="list-style-type: none">➤ Yüksek tuzlu➤ Antioksidan vitaminlerin azlığı➤ Doymamış yağ asitlerinin azlığı	5) Cinsiyet
6) Enfeksiyonlar (kronik bronşit)	6) Yaş
	7) Hava yolu aşırı yanıtılığı (Atopi)
	8) Astım/bronşiyal hiperreaktivite
	9) Düşük doğum kilosu
	10) Semptomlar ve akciğer etkilenimi (aşırı mukus yapımı, hava hapsi vb)

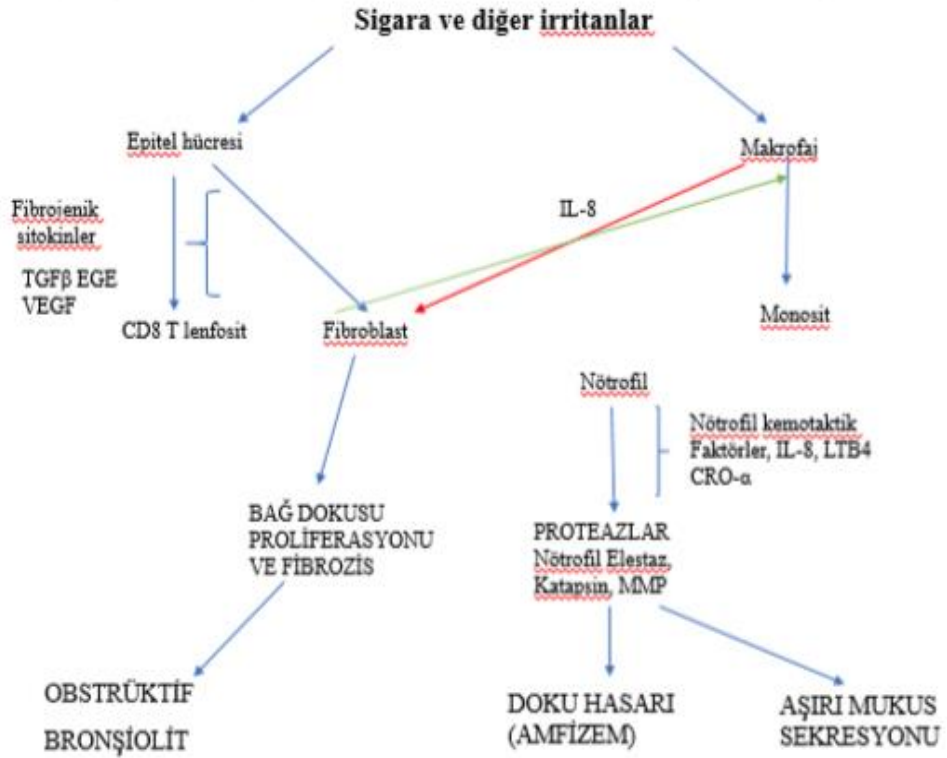
2.2.4. KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi

KOAH sigara dumanı veya biyomass yakıtların inhalasyonu ile akciğerde kronik enflamasyonun geliştiği, bu kronik inflamatuvar yanıtın parankimal dokuda amfizem ile sonuçlanan yıkıma ve küçük hava yolu fibrozisi ile sonuçlanan koruyucu mekanizma bozukluğuna neden olabildiği, bu patolojik değişikliklerin kademeli hava akımı kısıtlanması ile seyrettiği bir hastalıktır (4). İnflamasyonda makrofajlar, T lenfositleri (özellikle CD8+lenfositler) ve nötrofiller görev alır. KOAH'da nötrofilik inflamasyon ön plandadır (4). Konakçıya ait faktörler (genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler vb.) ve oksidatif stres gibi faktörler inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunur (37).

Aktif inflamatuvar hücreler lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL8), TNF- α gibi nötrofilik inflamasyonu sürdüren ve parankim hasarına neden olan birçok mediyatör salgırlar. KOAH patogenezinde rol oynayan diğer iki mekanizma proteinaz-antiproteinaz ve oksidan-

antioksidan dengesizliğidir (38). Sigara ve diğer iritanların oluşturduğu inflamasyonla artan proteinazlar mevcut antiproteinazlarla yeterince engellenemez. Sigara önemli bir oksidan kaynağıdır. Oksidanlar direkt hasar vermeleri dışında, antioksidanların da etkisini azaltmaktadır (4). Atakta inflamasyon, proteinaz-antiproteinaz ve oksidan-antioksidan dengesizliği artmakta, sistemik etkiler daha belirgin hale gelmektedir. Akciğerlerdeki patolojik değişiklikler hastalık seyri esnasında sırasıyla aşırı mukus salgılanmasına, siliyer disfonksiyona, hava akımı kısıtlanmasına, akciğerlerde aşırı havalanmaya, gaz değişimi anormalliklerine, solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale'ye neden olur (4).

Patogenezde rol oynayan hücreler, mediyatörler ve neden oldukları yapısal değişiklikler Resim-2'de özetlenmiştir (39).



Şekil 2: Patogenezde rol oynayan hücreler, mediyatörler ve neden oldukları yapısal değişiklikler (39)

2.3.Astım-KOAH Overlap

2.3.1.Tanım

AKO son yıllarda üzerinde en çok tartışılan obstruktif akciğer hastalığı fenotiplerinden birisi haline gelmiştir (6). İlk defa Ori ve arkadaşları tarafından 1960'lı yıllarda sunulan Hollanda hipotezinde astım ve KOAH'ı ayırt etmede sık karşılaşılan sorunların olduğundan bahsedilmiştir (40). AKO için, Astım&KOAH fenotipi, spastik bronşit, mikst KOAH&Astım, fiks hava yolu obstrüksiyonlu astım, astmatik komponenti olan KOAH, eozinofilik KOAH fenotipi, hiperreaktif KOAH fenotipi gibi değişik tanımlamalar önerilmiştir (7). AKO tanımlaması rehberlerde 2000'li yılların başında kullanılmaya başlanmıştır. Avustralya-Yeni Zelanda Göğüs Hastalıkları Derneklerinin, Kanada Göğüs Hastalıkları Derneğinin, Japon Solunum Derneği'nin rehberlerinde AKO'ya değinilmiş, İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneğinin 2014 KOAH Rehberi (GesEPOC)'nde daha geniş olarak vurgulanmış olup ana tedavi şeması ve algoritmasında yer almıştır (14,41,42). AKO; ilk kez 2014 GINA ve GOLD rehberlerinde objektif olarak "persistan hava akımı kısıtlanması (postbronkodilatör FEV1/FVC<%70) olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir" şeklinde tanımlanmış ve tanı için kriterler belirlenmiştir (1,4). Bu grup hastalar için başlangıçta astım-KOAH overlap sendromu (AKOS) tanımlaması önerilmiştir (1,43). Ancak daha sonra bu durumun tek bir hastalık olmadığına vurgu yapmak için 2017 GINA rehberinde Astım-KOAH overlap (AKO) kısaltması kullanılmıştır. Sendrom ortak bir patofizyoloji ile ortaya çıkan klinik ve laboratuvar bulguları tanımlar (1). AKO'da tek bir hastalık olmayıp astım ve KOAH gibi farklı mekanizmalarla ortaya çıkan farklı fenotiplerden oluşmaktadır. Bu nedenle AKO için sendrom demenin doğru olmadığı sonucuna varılmıştır (1). GINA ve GOLD rehberlerinde öncelikle öyküde kronik hava yolu hastalığı olması gerektiği, sonrasında astım ve KOAH'a ait özelliklerin belirlenmesi ve her iki hastalıktan ortak özellikleri taşıyanlara AKO tanısı konulması önerilmiştir (1,4).

Tablo 3: Astım, KOAH ve AKO'nun genel özellikleri (1)

Özellik	Astım	KOAH	AKO
Başlangıç yaşı	Genellikle çocuklukta başlar ama her yaşta olabilir.	Genellikle >40 yaş	Genellikle >= 40 yaş ama çocuklukta veya gençlikte de başlayabilir.
Solunum semptomlarının özelliği	Zamanla değişir, sıklıkla aktiviteyi kısıtlar, egzersiz, stres, gülme, toz veya allergene maruziyetle artar.	Kronik, genellikle sürekli. Özellikle egzersiz sırasında artar. Bazen daha iyi, bazen daha kötü olabilir.	Egzersiz dispnesi kalıcıdır, ama ağırlığı değişken olabilir.
Solunum fonksiyonu	Normal olabilir. Hava yolu obstruksiyonu olabilir. Bronş hiperreaktivitesi vardır. Yeni veya geçmişte reverzibilite pozitifdir.	FEV1 tedaviyle düzelebilir, ama tedavi sonrasında dahi persistan hava akımı kısıtlanması vardır. (post-BD FEV1/FVC < 0.7)	Hava yolu obstruksiyonu reverzibl olmasına karşın persistan hava akımı kısıtlanması vardır. Değişkenlik vardır.
Semptomlar arasında solunum fonksiyonu	Normal olabilir.	Hava yolu obstruksiyonu ve hava akımı kısıtlanması kalıcıdır.	Hava yolu obstruksiyonu ve hava akımı kısıtlanması kalıcıdır.
Öykü veya aile öyküsü	Birçok hastanın allerjisi ve çocuklukta astım veya ailede astım öyküsü vardır.	Zararlı gaz, sigara veya biomass maruziyeti öyküsü vardır.	Sıklıkla astım tanılıdır, allerji ve ailede astım öyküsü ve/ veya zararlı gazlara maruziyet öyküsü vardır.
Klinik süreç	Sıklıkla kendiliğinden veya tedaviyle düzelir.	Yıllar içinde tedaviye rağmen genellikle yavaş yavaş ilerler.	Semptomlar tedaviyle azalır. Ancak genel olarak ilerler ve tedaviye ihtiyacı fazladır
Akciğer grafisi	Genellikle normaldir.	Ciddi hava hapsi ve KOAH'ın diğer değişiklikleri vardır.	KOAH'a benzerdir.
Ataklar	Ataklar olur ama tedaviyle atak riski oldukça azalabilir.	Ataklar tedaviyle azalabilir.	Ataklar KOAH'dan daha sık olabilir ama tedaviyle azalır.
Hava yolu inflamasyonu	Eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklıdır.	Balgamda nötrofil ± eozinofil, hava yollarında lenfositler ve sistemik inflamasyon olabilir.	Eozinofil ve nötrofil ağırlıklıdır.

Post-BD: Post-bronkodilatör, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, AKO: Astım-KOAH overlap

GINA ve GOLD rehberlerinde astım ve KOAH özelliklerinden üç veya daha fazla sayıda özelliğe sahip olanlar AKO olarak tanımlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: AKO tanısında kullanılabilecek astım ve KOAH'ın genel özellikleri ile tanı olasılığının belirlenmesi (1)

Özellik	Astım			KOAH	
Başlangıç yaşı	▪ < 20 y			▪ > 40 y	
Solunum semptomlarının özelliği	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dakikalar, saatler ve günler içinde semptomlarda değişkenlik ▪ Semptomların gece ve sabaha karşı kötüleşmesi ▪ Tetikleyicilerle ortaya çıkan semptomlar 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tedaviye rağmen semptomların ortadan kalkmaması ▪ İyi ve kötü günler olabilir, ancak her zaman günlük semptom ve egzersiz dispnesi ▪ Kronik öksürük ve balgam çıkarma, tetikleyicilerle ilişkisiz dispne 	
Solunum fonksiyonları	▪ Değişken hava yolu obstruksiyonu (SFT veya PEF ile)			▪ Persistan hava akımı kısıtlanması (post BD FEV1/FVC <0.7)	
Semptomsuz dönemlerde SFT	▪ Normal			▪ Anormal	
Özgeçmiş ve aile hikayesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Önceden doktor tanıli astım ▪ Ailede astım allerji öyküsü 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doktor tanıli KOAH, kronik bronşit veya amfizem ▪ Tütün veya biomass maruziyeti 	
Hastalık gidişatı	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zamanla semptomlarda kötüleşme yok, mevsimsel veya yıldan yıla değişkenlik ▪ Spontan ya da tedavi ile düzelme, bronkodilatöre hızlı yanıt ya da İKS'ye haftalar içinde yanıt 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaman içinde yavaş progresyon ▪ SABA kısmi rahatlama sağlar 	
Akciğer grafisi	▪ Radyoloji normal			▪ Şiddetli hava hapsi	
TANIDA KESİNLİK	ASTİM	OLASI ASTİM	AKO	OLASI KOAH	KOAH
Tanı	≥ 3 astım özelliği	Bazı astım özellikleri	Her iki hastalıktan ≥ 3 ve benzer sayıda özellikler	Bazı KOAH özellikleri	≥ 3 KOAH özelliği
Post-BD: Post-bronkodilatör, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, AKO: Astım-KOAH overlap, İKS: Inhale kortikosteroid					

GINA ve GOLD rehberlerindeki bu kriterlere alternatif olarak 2016 yılında AKO'nun doğru tanımlanması adına üç majör, üç minör kriter belirlenmiş olup üç majör ve en az bir minör kriter ile AKO tanısı konulmasının daha doğru olacağı belirtilmiştir (15). Tablo 5'te AKO tanı kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 5: AKO tanısında kullanılan majör ve minör kriterler (1)

Major	Minör
1. >40 yaş üzeri kişilerde: Persistan hava akımı kısıtlanması (post bronkodilatör FEV1 / FVC < 70 veya LLN*), LNN tercih edilir 2. En az 10 paket/yıl sigara içimi veya eşit oranda iç ve dış ortam hava kirliliği maruziyeti 3. <40 yaşta astım tanısı almış olmak veya FEV1'de 400 ml'lik artış	1. Kanıtlı atopi veya allerjik rinit tanısı 2. İki veya daha fazla vizitte FEV1'de >200 ml ve %12 artış 3. Perifer kanda eozinofil >300 hücre/ul
FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, *LNN: Normalin alt sınırı	

2.3.2. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AKO prevalansı kesin olarak bildirilmemiştir. Çalışmanın retrospektif veya prospektif oluşuna, çalışmada kullanılan öykü ve/veya fonksiyonel parametreler gibi tanı kriterlerine bağlı olarak AKO prevalansının %11-55 oranlarında değiştiği bildirilmiştir (44). Ayrıca yaş ve cinsiyet de AKO prevalansını etkilemektedir (45). Wellington ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer tomografisi ve SFT bulguları ile değerlendirilen hastaların %20'sine KOAH tanısı konulmuş ve bu KOAH'lı hastaların %55'inde ek olarak astım kliniği de bulunduğundan ortak klinik tabloyu ifade eden AKO olarak tanımlamışlardır (46). Marco ve arkadaşları tarafından yayınlanan GEIRD (Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases) çalışmasında (n= 8360); doktor tanı AKO oranı 20-44 yaş arasında %1,6, 45-64 yaş arasında %2,1 ve 60-84 yaş arasında ise %4,5 olarak bulunmuştur (47). Yaşla birlikte AKO oranı artmaktadır (48). KOAH'ın genetik temeli ve fenotiplerini araştıran çok merkezli COPD Gene çalışmasına alınan 915 KOAH'lı hasta içinde 119 (%13) olgu AKO olarak tanımlanmıştır (44). Bu çalışmada hastaların farklı klinik öyküleri olduğu, ciddi ve sık alevlenme geçirdikleri, tedaviye yanıtlarının ise farklı olduğu gözlemlenmiştir (44). PLATINO çalışmasında AKO prevalansı %12 ve sık alevlenme

geçiren hastalarda risk daha yüksek bulunmuştur (49). Çok merkezli, kesitsel, ilk popülasyon çalışmasında 3885 kişi arasında spirometrik ölçümler ve öyküye dayanarak olguların %17,4'üne AKO tanısı konulmuştur (45). Cinsiyet dağılımına bakıldığında AKO'nun kadın cinsiyette daha yaygın olarak saptandığı ve bunun sebebi olarak özellikle kadınların biomass maruziyetine daha fazla maruz kalması gösterilmiştir (50). Ancak Japonya'da yapılan bir çalışmada, AKO'nun erkek cinsiyette daha yaygın olduğu sonucu çıkmıştır (51). Yapılan başka bir çalışmada ek hastalıkların (kardiyovasküler, diyabet, hipertansiyon, obezite) varlığı ve düşük sosyoekonomik düzeyin AKO sıklığını arttırdığı belirtilmektedir (52).

2.3.3. AKO Risk Faktörleri ve Patogenez

Astım ve KOAH hastalıklarının ortaya çıkış sürecinde kendilerine özgü fizyopatolojik yollar vardır. KOAH, tipik olarak kronik hava yolu enflamasyonu ve remodelling ile karakterize olup, respiratuar bronşiyollerin destrüksiyonu ve distal parankimde amfizematöz değişikliklere yol açarak akciğerlerde hava yolu tahribatına sebep olur (53). Hem küçük hava yollarındaki değişiklikler hem de oluşan amfizem ortaya çıkan hava akımı kısıtlılığının sebebi olarak gösterilir. Astımın patogenezine baktığımızda ise yine kronik hava yolu inflamasyonu ve hem büyük hem de küçük hava yollarını etkileyen remodelling vardır. Parankimal değişiklikler ise daha nadir olup, genellikle akut alevlenmeler veya çok ağır hastalık durumunda saptanır (54). Fakat yapılan çalışmalarda bu kadar keskin sınırlamaların olmadığı da gösterilmiştir. Özellikle orta ve ağır semptomları olan birçok astım hastasının hava yollarında bol miktarda nötrofil saptandığı gibi, KOAH tanılı hastaların %30 ila %40'ında hem balgamda hem de periferik kanda eozinofil sayısında artış gösterilmiştir (55). Astım, KOAH ve AKO risk faktörleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Astım, KAOH ve AKO risk faktörleri (56)

Astım	AKO	KOAH
<ul style="list-style-type: none">➤ Genetik yapı➤ Anne karnında sigara maruziyeti➤ Çocukluk çağı akciğer hastalıkları➤ Alerji➤ Ig E düzeyi➤ Eozinofili➤ Nitrik oksit düzeyi➤ Th2-inflamasyon➤ Rinit	<ul style="list-style-type: none">➤ Düşük solunum foksiyonları➤ Whezing dönemleri➤ Gece semptomları➤ Bronş hiperreaktivitesi➤ Eozinofili➤ Gastroözefajial reflü➤ Sınırlı reverzibilite➤ Hiperinflamasyon➤ Anormal vücut yapısı➤ Eşlik eden kalp hastalıkları➤ Enfeksiyon➤ Dispne	<ul style="list-style-type: none">➤ Genetik yapı➤ Yaşlanma➤ Sigara➤ Anne karnında sigara maruziyeti➤ Biomass➤ Mesleki maruziyet➤ Kötü beslenme➤ Bronş hiperreaktivitesi➤ Amfizem➤ Bronkopulmoner displazi

Bu hastaların benzer risk faktörlerine maruz kaldıkları halde neden bazılarında astım, bazılarında KOAH ve bazılarında ise AKO ortaya çıkmasının nedeni henüz netlik kazanmamış olup bu durum iki farklı hipotez ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar Hollanda (Dutch) hipotezi ve İngiliz hipotezidir.

Dutch hipotezine göre astım ve KOAH tek bir hastalıktan köken alır ve bu durum kronik nonspesifik akciğer hastalığı olarak tanımlanır. Bu hipoteze göre her iki durumunda genetik alt yapısı ortak ve sebep olan çevresel risk faktörleri (alerjen maruziyeti, sigara, enfeksiyonlar, biomass maruziyeti vs.) oldukça benzerdir. Ortak genetik yapıya sahip bu kişilerin risk faktörlerine maruz kaldıkları yaş ve karşılaşılan risk faktörünün çeşidi klinik tabloyu belirler (57). Bu amaçla yapılan çalışmalarda ortak genetik alt yapı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (58).

British hipotezine göre ise astım ve KOAH hem genetik hem de ortaya çıkış mekanizması gereği tamamen farklı iki hastalık olup, risk faktörleri benzerdir. Yıllar geçtikçe her iki hastalık grubunda benzer klinik özelliklerin ortaya çıktığı ve bu grubunda AKO olduğu savunulur. Astım varlığı ve bronş hiperreaktivitesi KOAH gelişiminde rol oynayan önemli bir risk faktörüdür. Ortalama 11 yıl izlenen genç erişkin astımlılarda KOAH gelişme riskinin on iki kat daha fazla olduğu ve asemptomatik bronş hiperreaktivitesi olan kişilerin uzun dönemde KOAH gelişimi, olmayanlara göre dört buçuk kat daha fazla olduğu saptanmıştır (59).

Başka bir çalışmada ise AKO ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Genetik olarak duyarlı olan bireyin erken çocukluk döneminde sigara dumanı veya enfeksiyona maruz kalması sonucu akciğer gelişimi olumsuz etkilenip fonksiyonları bozulur. Bu bireylerde hem genetik hem çevresel etki sonucu erişkin yaşlarda AKO'nun ortaya çıktığı düşünülmektedir (60). Astımlı hastaların hava yolunda hali hazırda Th2 lenfositlerin çoğunlukta olduğu eozinofilik hava yolu inflamasyonu hakimdir. Bu hastalar hava kirliliği, sigara dumanı gibi çevresel etkenlere maruz kaldıklarında artan oksidatif stres ile başa çıkmak için nötrofiller devreye girer ve Th1 yönüne kayan inflamasyon ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak da Th1 lenfositlerden ve nötrofillerden kaynaklanan preteolitik enzimler ve çeşitli sitokinler sonucu kalıcı hava akımı kısıtlılığı olan hastalar AKO tanısı ile karşımıza çıkar (60). KOAH'lı hastalarda alerjen duyarlılığının gelişmesi, bronş hiperreaktivitesi, eozinofilik Th2 aracılı hava yolu inflamasyonu gelişmesi durumunda AKO aklımıza gelmelidir (61). Bu hipotezleri güçlendirmek için çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

AKO tanılı hastaların genetik analizinin yapıldığı bir çalışmada CSMD1, SOX5 ve GPR65 genleri anlamlı saptanmış (62). Gelecek yıllarda yapılacak olan genetik araştırmaların bu konuya ışık tutabileceği ön görülmektedir.

2.3.4. Klinik Bulgular

GINA ve GOLD rehberlerinde AKO ile ilgili klinik bulgulardan tam olarak bahsedilmemiştir. KOAH'lı bir hastada reverzibl havayolu obstruksiyonu olması ve astımlı bir hastada persistan hava akımı kısıtlanması bulunması durumunda AKO akla gelmektedir. AKO'nun başlangıç yaşı genellikle 40 yaş ve üzerinde olmasına rağmen çocuklukta ve genç yaşlarda hastanın yakınmaları olabilir. Solunum semptomlarından egzersiz dispnesi kalıcıdır, ama değişken olabilir. SFT'de hava yolu obstruksiyonu reverzibl olmasına rağmen persistan hava akımı kısıtlanması vardır. Klinik semptomlar tedaviyle kısmen veya önemli ölçüde azalır ancak hastalık genel olarak ilerler ve tedavi ihtiyacı fazladır. Akciğer grafisi KOAH'a benzerdir. Ataklar KOAH'dan daha sık olabilir ama tedaviyle azalır (1,4). Yine bu hasta grubuna atopi varlığı, serum total IgE yüksekliği ve bir takım alerjik problemler (saman nezlesi, alerjik rinit, pozitif deri prick testi varlığı vs.) eşlik edebilir (63).

Genel olarak AKO tanılı hastaların sadece astım veya sadece KOAH tanısı olan hastalara göre daha yüksek Beden Kitle İndeksine (BMI) sahip olduğu ve solunum fonksiyon parametrelerinin daha kötü olduğu tespit edilmiştir (64). Beş Latin Amerika ülkesinde yapılan PLATINO çalışmasında, sadece KOAH tanısı olan hastalar AKO tanılı hastalar

karşılaştırılmıştır. AKO tanılı hastaların daha fazla solunsel semptomlarının olduğu, akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu, alevlenme risklerinin 2,1 kat ve hastaneye yatış oranlarının dört kat daha fazla olduğu saptanmıştır (49). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise AKO'lu hastaların astımlı hastalara göre yaş ortalamalarının daha yüksek, daha çok erkek cinsiyette, sigara içme öykülerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sistemik kortikosteroid kullanımları ve acil başvurularının daha sık olduğu saptanmıştır (65). Çok merkezli yapılan başka bir çalışmada 40-80 yaş arası 3885 kişinin spirometrik ölçümler sonucu 385(%10,1) kişide FEV1/FVC<%70 bulunmuştur. KOAH tanısı alan bu 385 kişinin öyküleri sorgulandığında 40 yaşından önce astım tanısı alan 67 kişi (%17,4) AKO grubuna dahil edilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında AKO tanılı hastalarda dispne ve wheezing gibi semptomların daha sık ve atakların daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca AKO tanılı hastaların daha çok kadın cinsiyette, daha az sigara içmiş, daha çok komorbiditesi ve daha yüksek BMI olan hastalar olduğu görülmüştür (45). 43362 hasta ile yapılan ECLIPSE çalışmasında ise AKO grubu hastaların KOAH grubu hastalara göre hastaneye yatmayı gerektiren ciddi atakların daha sık olduğu, daha fazla alevlenme yaşadıkları saptanmıştır. Yine aynı çalışmada AKO grubunda semptom şiddetini gösteren Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) toplam skoru KOAH grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (66).

Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak AKO tanılı hastaların KOAH tanılı hastalara göre daha genç ama astıma göre daha ileri yaşta hastalar olduğunu, daha semptomatik olduklarını, komorbiditelerin daha çok olduğunu, hastane acil servis başvurularının ve hospitalizasyon sıklıklarının daha fazla olduğunu ve sağlık hizmetlerine daha çok gereksinim duyduklarını ifade edebiliriz. Yine astım, KOAH ve AKO arasında kişinin yaşam kalitesini, artmış maliyeti ve mortaliteyi en fazla etkileyen hastalığın AKO olduğunu söyleyebiliriz.

2.3.5. AKO'da Tedavi

AKO hastaları göğüs hastalıkları polikliniğine ve acile çok sık gelen sık yatışları olan hasta grubudur (1,4). Bu hasta gruplarının erken tespit edilerek uygun tedavi verilmesi çok önemlidir. Ancak hekimler AKO tanısı koymakta zorlandıklarından bu hastalar için uygun ve zamanında tedavi sağlanamamaktadır (1,4).

AKO'nun tedavi yaklaşımları ile ilgili ilk veriler Avusturalya-Yeni Zelanda Göğüs Derneklerinin TSANZ 2002 rehberinde yer almıştır. Buna göre KOAH olduğu bilinen hastalar arasında tam olmasa da anlamlı bronkodilatör yanıtı olanların İn hale kortikosteroid (İKS)

tedavisinden fayda görebileceği belirtilmiştir. Uzun etkili bronkodilatörle ve/veya İKS' lerle tedavi sonrasında hava yolu fonksiyonlarında belirgin düzelme olan hastalarda İKS kullanımının devamı önerilmiştir (7).

AKO'nun tedavisi aslında ağır astım veya semptomları fazla olan ve sık atak geçiren KOAH grubunun tedavisinden farklı değildir. Bahsedilen her iki hastalıkta olduğu gibi AKO tedavisinin de amacı semptomları kontrol altına almak, atak, solunum fonksiyon kayıpları ve ilaç yan etkilerinden oluşan riskleri azaltmaktır. GINA ve GOLD rehberlerinde AKO'ya basamaklı tedavi yaklaşımı Tablo 7'de sunulmuştur (1,4).

Tablo 7: 2014 GINA ve GOLD bilim komitelerinin AKO için basamaklı yaklaşımda tedavi önerisi

Tanı	≥ 3 Astım özelliği	Bazı astım özellikleri	Her iki hastalıktan ≥ 3 ve benzer sayıda özellikler	Bazı KOAH özellikleri	≥ 3 KOAH özelliği
Tanında kesinlik	Astım	Olası Astım	AKO	Olası AKO	KOAH
Tedavi	İKS + LABA (Tek başına LABA kullanılmaz) LTRA Tiotropium Omalizumab Teofilin	İKS + LABA (Tek başına LABA kullanılmaz)	İKS + LABA ve/veya LAMA	LABA ve/veya LAMA ± İKS (Tek başına İKS kullanılmaz)	LABA ve/veya LAMA ± İKS (Tek başına İKS kullanılmaz) Roflumilast Teofilin
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sigaranın bırakılması varsa komorbiditelerin tedavisi ➤ Yazılı tedavi planı düzenlemesi 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sigaranın bırakılması ➤ Gerekirse uzun süreli oksijen tedavisi ➤ Fiziksel egzersiz/pulmuner rehabilitasyon ➤ Aşılama Komorbiditelerin tedavisi 		
<p>SFT: Solunum fonksiyon testi, BD: Bronkodilatör, İKS: İn hale kortikosteroid, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, SABA: Kısa etkili beta-2 agonist, İKS: İn hale kortikosteroid, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, LTRA: Lökotrien reseptör antagonist</p>					

2.3.5.1. Hafif/Orta AKO'da Farmakolojik Tedavi Yaklaşımı

Her ne kadar elimizde AKO başlangıç tedavisi için klinik kanıt içeren yaklaşım sınırlı olsa da uzun etkili beta 2 agonist (LABA) ile tekli tedavi yaklaşımı, LABA'nın KOAH hasta grubunda daha güvenli olması nedeni ile tercih edilebilir. Yine bu popülasyonda hava yolu inflamasyonunu hedeflemek için İKS kullanımı önerilir. Bu hastalarda eşlik eden hava yolu solunumsal semptomları gidermek için genellikle bir hatta bazen daha fazla uzun etkili bronkodilatör ajan İKS'ye eklenmelidir. Astımı düşündüren özellikler hakim ise tek başına LABA verilmemesi önerilir (4). KOAH'ı düşündüren özellikler hakim ise hastanın kliniğine göre bronkodilatörlerle veya kombinasyon tedavisiyle semptomatik tedaviye başlanmalı ancak tek başına İKS verilmemelidir (4). Genel olarak ilk tedavi yaklaşımında LABA + İKS yaklaşımı kabul görmüştür. Astım öyküsü olan KOAH hastalarının tedavisinde İKS + LABA kombinasyonunun erken kullanımı uygun görülmüştür (4). Gershon ve arkadaşlarının çalışmasında ileri yaş astımın eşlik ettiği KOAH'lı hastalarda yeni reçete edilen LABA + İKS tedavisinin yeni reçete edilen LABA tedavisine kıyasla sağ kalım ve hastaneye yatış açısından daha olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir (67).

İKS + LABA kombinasyon tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalara genellikle uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA) gibi bir bronkodilatör tedaviye eklenir. 2021 yılında sonuçlanan ATOMIC çalışmasında 154 AKO'lu hastaya İKS + LABA kombinasyonu, 149 hastaya ise İKS + LABA +LAMA kombinasyonu verilmiş ve 48 hafta boyunca bu hasta grupları takip edilmiş. İKS + LABA tedavi grubunda 154 hastadan 29'u (% 18,83) alevlenme yaşarken, İKS + LABA + LAMA tedavi grubunda 149 hastadan 28'i (% 18,79) alevlenme yaşamış. Sonuç olarak 2'li kombinasyon alan grup ile 3'lü kombinasyon alan grup arasında atak sıklığı açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte hastaların SFT'lerinde LAMA ilavesiyle tedavi edilen hastalarda FEV₁ ve FVC değerlerinde önemli iyileşmeler gösterilmiştir (68).

Doğru ve etkili inhaler tedavi verilmesine rağmen semptom kontrolü sağlanamayan veya alevlenme sayısı azalmayan hastalarda fenotipe dayalı tedavi seçenekleri (biyolojik ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve makrolidler) düşünülebilir (61).

2.3.5.2. Ağır AKO'nun Tedavisi

2.3.5.2.1. Biyolojik Ajanlar

AKO'lu hastalarda biyolojik ajan kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Benralizumab ile yapılan TERRANOVA çalışmasında toplam bazal eozinofil düzeyi 220 hücre/mL olan 1545 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara sekiz haftada bir benralizumab subkutan olarak enjekte edilmiş ve 56. haftanın sonunda plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Akciğer foksiyonlarında alevlenme sıklığında veya solunum semptomlarında plasebo ile anlamlı fark bulunmamıştır (69). Sigara öyküsü olan astımlı hastalar ile KOAH'lı hastaların katıldığı PROSPERO çalışmasında 48 hafta boyunca omalizumab tedavisinin etkinliği araştırılmış. 737 hasta ile yapılan çalışmada (AKO: 56, AKO dışı: 681) overlap özellikleri olan ve olmayan hastaların alevlenme oranlarında ve astım kontrollerinde benzer düzeyde iyileşme saptanmıştır (70). Özetle AKO'lu hastalarda biyolojik ajan kullanımıyla ilgili net bilgilere ulaşmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.5.2.2. Makrolidler

Astım ve KOAH hastalarında makrolidlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve genel olarak makrolidlerin uzun süreli kullanımının alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir (71,72). İKS + LABA ile semptom kontrolü sağlanamayan 420 astımlı hastaya 48 hafta boyunca haftada üç gün 500 mg azitromisin verilmiş ve sonuçları plasebo grubu ile karşılaştırılmış. Azitromisin alan hasta grubunda yıllık astım alevlenme sayısı anlamlı olarak azalmış ve astım yaşam kalitesi ölçeğinde de artış saptanmıştır. Bu sonuçlar hem eozinofilik hem de non-eozinofilik fenotipteki astımlı hasta grubunda benzer oranlarda bulunmuştur (71). Yine KOAH'ta da birçok çalışma makrolidlerin uzun süreli kullanımını destekler niteliktedir. Hastaların semptom skorları gerilerken alevlenme sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir (72). AKO için yapılmış çalışmalar olmasa da makrolidlerin astım ve KOAH'lılardaki etkisini göz önünde bulundurarak AKO'lu hastalarda kullanılabileceği savunulmaktadır (61). İKS + LABA veya diğer tedaviler ile kontrol altına alınamayan hastalarda veya alevlenme riski yüksek olan hasta grubunda kullanımı önerilir (61).

2.3.5.3. İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımları (4)

AKO'da medikal tedavilerin yanı sıra diğer kronik hava yolu hastalıklarında olduğu gibi ilaç dışı tedavi stratejilerini de kapsamalıdır.

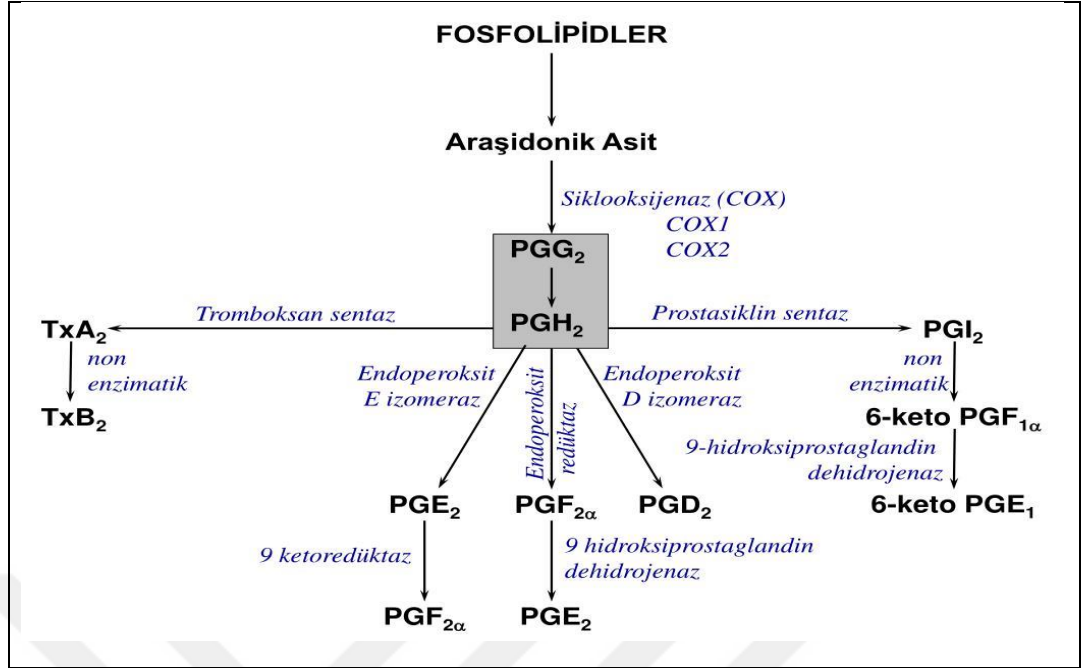
1. Değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisi (örnek; sigaranın bırakılması),
2. Komorbiditelerin tedavisi,
3. Non-farmakolojik stratejiler olarak; fiziksel aktivite, pulmoner rehabilitasyon ve aşılar,
4. Hastanın kendi başına uygulayabileceği uygun tedavi stratejileri,
5. Düzenli kontrolleri içermektedir.

Ciddi semptomu olan KAOH'lı hastalarda pulmoner rehabilitasyonun faydaları bilinmekle birlikte AKO hasta grubunda da denenebileceği düşünülmektedir (73). AKO düşünülen ancak aşağıdaki özelliklere sahip hastalar bu konuda deneyimli bir üst merkeze sevk edilmelidirler.

1. Tedaviye rağmen persistan semptomlar ve atakların varlığı,
2. Tanıda belirsizlik veya başka tanı olasılığı,
3. Astım veya KOAH'la uyumlu olmayan atipik semptomların varlığı,
4. Tedaviyi etkileyen yoğun komorbiditelerin varlığı durumlarında bir üst merkeze sevk edilmelidirler.

2.4. Eikozanoidler

Çoklu doymamış yağ asitlerinden biri olan araşidonik asit (5.8.11.14-cis-eikosatetraenoik asit-), dört çift bağ içeren n-6 dizisinden olan eikosenoik asittir. İlk başlangıçta yer fıstığı yağından izole edilen araşidonik asit, hayvanlarda fosfolipit metabolizmasının önemli komponentlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (74). Araşidonik asit hücre membranında bulunup fosfolipit sentezinin %5-15'inden sorumludur. Ayrıca birçok eikozanoidin biyosentezi araşidonik asitle başlar (75). Eikozanoidler, çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) oksijenli metabolitleri olup vücuttaki tüm major yollarda tanımlanır ve farklı temel fizyolojik reaksiyonlara katılırlar. Aynı zamanda eikozanoidler tüm dokularda ve memelilerin vücut sıvılarında bulunup fizyolojik süreçte, hastalıklarla savaşmada önemli rollere sahiptir. İnsanlarda eikozanoidlerin sentezi araşidonik asitten siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz (LOX) ve sitokrom p-450 (CYP-450) yolları ile gerçekleşir (Resim 3) (76).



Şekil 3: Araşidonik asit metabolizması (76)

2.4.1. Prostaglandinler

Prostaglandinler vücutta bazı fizyolojik olayları düzenlemenin yanı sıra birçok hastalığın oluşum mekanizmasında da etkileri vardır (10). Araşidonik asitten sırası ile COX 1, COX 2 ve prostoglandin sentaz enzimleri aracılığı ile sentezlenirler.

2.4.1.1. Prostaglandin D2

PGD₂; astım dahil alerjik hastalıklarda esas olarak mast hücreleri tarafından üretilen vazodilatasyona ve vasküler geçirgenliğin artışına neden olan inflamatuvar bir mediyatördür. PGD₂ uyku indüksiyonu, diurnal ritim, vücut ısısının düzenlenmesi, bazı hormonların salınımı, trombosit agregasyonunun inhibisyonu gibi birçok fizyolojik olaya aracılık eder (77). Güçlü bir bronkokonstrüktör ve aynı zamanda vazodilatatör etkileri vardır. Solunum yollarında mukus sekresyonu ve inflamasyona aracılık eder. PGD₂ etkilerini DP₁, DP₂, TP reseptörleri aracılığı ile yapar. DP₁ reseptörü, PGD₂'nin vazodilatatör etkilerine aracılık eder ve hem inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir (12). PGD₂ inflamasyondaki asıl etkilerini DP₂ aracılığı ile yapmaktadır. Th2, ILC2, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, epitelyum hücreleri ve solunum yolu düz kas hücreleri dahil olmak üzere astım patogenezinde anahtar rolleri olan bir çok diğer hematopoetik ve yapısal hücrelerde DP₂ eksprese edilir (13). TP reseptörü, trombosit agregasyonuna, vasküler ve solunum yolu düz kas kontraksiyonuna aracılık eder (10). DP₂ reseptörü yapısal olarak DP₁ ve

TP'den farklıdır. DP₂ kemokin reseptör grubuna benzerdir ve kemotraktan özelliği vardır (78). Fiziksel, kimyasal ve enfeksiyöz uyarılar ile aktive olur ve çeşitli sitokinlerin salınmasını sağlar. Aynı zamanda PGD2 salınımına bağlı olarak DP₂ reseptörleri aracılığı ile solunum yolu düz kaslarının miktarının artmasını sağlar. PGD2 ile aktive olan DP₂'nin bu etkiler nedeniyle astım alevlenmelerine neden olabileceği düşünülmektedir (79). Orta derece dirençli 132 astım hastasında DP₂ reseptör antagonisti timapiprant ile bir çalışma yapılmış. Timapiprant alan bu hastaların yaşam kalitelerinde ve gece semptomlarında anlamlı düzelme görülmüştür (80).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

Çalışmamıza, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (EBYU) Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 29/04/2020 tarihli ve 05 sayılı toplantısında alınan 05/01 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir ve çalışmaya alınan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Prospektif çalışmamıza 1 Haziran 2020 – 1 Haziran 2021 tarihleri arasında EBYU Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi (EAH) Göğüs Hastalıkları Polikliniğine gelen GOLD kriterlerine göre KOAH tanılı stabil hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Hastalar

En az bir yıldır KOAH tanılı polikliniğimize başvuran tüm hastalar değerlendirildi. KOAH tanısı J44 (J44.0, J44.9) ICD kodları ile tanımlandı.

3.2.1. Çalışmaya Hasta Dâhil Edilme Kriterleri

1. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak, bilgilendirilmiş gönüllü katılımcı rıza belgesini kabul edenler,
2. GOLD'da tanımlanan kriterlere göre KOAH tanısı almış en az bir yıldır takipli hastalar,
3. 40-85 yaş arası hastalar,
4. Son bir yıldır düzenli KOAH tedavisi alıyor olanlar,
5. Çalışmaya dahil edildiği sırada stabil dönemde bulunan hastalar,
6. Koopere hastalar (psikiyatrik hastalığı olmayanlar) çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.2. Çalışmadan Dışı Bırakma Kriterleri

1. KOAH dışında akciğer hastalıkları bulunanlar (astım, bronşektazi, pnömoni, tüberküloz, kanser),
2. Gebeler,
3. 40 yaş altı ve 85 yaş üstü kişiler,
4. Bir yıldan daha az süre önce tanı almış olanlar,
5. Tedavi almayanlar,
6. Non steroid anti inflamatuvar kullananlar,

7. Aktif enfeksiyonu bulunanlar,
8. Eozinofilik akciğer hastalığı olanlar,
9. Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) ve diğer uyku bozukluğu ile ilgili hastalığı olanlar,
10. Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar,
11. Gönüllü olmayanlar

3.3. Tanımlar

KOAH: Polikliniğimizde KOAH tanısı GOLD, ATS/TTD KOAH rehberlerine göre uygun öykü, fizik muayine ile birlikte FEV1/FVC <%70 olan hastalara göğüs hastalıkları uzman hekimlerince konulmuştur.

3.4. Anket

GINA/GOLD ortak rehberinde tanımlanan basamaklı yaklaşımın önerileri doğrultusunda AKO'nun ayırt edilmesine yönelik özellikleri kapsayacak şekilde bir anket formu hazırlandı (Ek 1). Anketimiz toplam 28 sorudan oluşmakta olup, sosyo-demografik özellikleri, semptomları, tıbbi öyküyü ve GOLD evresini belirlemeye yöneliktir. Anket hastalar ile yüz yüze konuşularak yapıldı.

3.5. Solunum Fonksiyon Testleri

Çalışmaya Göğüs Hastalıkları polikliniğimize gelen KOAH'lı hastaların son bir ay içinde stabil dönemde yapılmış SFT'leri dahil edildi. SFT için MasterScreen PFT 675500 marka cihaz kullanıldı. Ölçüm oturur pozisyonda, olgular istirahatte iken en az üç kez yapıldı ve en iyi sonuç değerlendirmeye alındı. Değerler mutlak değer ve beklenen değere göre mililitre ve % olarak ifade edildi.

3.5.1. Reversibilite

Reversibilite, spontan olarak veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı kısıtlanmasındaki değişiklikleri ifade eder (1). SFT uygulanan hastalara erken reversibilite yanıtını değerlendirmek için kısa etkili B2 agonist (salbutamol) inhalasyon yolu ile 3 puf (her puf 90 µg salbutamol içermektedir) verilerek 15 dakika sonra SFT tekrarlandı. Üç kabul edilebilir test yapıldı. Bazale göre FEV1'de >200mL ve > %12'lik artış pozitif reversibilite, FEV1 ≥%15 ve ≥ 400 mL artış yüksek pozitif reversibilite olarak kabul edildi.

3.6. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)

Hastaların semptom skorlarını değerlendirmek için KOAH değerlendirme testi (CAT) hastalara uygulandı. Hastalar CAT değerlerine göre 10'un altında olanlar, 10 ve üstünde olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi.

3.7. Dispne Skalası

Olguların modifiye Medical Research Council (mMRC) skalasına göre evreleri sorgulanarak kayıt altına alındı. Hastalar mMRC skorlarına göre 2'nin altında olanlar, 2 ve üstünde olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.

3.8. Laboratuvar Bulguları

Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak eksi 80 derecede Haier (Çin) buzdolabı cihazında saklandı. Örnekler çalışılacağı gün topluca çalışma sıcaklığına gelmesi beklenip EAH merkez laboratuvarında çalışıldı. Tam kan sayımı Sysmex XN -2000 cihazında, biyokimyasal parametreler Beckman coulter au2700 plus (Amerika) cihazında ölçüldü.

3.8.1. Prostaglandin D2 ELISA Kitinin Ölçümü

PGD2 ELISA kitinin ölçümü için yarışmacı inhibisyon test metodu ile CLOUD-CLONE CORP. (CCC) firmasının ürettiği CEB922Ge katalog numaralı ticari araştırma kiti kullanılarak Epoch spektrofotometre (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda (540 nm veya 570 nm düzeltme) ölçülmüştür. Test serum örneklerinde çalışılmıştır. Testin serum örneklerindeki ölçüm aralığı 12.35-1.000 pg /ml dir.

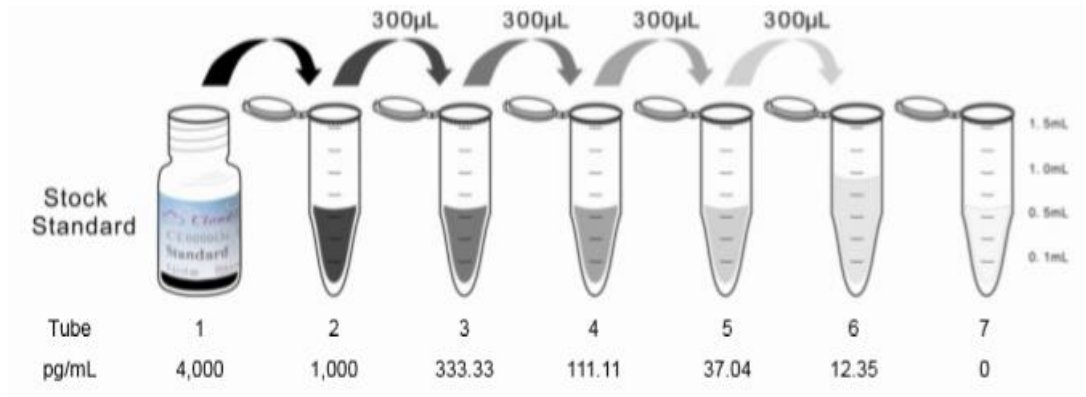
Teste Aşağıda Sıralanan Basamaklar Uygulanmıştır:

1. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütun kuyucuğa eklendi: Solüsyonun her bir konsantrasyonu, her biri yan yana, her bir kuyucuğa ilave edildi (Her bir kuyucuk için 50 µL). Serum ve doku örnekleri diğer kuyucuklara eklendi (her kuyu için 50 µL Reaktif A). Plaka, kitinde verilen kapatıcı ile örtüldü. 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Solüsyonlar mikro ELISA plakasının dibine eklendi ve kuyucukların iç duvarına dokunmaktan ve mümkün olduğunca köpük oluşumuna neden olmaktan kaçınıldı.
2. Her bir kuyucuktan solüsyon aspire edildi ve her bir kuyucuğa 350 uL yıkama tamponu eklendi.

3. İki dakika bekletildi ve her bir kuyucuktan solüsyonu aspire edildi ve temiz emici kağıtta kurutuldu. Bu yıkama adımı üç kez tekrarlandı.
4. Her kuyucuğa 100 µL Reaktif B çalışma solüsyonu eklendi. Plaka kapatici ile örtüldü ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
5. Çözelti her bir kuyucuktan boşaltıldı, yıkama işlemi 2. adımda gerçekleştirildiği gibi beş kez tekrarlandı.
6. Her kuyucuğa 90 µL substrat reaktif eklendi. Plaka kapatici ile örtüldü ve 37 ° C'de 15 dk inkübe edildi. Plaka ışıktan korundu.
7. Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi.
8. Absorbanslar 450 nm'de okundu.

3.8.2. Prostaglandin D2 (PGD2) ELISA Kitinin Test Prensipleri:

Bu test, rekabetçi inhibisyon enzimi immünoassay tekniğini kullanır. Bir monoklonal antikor spesifik PGD2'ye bir mikrolaka üzerine önceden kaplanmıştır. Biotin arasında rekabetçi bir inhibisyon reaksiyonu başlatılır. Biotin etiketli PGD2 ve etiketsiz PGD2 (Standartlar veya numuneler) arasında, PGD2'ye özgü önceden kaplanmış antikor ile rekabetçi bir inhibisyon reaksiyonu başlatılır. Daha sonra, Horseradish Peroksidaz'a (HRP) konjüge edilmiş avidin her bir mikrolaka kuyusuna eklenir ve inkübe edilir. Bağlı HRP konjugatı miktarı, numunedeki PGD2 konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Substrat çözeltisi ilave edildikten sonra, geliştirilen rengin yoğunluğu örnekteki PGD2 konsantrasyonu ile ters orantılıdır (Resim 4).



Şekil 4: Prostaglandin D2 ELISA testi için standart hazırlama

3.9. Prick Testi

Herhangi bir yaygın çevresel alerjene karşı en az bir cilt prick testi olan hastalar anlamlı olarak kabul edildi; 14 farklı çevresel alerjen test edildi.

3.10. Verilerin Kayıt Edilmesi:

Göğüs Hastalıkları polikliniğimize gelen KOAH hastalarından dâhil edilme kriterlerine uygun olan hastalara çalışmamız hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara anket soruları soruldu. Hastaların laboratuvar ve SFT ile birlikte anket soruları ile ayrıntılı olarak değerlendirildi. Astım ile KOAH'ı en iyi ayırt eden özellikler sorgulandığında her iki hastalığa ait üç ve üzeri özelliğin varlığında AKO için yüksek riskli hasta kabul edildi. AKO için yüksek riskli bulunan hastaların SFT ile reversibilite varlığı araştırıldı. Periferik kanda eozinofil ve total immün globulin E (IgE) düzeyleri incelendi.

Çalışmaya alınan KOAH'lı hastalarda yüksek reversibilitenin pozitif bulunması veya atopi ya da alerjik rinit olması, periferik kanda eozinofil >300 hücre/ ul olması, iki veya daha fazla ziyarette yapılan SFT'de FEV1'de >200 ml ve %12 artış olması durumunda AKO olarak kabul edildi. AKO'lu hastalar ile KOAH'lı hastaların klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, mMRC ve CAT skorları karşılaştırıldı. Hastalar aynı zamanda hastane kayıt sisteminden ve hastalara sorularak son bir yıl içindeki acil servis ve poliklinik başvuruları ile hastane yatış oranları açısından da karşılaştırıldı.

3.11. İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) veya medyan (minimum-maksimum) değer olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile sınıandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklemelerde t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin tanısal değeri olup olmadığı test edilirken ROC eğrisi analizi kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alan (EAKA) ile Youden indeks kullanılarak belirlenen optimum kesim noktası sunuldu. Bu kesim noktasına ait tanısal doğruluk ölçütleri olan duyarlılık ve özgüllük değerleri raporlandı. Tüm istatistiksel testlerde p<0.05 olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 70'i erkek ve 14'ü kadındı (n:84) ve yaş ortalamaları 61,48 (40-84) idi. Hastaların 37'si (%44,1) aktif sigara içicisi, 41'i (%48,8) içmiş bırakmıştı, 6'sı (%7,1) ise hiç içmemişti. Hastaların 21'inde (%25) biomass maruziyeti varken 63'ünde (%75) yoktu. Hastaların demografik özellikleri ve mesleki dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Tüm hastaların cinsiyet oranı, sigara, biomass öyküsü ve mesleki dağılımları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
CİNSİYET	Erkek	70	83,3
	Kadın	14	16,7
SİGARA	İçiyor	37	44,1
	İçmiyor	6	7,1
	Birakmış	41	48,8
BİOMASS	Yok	63	75,0
	Var	21	25,0
MESLEK	Çiftçi	12	14,3
	Emekli	25	29,8
	Esnaf	7	8,3
	Ev Hanımı	14	16,7
	İnşaat İşçisi	6	7,1
	Memur	5	6,0
	Sanayi İşçisi	7	8,3
	Serbest Meslek	5	6,0
	Şoför	3	3,6
	Total	84	100,0

Çalışmaya alınan tüm hastalar inhaler kullanmaktaydı. Inhalerler içerisinde en sık kullanılan 67 (%80) hasta ile SABA veya SAMA idi. Hastaların 54'ü (%64,3) LABA, 52'si (%61,9) İKS, 36'sı (%42,9) LAMA kullanmaktaydı. Kombine uzun etkili inhaler kullanımda en sık kullanılanı 21 (%25) hasta ile LABA+İKS kombinasyonuydu. Hastaların 65'i (%77,4) kullandığı inhalerden fayda görüyordu. Hastaların kullandığı inhalerler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların kullandığı inhalerler

		Sayı (n)	Yüzde (%)
KULLANDIĞI İNHALERLER	SABA VEYA SAMA	21	25,0
	LABA+İKS+SABA VE/ VEYA SAMA	21	25,0
	LABA+LAMA+İKS+SABA VE/VEYA SAMA	19	22,6
	LAMA	3	3,6
	LABA+LAMA+İKS	6	7,1
	LABA+İKS	6	7,1
	LABA+LAMA	2	2,4
	LABA+LAMA+SABA VE/VEYA SAMA	5	6,0
	LAMA+SABA VE/VEYA SAMA	1	1,2
SABA VEYA SAMA	Kullanmıyor	17	20
	Kullanıyor	67	80
İKS*	Kullanmıyor	32	38,1
	Kullanıyor	52	61,9
LABA	Kullanmıyor	30	35,7
	Kullanıyor	54	64,3
LAMA	Kullanmıyor	48	57,1
	Kullanıyor	36	42,9
KULLANDIĞI İNHALERDEN FAYDA GÖRÜYOR MU	Hayır	19	22,6
	Evet	65	77,4

SABA: Kısa etkili beta-2 agonist, SAMA: Kısa etkili antikolinergik, İKS: İnhaler kortikosteroid, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, (*Sadece İKS kullanan hasta yoktu.)

Çalışmaya alınan KOAH hastalarının 16'sında (%19) SFT'de reversibilite pozitif olarak saptandı. Bu hastalar GINA-GOLD rehberlerinde AKO tanı kriterlerinden üç majör [40 yaş üzeri kişilerde persistan hava akımı kısıtlanması (Post bronkodilatör FEV1 / FVC < 70), en az 10 paket/yıl sigara içimi veya eşit oranda iç ve dış ortam hava kirliliği maruziyeti, 40 yaş altı astım tanısı almış olmak veya FEV1'de 400 ml'lik artış] en az bir minör kriteri (Kanıtli atopi veya allerjik rinit tanısı, iki veya daha fazla başvuruda FEV1'de >200 ml ve %12 artış, periferik kanda eozinofil >300 hücre/ul] sağlandığından AKO olarak kabul edildi. Bu 16

hastanın 9'u (%12,9) erkek, 7'si (%50) kadındı. Kadın hastalarda AKO oranının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Çalışmaya alınan hastaların 46'sında (%54,8) KOAH dışında ek hastalık yokken, 38'inde (%45,2) vardı. Bu ek hastalıklar içerisinde DM ve HT 18'er hasta ile (%21,4) en sık görülen hastalıklar olurken, KAH 13 hastada (%15,5) ve KKY 4 hastada (%4,8) görüldü. Ek hastalıkları olan 38 hastanın 17'sinde (%44,7) birden çok ek hastalık olduğu görüldü. KOAH ve AKO hastalarında ek hastalık yüzleri birbirlerine benzerdi. AKO grubunda ek hastalığı olan hastalar içinde birden fazla ek hastalığı olan sayısı 6 (%85,7) ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0,016$). AKO grubunda en sık görülen ek hastalık 5 (%31,2) hasta ile DM iken KOAH grubunda en sık görülen ek hastalık 15 (%22,1) hasta ile HT idi. Tablo 10'da KOAH ve AKO gruplarındaki ek hastalık görülme oranları verilmiştir.

Tablo 10: KOAH ve AKO grubu ek hastalık görülme oranları

		Grup				p
		KOAH		AKO		
		n (68)	%	n (16)	%	
EK HASTALIK	Yok	37	54,4	9	56,2	0,894
	Var	31	45,6	7	43,8	
BİRDEN FAZLA EK HASTALIK	Bir	20	64,5	1	14,3	0,016
	Birden çok	11	35,5	6	85,7	
DİYABETES MELLİTUS	Yok	55	80,9	11	68,8	0,287
	Var	13	19,1	5	31,2	
HİPERTANSİYON	Yok	53	77,9	13	81,2	0,772
	Var	15	22,1	3	18,8	
KORONER ARTER HASTALIĞI	Yok	56	82,4	15	93,8	0,257
	Var	12	17,6	1	6,2	
KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ	Yok	65	95,6	15	93,8	0,756
	Var	3	4,4	1	6,2	

KOAH ve AKO hastalarının sigara içme öyküleri ve biomass öyküleri birbirlerine benzerdi. Hastaların GOLD evrelerine bakıldığında A grubu 31 hasta (%36,9), B grubu 23 hasta (%27,4), C grubu 3 hasta (%3,6) ve D grubu ise 27 hasta (%32,1) olduğu görüldü. İki grup arasında GOLD evrelerinde anlamlı bir fark yoktu ($p=0,489$). İki grup arasında inhaler kullanımlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11: KOAH ve AKO grubu sigara, biomass, GOLD evre özellikleri ve kullandığı inhalerlerin karşılaştırılması

		Grup				p
		KOAH		AKO		
		n (68)	%	n (16)	%	
SİGARA	İçiyor	32	47,1	5	31,2	0,107
	İçmiyor	3	4,4	3	18,8	
	Bırakmış	33	48,5	8	50,0	
BİOMASS	Yok	52	76,5	11	68,8	0,521
	Var	16	23,5	5	31,2	
GOLD EVRE	A	24	35,3	7	43,8	0,489
	B	21	30,9	2	12,5	
	C	2	2,9	1	6,2	
	D	21	30,9	6	37,5	
SABA VEYA SAMA	Kullanmıyor	13	19,1	4	25,0	0,598
	Kullanıyor	55	80,9	12	75,0	
LABA	Kullanmıyor	23	33,8	7	43,8	0,456
	Kullanıyor	45	66,2	9	56,2	
İKS	Kullanmıyor	25	36,8	7	43,8	0,605
	Kullanıyor	43	63,2	9	56,2	
LAMA	Kullanmıyor	37	54,4	11	68,8	0,297
	Kullanıyor	31	45,6	5	31,2	

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, SABA: Kısa etkili beta-2 agonist, SAMA: Kısa etkili antikolinergik, İKS: İnhaler kortikosteroid, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik

Hastaların nefes darlığı semptomu sorgulandığında her iki grup benzerdi (p=0,231). KOAH hastalarının tamamında hastalık semptomlarının başlangıcı yaşı 40 yaşından sonra iken AKO hastalarının %75'inin (n=12) semptomları 20 yaşından önce başlamıştı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Her iki grupta da ilaç alerjisi açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,605). AKO hastalarının 14'ünde (%87,5) atopi bulunurken KOAH hastalarının 27'sinde (%39,7) atopi mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). İki grup arasında deri prick testinde anlamlı bir fark yoktu (p=0,956). AKO hastalarının 8'inde (%50) alerjik rinit görülürken KOAH hastalarının 15'inde (%22,1) alerjik rinit görüldü (p=0,024).

AKO hastalarının 14'ünde (%87,5) geçmişte astım öyküsü varken KOAH hastalarının 23'ünde (%33,8) geçmişte astım öyküsü vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). AKO hastalarının 12'sinde (%75) ailede astım öyküsü varken KOAH hastalarının 23'ünde (%33,8) ailede astım öyküsü vardı ($p=0,003$). AKO hastalarının 13'ünde (%81,2) ve KOAH hastalarının 19'unda (%27,9) semptomlarda mevsimsel değişkenlik tespit edildi ($p=0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12: KOAH ve AKO hastalarının semptomlar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup				p
		KOAH		AKO		
		n (68)	%	n (16)	%	
NEFES DARLIĞI	Yok	3	4,4	0	0,0	0,392
	Var	65	95,6	16	100,0	
NEFESDARLIĞI SÜREKLİ Mİ, ARALIKLI MI	Sürekli	22	33,8	8	50,0	0,231
	Aralıklı	43	66,2	8	50,0	
HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI	<20	0	0	12	75,0	<0,001
	>40	68	100	4	25,0	
İLAÇ ALLERJİSİ	Yok	43	63,2	9	56,2	0,605
	Var	1	1,5	1	6,2	
ATOPI	Yok	41	60,3	2	12,5	0,001
	Var	27	39,7	14	87,5	
PRİCK	Negatif	43	63,2	10	62,5	0,956
	Pozitif	25	36,8	6	37,5	
ALERJİK RİNİT	Yok	53	77,9	8	50,0	0,024
	Var	15	22,1	8	50,0	
GEÇMİŞTE ASTIM ÖYKÜSÜ	Yok	45	66,2	2	12,5	<0,001
	Var	23	33,8	14	87,5	
AİLEDE ASTIM ÖYKÜSÜ	Yok	45	66,2	4	25,0	0,003
	Var	23	33,8	12	75,0	
SEMPTOMLARDA MEVSİMSEL DEĞİŞKENLİK	Yok	49	72,1	3	18,8	0,001
	Var	19	27,9	13	81,2	

AKO grubu hastaların yaş ortalaması 59,4 iken KOAH grubu hastaların yaş ortalamasına 62 olarak hesaplandı ($p=0,354$). BMI, KOAH grubunda ortalama 28,3 iken AKO grubunda ortalama 27,7 olarak bulundu ($p=0,682$). KOAH grubunun sigara-paket yılı ortalama 44 iken AKO grubunun ortalama 32,5 olarak hesaplandı ($p=0,112$). AKO grubunun 1 yıl içerisinde acil başvuru sayısı, poliklinik başvuru sayısı, yıllık yatış sayısı KOAH grubuna göre ortalama olarak daha yüksekti. AKO grubu hastaların SFT'lerinde FVC, beklenen FEV1,

beklenen FEV1 %, FEV1/FVC değerleri KOAH grubuna göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. AKO grubu hemoglobin ve hematokrit değerleri KOAH grubuna göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda %3 ve üzeri periferik eozinofili mevcudiyeti KOAH'lı hastaların %14,7'sinde, AKO'lu hastaların ise %12,5'inde tespit edilmiş olup gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. AKO grubunun total IgE düzeyleri KOAH grubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,035). Total IgE'nin ROC analizi Şekil 2'de gösterilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 13'de gösterilmiştir.

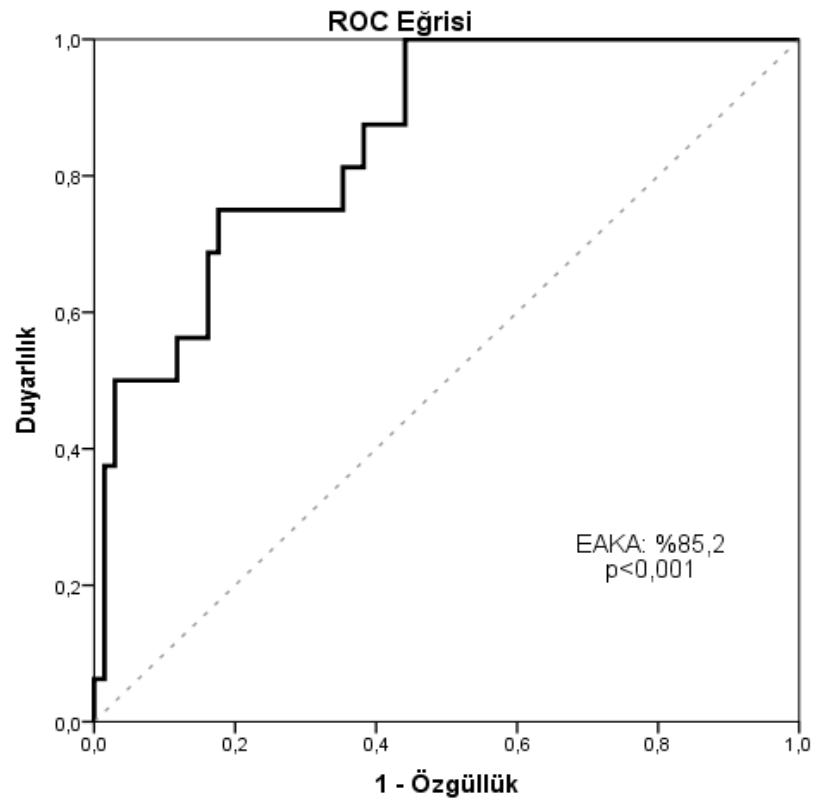


Tablo 13: KAOH ve AKO hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları

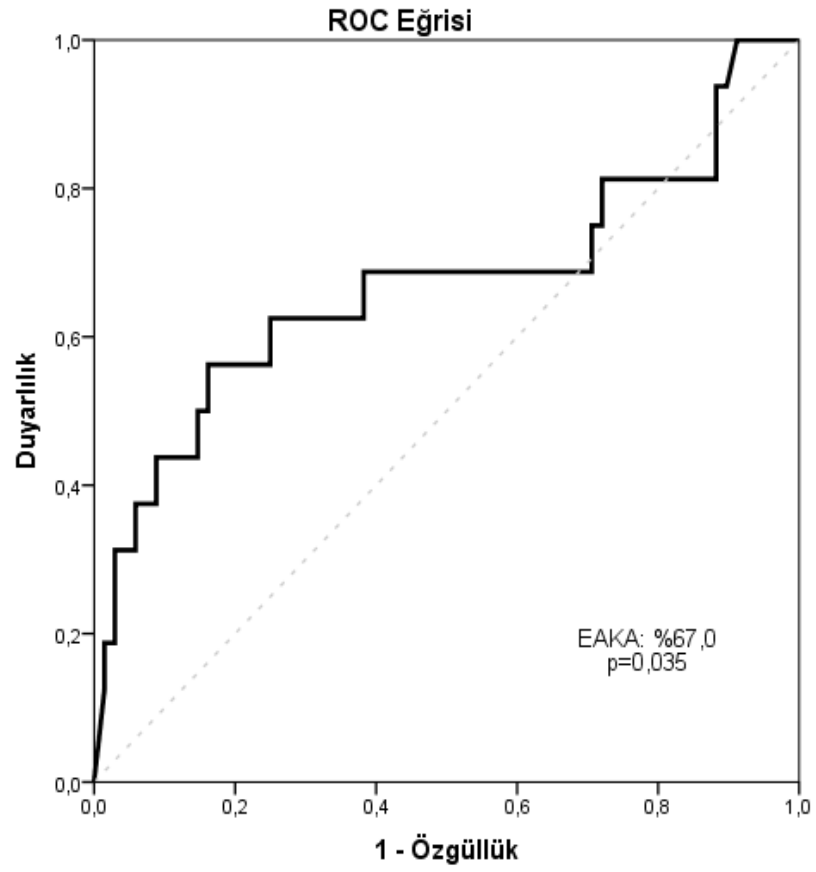
	KAOH		AKO		p
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
YAŞ	62,0±10,0	63,0(40,0-84,0)	59,4±10,0	59,5(45,0-77,0)	0,354*
Boy (cm)	169,0±7,9	169,5(152,0-189,0)	162,3±8,9	162,5(140,0-174,0)	0,004*
Kilo (kg)	81,0±16,3	80,0(49,0-124,0)	73,1±12,6	73,0(55,0-95,0)	0,076*
BMI (kg/m ²)	28,3±5,5	28,0(18,0-43,3)	27,7±4,4	26,0(19,0-37,0)	0,682*
SİGARA PAKET-YIL	44,0±25,1	42,5(0,0-150,0)	32,5±28,6	27,5(0,0-90,0)	0,112*
ACİL BAŞVURU SAYISI	1,2±1,8	0,0(0,0-8,0)	2,3±4,9	1,0(0,0-20,0)	0,637
POLİKLİNİK BAŞVURU	1,8±1,4	1,0(0,0-7,0)	2,1±2,3	1,0(0,0-10,0)	0,923
YILLIK YATIŞ SAYISI	0,5±1,0	0,0(0,0-5,0)	1,0±1,9	0,0(0,0-6,0)	0,276
mMRC SKORU	1,7±1,0	2,0(0,0-4,0)	1,8±1,2	1,0(1,0-4,0)	0,999
CAT SKORU	12,5±6,5	13,0(0,0-29,0)	11,9±7,0	10,5(4,0-25,0)	0,771*
FVC (lt)	3,44±0,88	3,54(0,95-5,36)	2,8±0,72	2,93(1,03-3,8)	0,008*
FVC %	88,58±17,09	93(23-126)	82,72±14,42	84,9(48-99)	0,086
PRE FEV1 (lt)	2,42±0,78	2,58(0,72-4,05)	1,8±0,56	1,84(0,57-2,7)	0,004*
POST FEV1 (lt)	2,46±0,8	2,6(0,74-4,08)	2,07±0,59	2,09(0,65-2,91)	0,066*
PRE FEV1 %	78,74±21,28	81,5(22-116)	66,64±13,78	71,5(38-80,6)	0,033*
POST FEV1 %	80,98±21,73	85(26-118)	81,11±12,66	86(55-94)	0,981*
FEV1/FVC	68,6±11,07	72(35-83)	63,87±9,63	64(50-79)	0,040
FEV 25-75 %	38,19±15,73	35(12,6-84)	34,72±13,59	33,5(15,2-70)	0,418*
WBC (mm ³)	8,07±2,29	7,5(4,3-16,4)	7,34±1,57	7,2(4,6-10,3)	0,234*
HEMATOKRİT	45,5±5,6	45,6(27,3-61,2)	41,18±6,01	42,25(22,9-48,5)	0,008*
HEMOGLOBİN (g/L)	15,22±1,98	15,1(8,5-19,9)	14,06±1,63	14,2(11,4-16,6)	0,032*
PLATELET (mm ³)	238,24±83,3	227(83-575)	247,31±42,21	248,5(166-329)	0,674*
NÖTROPİL (µL)	141,34±2,62	141(136-146)	140,56±3,42	140,5(133-145)	0,523
NÖTROPİL %	60,94±10,8	62,45(6,1-82,6)	62,34±7,6	58,9(51-73,1)	0,626*
LENFOSİT (µL)	3,31±9,71	2,1(0,7-82)	1,96±0,66	1,95(1,2-3,2)	0,247
LENFOSİT %	27,23±7,85	25,75(11,9-56)	25,78±7,75	27,05(13,3-38,1)	0,507*
EOZİNOFİL (µL)	184,68±157,63	150(20-1180)	183,75±109,42	170(30-400)	0,669
EOZİNOFİL %	2,34±1,46	2,05(0,3-9,4)	2,6±1,62	2,4(0,2-5,3)	0,537*
ÜRE (mg/dL)	34,34±11,42	32,5(6-74)	34,9±14,21	30(18-62)	0,866*
KREATİN (mg/dL)	0,95±0,17	0,9(0,6-1,3)	0,88±0,28	0,85(0,5-1,6)	0,194*
K (mmol/L)	4,4±0,35	4,4(3,6-5,2)	4,31±0,24	4,3(4-4,8)	0,367*
Ca (mmol/L)	9,34±1,09	9,4(1,3-10,7)	9,44±0,39	9,5(8,3-10)	0,753
Mg (mmol/L)	1,97±0,22	2(1,5-2,4)	2±0,33	1,9(1,5-3)	0,663*
Alt (u/L)	23,74±13,11	21(6-80)	24,06±22,41	18(7-85)	0,208
Ast (u/L)	22,75±8,38	21(9-60)	23,81±13,59	18,5(12-67)	0,690*
CRP (mg/L)	9,39±12,13	3,9(3-64)	6,39±8,54	3,3(3-36,5)	0,486
Total IgE (IU/ml)	145,64±224,95	64,35(1,1-1000)	415,09±409,75	251,1(9-1000)	0,035
PGD2 (pg/ml)	62,19±66,68	38,38(17,1-417,49)	215,99±166,13	185,73(40,85-542,46)	<0,001

*t testi, diğerleri Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda AKO hastalarının PGD2 düzeyleri ortalama 215,99 (40,85-542,46) ve KOAH hastalarının PGD2 düzeyleri ortalama 62,19 (17,1-417,49) çıkmış olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 13). PG-D2'nin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde AKO hastalarını ayırt etmede kullanılabileceği sonucuna varıldı (EAKA: %85,2, $p < 0,001$). Youden indeksi kullanılarak hastaları belirlemek için kullanılacak kesim noktası değeri 71,4 olarak belirlenmiştir. Bu kesim noktası kullanıldığında duyarlılık değeri %75, özgüllük değeri %82,4 olarak tespit edildi. PGD2'nin ROC analizi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 5: PG D2'ye ait ROC eğrisi



Şekil 6: Total IgE'ye ait ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Astım ve KOAH, kronik hava yolu obstruksiyonu ve hava yolu inflamasyonu ile karakterize olan, toplumda en sık görülen akciğer hastalıklarıdır. Her iki hastalığın patofizyolojik, klinik ve etiyolojik özellikleri birbirinden farklı olsa da benzer özellikleri de vardır. Kronik hava yolu hastalıklarına ait semptomlarla başvuran hastaların bir kısmı klinik olarak hem astım hem de KOAH özelliklerini taşıyabilmektedir. Bu özellikleri taşıyan hastaların tanımlanması gereksinimi ile AKO terimi ortaya çıkmıştır. AKO tanımlaması rehberlerde 2000'li yılların başında kullanılmaya başlanmıştır (14,41,42). GINA ve GOLD rehberlerinde 2014 yılından itibaren ayrı bir başlık altında AKO'ya yer verilmiştir(1,4).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AKO prevalansının oranı kesin olarak bildirilmemiştir (44). Çalışmanın retrospektif veya prospektif oluşuna, çalışmada kullanılan öykü ve/veya fonksiyonel parametreler gibi tanı kriterlerine bağlı olarak AKO prevalansının %11-55 oranlarında değiştiği bildirilmiştir (44). Prevalansın bu kadar değişkenlik göstermesinin nedenleri AKO tanımlamasında kullanılan farklılıklar, toplumların karakteristik özellikleri ve çalışma koşullarının farklılığı olarak düşünülebilir. Marco ve arkadaşları tarafından yayınlanan 8360 hastanın dahil edildiği GEIRD (Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases) çalışmasında; doktor tanılı AKO oranı 20-44 yaş arasında %1,6, 45-64 yaş arasında %2,1 ve 60-84 yaş arasında ise %4,5 olarak bulunmuştur (47). 915 KOAH'lı hastanın katıldığı COPD Gene çalışmasında hastaların %13'ü AKO olarak tanımlanırken, PLATİNO çalışmasında AKO oranı %12, başka bir çalışmada ise hastaların %17,4'üne AKO tanısı konulmuştur (44,45,49). Soriano ve arkadaşlarının çalışmasında ise 50-59 yaş arasında %23, 70-79 yaş arasında %52 oranında AKO tanımlanmıştır (81). Yakın zamanda yapılan on yedi çalışmanın meta-analizinde KOAH tanısı ile takip edilen hastaların %27'sinin AKO olduğu tespit edilmiştir (82). Katılımcılarımız arasında AKO oranını incelediğimizde, KOAH tanılı hastalarımızın %19'unda AKO tanısı konulmuş olup yapılan çalışmalar ile benzer olduğu görülmüştür.

Bilindiği gibi astım daha çok genç yaşlarda görülürken KOAH daha çok 40 yaşından sonra görülmektedir. AKO hastaları da astım hastalarına göre daha yaşlı iken KOAH hastalarına göre daha genç hastalardır. Yapılan birçok çalışmada KOAH yaş grubunun AKO yaş grubuna göre daha ileri yaşta olduğu tespit edilmiştir (6,83,84). The UC Davis Asthma Network (UCAN) kliniğinde KOAH'lılarda yaş ortalaması 72,4 iken, AKO'lu hastalarda 66,7 olduğu görüşmüştür (48). Bizim çalışmamızda yapılan çalışmalara benzer olarak AKO

grubunun yaş ortalamasının KOAH grubuna göre daha düşük olarak görüldü. Cinsiyet dağılımına bakıldığında yapılan çalışmaların çoğunda AKO'nun kadın cinsiyette daha yaygın olduğu görülmüştür (45,50). GEIRD çalışmasında AKO, her yaş diliminde kadınlarda daha sık bulunmuştur (47). Ancak Japonya'da yapılan çalışmalar, AKO'nun erkek cinsiyette daha yaygın olduğunu desteklemektedir (51,85). Çalışmamızda ise KOAH'ta erkek predominansı bulunurken, AKO'da cinsiyet oranları birbirine yakındı. Ancak çalışmaya alınan 14 kadın hastanın %50'sinin AKO olması, cinsiyet olarak AKO'nun kadınlarda daha fazla olduğunu düşündürmüştür.

Sigara öyküsü AKO ve KOAH gelişiminde önemli risk faktörlerinden biridir. GINA ve GOLD rehberlerinde AKO tanı kriterleri içerisinde sigara öyküsü de yer almaktadır (1,4). Hardin ve arkadaşlarının çalışmasında AKO hastaları arasında sigara içenlerin oranı %38,7, paket-yıl ortalaması $43,7 \pm 20$, başka bir çalışmada ise sigara içenlerin oranı %38, paket-yıl ortalaması $27,5 \pm 20$ olarak saptanmıştır (44,45). Suzuki ve arkadaşlarının çalışmasında AKO'lu hastaların sigara paket-yıl ortalaması $49,4 \pm 44$ olarak tespit edilmiştir (83). Yine yakın zamanda yapılan KOAH'lı hastalarda AKO sıklığını araştıran bir çalışmada, AKO'lu hastalarda sigara içenlerin oranı %11,2, paket-yıl ortalaması ise $56,2 \pm 34,3$ olarak saptanmıştır (84). Çalışmamızda ise AKO tanısı alan 16 hastanın %31,2'si aktif sigara içicisi, %50'si içmiş bırakmış, %18,8'i ise hiç içmemişti. Çalışmamızda AKO ve KOAH hastalarında sigara kullanım durumuna bakıldığında KOAH hastalarının sigara kullanım öyküsü ve sigara paket-yıl oranı AKO'ya göre daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla beraber AKO hastalarının yoğun sigara içiciliği mevcuttu. Bu durumun çalışmaya alınan tüm hastaların KOAH tanılı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Biomass maruziyeti KOAH ve AKO gelişiminde risk faktörlerinden biridir (1). Ancak literatürde biomass maruziyetini sorgulayan az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. PLATINO çalışmasında biomass maruziyeti KOAH hasta grubunda %25,1, AKO'lu hastalarda ise %21,4 olarak bulunmuştur (49). Malezya'da yapılan KOAH alt tiplerinin incelendiği bir çalışmada AKO hasta grubunda biomass maruziyeti %38,5 olarak tespit edilmiştir (86). Çalışmamızda ise hastaların %25'i biomass maruz kalmıştı. AKO'lu hastalarda KOAH'lı hastalara göre bu oran daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan çalışmalarda biomass maruziyet yüzdelerinin farklı çıkması; ülkeler arası gelişmişlik düzeyleri, sosyo-kültürel farklılıklar ve etnik kökene bağlı olabilir. Inoue ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınlarda biomass maruziyeti daha fazla görülmüştür (50). Çalışmamızda da

biomass maruziyeti kadınlarda daha fazlaydı. Bulduğumuz çevrede kırsal bölgede yaşayan kadınların tandır ekmeği pişirme öyküsü yüksek orandadır. Bu duruma bağlı oluşan duman maruziyeti ile kadınlarda biomass oranı yüksek çıkmaktadır.

KOAH ve AKO hastalarında komorbiditeler; hastalıkla ilgili semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini olumsuz etkilemekte, tedaviye uyumu güçleştirmektedir (1,4). Japonya' da yapılan bir çalışmada AKO'lu hastalarda %14,9 DM ve %3 oranında kalp yetmezliği görülmüştür (84). Yapılan başka çalışmalarda AKO ve KOAH gruplarında en sık görülen ek hastalık hipertansiyon iken ikinci sıklıkta DM mevcuttu (87,88). Çalışmamızda AKO hastalarının %43,8'inde ve KOAH'lı hastaların %45,6'sında komorbidite vardı. AKO grubunda KOAH grubuna göre birden fazla ek hastalık oranı anlamlı seviyede daha yüksekti. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak AKO grubunda en sık görülen ek hastalık DM idi. KOAH grubunda ise diğer çalışmalarla benzer olarak en sık görülen ek hastalık HT idi. Yapılan çalışmalarda AKO'lu hastalarda KOAH 'lılara göre komorbiditelerin daha fazla olduğu tespitine varılmış (45,84). Bizim çalışmamızda ise AKO ve KOAH grubunda komorbidite sıklığı benzer oranlarda bulunmuştur.

Spirometri KOAH ve AKO hastalarında tekrar edilebilir ve objektif tanı koyduran bir ölçümdür. AKO tanısı koymak için kullanılması gereken kriterlerden biridir (4). Yamamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO hastalarında KOAH hastalarına göre beklenen FEV1 değerleri ve FEV1/FVC oranları daha düşük saptanmıştır (89). Amerika'da yapılan bir çalışmada FEV1/FVC değerleri AKO ve KOAH grubunda benzer iken diğer spirometrik değerler AKO grubunda daha düşük ölçülmüştür (90). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak AKO hastalarının SFT değerleri KOAH'lı hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü. KOAH hastalarında reversibilite pozitif olması AKO açısından anlamlıdır. Miravittles ve arkadaşlarının yapmış olduğu saha çalışmasında KOAH hastalarından daha önce astım öyküsü olanlara AKO tanısı konulmuş ve bunların %28,8'inde pozitif reversibilite saptanmıştır (45). 102 hastanın katıldığı bir çalışmada AKO 'lu hastaların %32,4'ünde pozitif reversibilite tespit edilirken KOAH'lı hastaların %9,5 saptanmıştır (89). Çalışmamızdaki reversibilite değerlendirmesinde AKO'lu hastaların tamamında reversibilite pozitifken KOAH'lılarda ise reversibilite negatifti. Astım hastalarında reversibilite varlığı beklenen bulgudur. Ancak hastalık kontrol altında ise veya hasta kontrol edici ilaç kullanıyorsa görülmeyebilir. KOAH'ta da reversibilite pozitif görülebilir. Bu durum özellikle FEV1 düşük

olduğunda daha sıktır. AKO'da reversibilite varlığı sık ve özellikle FEV1 düşük olduğunda daha da sık görülen bir bulgudur (1).

Atopi, kişinin taşıdığı genetik özellikler nedeniyle alerji gelişimine eğilimli olması halidir. Yapılan bir çalışmada AKO'lu hastalarda atopi sıklığı %63,9 çıkmıştır (91). Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atopi yüzdeleri benzer olarak KOAH'lılarda %62 iken AKO'lularda %55 olarak tespit edilmiştir (92). Çalışmamızda atopi öyküsü AKO 'lularda KOAH'lılara göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde atopi önemli risk faktörlerinden biri iken KOAH'lı hastalarda beklenen bir durum değildir (1,4). Çalışmamızda KOAH'lı hastalar içinde AKO sıklığı araştırılırken, atopi oranının AKO'lu hastalarda anlamlı seviyede daha yüksek çıkması çalışmamız açısından dikkat çekicidir.

KOAH'lı hastalarında nötrofilik inflamasyon ön planda iken astımlı hastalarda eozinofilik inflamasyon ön plandadır (1,4). Buna rağmen özellikle orta ve ağır semptomları olan birçok astım hastasının hava yollarında bol miktarda nötrofil saptandığı gibi, KOAH tanılı hastaların %30'u ila %40'ında hem balgamda hem de periferik kanda eozinofil sayısında artış gösterilmiştir (55). AKO'lu hastalar astım ve KOAH özelliklerini taşıdığı için hem nötrofilik hem eozinofilik inflamasyon görülebilir. Amerika'da yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri %2,73 tespit edilirken AKO'lu hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri %3,18 olarak tespit edilmiştir (90). Yapılan başka bir çalışmada eozinofil sayısı KOAH'lı hastalarda ortalama 160/μl iken, AKO'lu hastalarda ortalama 190/μl olarak bulunmuştur (93). AKO ve KOAH hastalarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise periferik eozinofil yüzdesi, AKO hastalarında KOAH hastalarına göre daha yüksek bulunmuş olmakla beraber bu çalışmada AKO hastalarında astıma ait özelliklerin daha fazla olduğu bildirilmiştir (94). Çalışmamızda ise AKO ve KOAH gruplarında periferik eozinofil ortalaması ve %3≥ periferik eozinofilli hasta sayısı benzer oranlarda olup diğer çalışmaları destekliyordu.

İnhaler tedavi KOAH hastalarında olduğu gibi AKO hastalarında da tedavinin ana basamağını oluşturmaktadır. Shu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO'lu hastalarda İKS monoterapi %3,1, LABA+LAMA kullanımı %11,2, LABA+İKS %22,4, LAMA+İKS %2, LABA+LAMA+İKS %49 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada İKS'nin monoterapi veya kombinasyon olarak kullanımı %76,5 olduğu tespit edilmiştir (84). Tommola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO hastalarının %79,4'ü İKS, %61,8'i LABA, %23,5'i (LAMA, LTRA veya teofilin) kullandığı tespit edilmiştir (93). AKO ve KOAH hastalarının klinik

özellikleri, yaşam kaliteleri ve alevlenmeler ile ilgili yapılan bir çalışmada İKS; AKO'lu hastalar tarafından daha sık kullanılırken, LAMA+LABA kombinasyonu KOAH'lı hastalar tarafından daha fazla kullanıldığı sonucuna varılmıştır (95). Bu çalışmalar gösteriyor ki AKO düşünülen hastalarda İKS kullanımı önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda ise AKO hastalarının yaklaşık yarısı İKS kullanmaktaydı. Literatür verileri de değerlendirildiğinde AKO teşhisinin tedavi revizyonu açısından faydalı olacağı kanaatindeyiz. Hafif ve orta şiddetteki AKO hastalarında İKS+LABA veya İKS+ LAMA kombinasyonları düşünülebilir. Üçlü inhaler tedavi (LABA + LAMA + İKS) sık alevlenmesi olan ve semptom kontrolü sağlanamayan AKO'lu hastalarda bir diğer tedavi seçeneğidir (1,4). AKO'da astım özelliklerin KOAH özellikleri ile birlikte bulunması nedeniyle hastalarda İKS kesilmesinin atağa neden olabileceği ve hastaların sık atak geçirebileceği unutulmamalıdır (1,96). Doğru ve etkili inhaler tedavi seçeneklerine rağmen semptom kontrolü sağlanamayan veya alevlenme sayısı azalmayan hastalarda fenotipe dayalı tedavi seçenekleri (biyolojik ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve makrolidler) düşünülebilir ancak AKO'da bu tedavi yöntemleri kanıtlanmış olmadığı için rehberlere girmemiştir (61).

Genel olarak AKO tanılı hastalar sadece astım veya sadece KOAH tanısı olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha semptomatiktirler. Miriam ve arkadaşlarının yaptığı CanCOLD çalışmasında AKO hastalarının yıllık alevlenme sayıları ve servis yatışları KOAH hastalarından daha yüksek bulunmuştur (97). Yapılan başka bir çalışmada AKO ve KOAH hastalarının acil servis başvuru sayıları ve yıllık yatışları benzer bulunmuştur (95). Beş Latin Amerika ülkesinde yapılan PLATINO çalışmasında KOAH tanısı olan hastalar AKO tanılı hastalar ile karşılaştırıldığında AKO tanılı olanların daha fazla solunum sistemi semptomlarının olduğu, akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu, alevlenme risklerinin 2,1 kat ve hastaneye yatış oranlarının dört kat daha fazla olduğu saptanmıştır (49). Uzak doğuda yapılan başka bir çalışmada ise AKO hasta grubunun KOAH hasta grubuna göre daha sık acil başvurusu ve hastane yatışı olduğu tespit edilmiştir (88). Çalışmamızda AKO'lu hastaların KOAH'lı hastalara göre son bir yıl içinde acil ve poliklinik başvuruları, servis yatışları daha fazlaydı. EPI-SCAN çalışmasında AKO grubu hastaların KOAH hastalarına göre dispne, wheezing gibi semptomların daha sık ve atakların daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (45). Buna karşılık, Alonso ve arkadaşları alevlenmeler, acil servis ziyaretleri veya hastaneye yatışlar açısından AKO ve diğer KOAH fenotipleri arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlar (98). ECLIPSE çalışmasında ise AKO grubunda SGRQ toplam skoru KOAH grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (66). Çalışmamız ve diğer çoğu çalışmalardan yola çıkarak AKO tanılı hastaların

sadece KOAH tanılı hastalara göre daha semptomatik olduğunu, hastane, acil servis başvurularının ve hospitalizasyon sıklıklarının daha fazla olduğunu ve daha fazla sağlık hizmetlerine gereksinim duyduklarını ifade edebiliriz.

Total IgE düzeyinin atopi tanısında yeri yokken AKO'lu hastaların astım özellikleri de taşıması sebebiyle yüksek olabileceği düşünülmüştür (63). Hashimoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periferik kanda bakılan total IgE düzeyi KOAH'lı hastalarında ortalama 415,1 iken AKO'lu hastalarda ortalama 833,2 ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmıştır (84). AKO prevalansı ve klinik özelliklerinin araştırıldığı başka bir çalışmada KOAH grubunda total IgE düzeyi 249,5 çıkarken AKO grubunda 583 çıkmış olup anlamlı olarak değerlendirilmiştir (89). Yakın zamanda yapılan KOAH ve AKO hastalarında total IgE ve spesifik IgE'lerin araştırıldığı bir çalışmada KOAH hastalarının total IgE düzeyleri ortalama 258 çıkarken AKO hastalarının ortalama 375 olarak ölçülmüştür (99). Çalışmamızda da benzer olarak periferik kanda bakılan total IgE düzeyi AKO'lu hastalarda KOAH'lı hastalara göre anlamlı seviyede yüksekti.

Alerjik rinit öyküsü AKO tanısı koymada GINA-GOLD rehberlerinde minör kriterler içerisinde yer almaktadır. AKO ile ilgili yapılan çalışmalarda alerjik rinit öyküsü çoğunlukla sorgulanmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada AKO hastalarının %36,6'sında alerjik rinit görülürken KOAH hastalarının %6,8'inde alerjik rinit görülmüştür (84). Başka bir çalışmada da AKO hastalarında alerjik rinit sıklığı KOAH hastalarına göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda da AKO hastalarında da alerjik rinit sıklığı KOAH hastalarına göre anlamlı seviyede yüksekti. GINA-GOLD rehberlerinde AKO tanı kriteri için minör kriterler arasında bulunması ile beraber klinik çalışmalarda daha fazla yer alacağını düşünmekteyiz.

Prick testi AKO tanısında önemlidir (1,4). Tayland'da yapılan bir çalışmada AKO'lu hastaların prick testi pozitifliği KOAH'lı hastalara göre daha yüksek çıkmıştır (101). Yapılan başka bir çalışmada AKO hastalarının %20'sinde prick testi pozitif sonuçlanmıştır (93). İnigo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO'lu hastalarda prick testi pozitifliği %63,9 olarak bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda ise KOAH'lı hastaların %36,8'i pozitif iken AKO'lu hastaların %37,5'i pozitif olarak tespit edildi. KOAH hastaları içerisinde AKO'lu hastalarının prevalans ve klinik özellikleri ile ilgili birçok çalışma yapılmış ancak prick testi bu çalışmaların çok azında incelenmiştir. Çalışmamızda AKO ve KOAH grubu hastaların ayırımında prick testi anlamlı olmasa da literatüre bu konuda katkı sunabilir.

KOAH'ın ağırlığını, hastane başvuru ve alevlenme sayısını değerlendiren GOLD evrelemesi AKO'lu hastalarda da incelenmiştir. Hashimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO'lu ve KOAH'lı hastalar daha çok A ve B gruplarında sınıflandırılmış olup, gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır (84). Hardin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AKO ve KOAH grubu GOLD evreleri birbirleri ile benzer çıkmıştır (44). Yine Japonya'da yapılan AKO'nun klinik özelliklerinin incelendiği başka bir çalışmada gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır (102). Çalışmamızda ise daha çok A ve D grubu hastalar olsa da diğer çalışmalarda olduğu gibi gruplar arası anlamlı bir fark yoktu.

KOAH tanılı hastaların GOLD evrelerini belirlemede mMRC veya CAT skoru kullanılır. Japonya'da yakın zamanda yapılan çalışmada AKO'lu ve KOAH'lı hastaların mMRC ve CAT skorları benzer bulunmuştur (84). Lázár ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise her iki gruptaki mMRC ve CAT skorları yüksek ve benzer bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda da her iki grubun mMRC ve CAT skorları benzerdi. Lázár ve arkadaşlarının çalışmasına GOLD C ve D grubu KOAH hastaları dahil edildiği için skorlar bizim çalışmamıza göre yüksek çıkmış olabilir. Yine başka bir çalışmada AKO ve KOAH hastalarının mMRC ve CAT skorları benzer çıkmıştır (102). Çalışmamızda ve bahsedilen diğer klinik çalışmalarda olduğu gibi AKO ve KOAH hastalarında mMRC ve CAT skorlarında benzer sonuçlara ulaşılmış, gruplar arası anlamlı bir fark görülmemiştir.

Obezite, AKO ve KOAH hastalarında hastalığın progresyonu açısından önemli risk faktörlerinden biridir (4). Barrecheuren ve arkadaşlarının 3125 hasta ile yaptığı çalışmada, AKO grubu hastalarla KOAH'lı hastaların VKİ ortalaması benzer bulunmuştur (94). Yapılan birçok çalışmada AKO'lu hastaların VKİ ortalamaları KOAH'lı hastalardan yüksek bulunmuştur (50,95,103). Bizim çalışmamızda ise her iki grubun VKİ ortalamaları benzer bulundu.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda astım ve KOAH hastalarındaki AKO görülme oranı %11-55 arasında değiştiği bildirilmiştir (1,4). AKO literatüre yeni giren bir tanı olduğu için bu hastalık grubunu astım ve KOAH hastalarından ayırmada kullanılabilecek bir biyobelirteç henüz daha bulunmamıştır. Shirai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum periostin seviyeleri astım ve AKO hastalarında yüksek çıkarken, YKL-40; AKO ve KOAH hastalarında yüksek çıktığı görülmüştür. AKO hastalarında serum periostin ve YKL-40'ın yüksek olması, bu hasta grubunun KOAH ve astım hastalarından ayırımında anlamlı bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (16). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

plazma YKL-40'ın, AKO'lu hastaları KOAH'lı hastalardan ve plazma NGAL'in ise AKO'lu hastaları astımlı hastalardan ayırt etmede kullanılabilir biyobelirteçler olabileceği sonucuna varılmıştır (104). Guo ve arkadaşlarının 106 hasta ile yaptığı çalışmada fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) değeri AKO hastalarında KOAH hastalarına göre anlamlı derecede yüksek çıkmış, 25,50 ppb üzerindeki FeNO değerinin AKO hastalarının ayırımı cut off değeri olabileceği sonucuna varılmıştır (18). Takayama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FeNO ve kan eozinofillerinin birlikte kombinasyonunun AKO'lu hastaları KOAH'lı hastalardan ayırt etmede yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (105). Çolak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bu kombinasyonun her iki hasta grubunun ayırımında anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (19). Çok merkezli bir kohort çalışmasında üriner L- histidin seviyeleri AKO hastalarında astım veya KOAH hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (106). Hirai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AKO hastalarının KOAH'lı ve astımlı hastalardan ayırımı için kan dolaşımındaki 9 farklı mikroRNA (miRNA) araştırılmış, miR-15b-5p'nin AKO'lu hastaları tanımlamak için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği sonucu elde edilmiştir (21).

PGD2; astım dahil birçok alerjik hastalıklarda esas olarak mast hücreleri tarafından üretilen vazodilatasyona ve vasküler geçirgenliğin artışına neden olan inflamatuvar bir mediyatördür (8). Solunum yollarında mukus sekresyonu ve inflamasyona aracılık eder (8). Literatür verileri incelendiğinde AKO'lu hastalarda PGD2 ile ilgili çok az çalışma vardır. AKO'lu hastalarda PGD2 seviyesini araştıran tek çalışmada bu mediyatörün AKO'lu hastaları ve KOAH'lı hastalardan ayırabilecek bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (22). Çalışmamızda ise AKO grubu hastaların PGD2 değeri ortalama 215,99 çıkarken KOAH'lı hastaların PGD2 değeri ortalama 62,19 çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı. PGD2'nin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde ise AKO hastalarını ayırt etmede kullanılabilirliği sonucuna vardık. PGD2'nin AKO hastalarında duyarlılık değeri %75, özgüllük değeri %82,4 olarak elde edildi. Youden indeksi ile değerlendirilen hastalarda kullanılacak kesim noktası değeri 71,4 olarak belirlendi. Bu veriler ışığında rehberlere göre AKO tanı kriterlerine uyan ve PGD2 değeri 71,4 üstünde olan KOAH'lı hastalara AKO tanısı konulabileceği sonucuna ulaşılmıştır. AKO ile ilgili çok sayıda biyobelirteç çalışılmış olsa da ortak bir konsensus oluşmadığı görülmektedir. AKO'lu hastaları KOAH'lı hastalardan ayırmada PGD2'yi biyobelirteç olarak değerlendiren bizim çalışmamız ile Uzan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dışında başka çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda AKO grubu hastaların KOAH grubu hastalardan ayırımında PGD2 değerinin anlamlı olması,

literatüre bu konuda katkı sağlaması açısından önemlidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Birincisi; çalışmanın COVID-19 pandemisi döneminde yapılması ve isteğe bağlı katılıma dayalı hasta alınması sebebi ile hasta sayısının düşük olması, ikincisi; spesifik IgE ölçülememesi, üçüncüsü ise; bazı verilerin anketle elde edilmiş olması sebebiyle subjektif veriler olması sayılabilir.



6. SONUÇ

AKO'lu hasta sıklığı obstruktif akciğer hastalıkları içerisinde azımsanmayacak bir oranda bulunmaktadır. Bu hastaların astım ve KOAH hastalarına göre, daha semptomatik olduklarını, komorbiditelerin daha çok olduğunu, hastane acil servis başvurularının ve hospitalizasyon sıklıklarının daha fazla olduğunu ve daha fazla sağlık hizmetlerine gereksinim duyduklarını ifade edebiliriz. Rehberlerde çeşitli tanı kriterleri olmasına rağmen ortak bir konsensus oluşmamıştır. AKO hastalarını KOAH hastalarından ayırmak için birçok biyobelirteç çalışılmış ancak şuan için net veriler elde edilememiştir. Çalışmamızda PGD2'nin AKO hastalarını KOAH hastalarından ayırmada anlamlı bir biyobelirteç olabileceği sonucuna vardık. Bu çalışmanın klinik öneminin saptanması açısından daha fazla hasta sayısı içeren ve daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ERCİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ MENGÜCEK GAZİ EAH
BİLİMSEL ARAŞTIRMA ve YAYIN ETİĞİ KURULU

ANKET SORULARI

EK 1. KOAH tanısıyla takip ettiğimiz hastalar arasında Global Initiative for Astma (GINA) ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine göre AKO tanısı ile uyumlu olanları saptamak için yapılan anket formu

1. Hastanın adı – soyadı- yaşı:

2. TC kimlik numarası:

3. Telefon:

4. Mesleği:

5. Kronik hastalık var mı, varsa nedir?

6. Sigara öyküsü? (aktif mi, exmoker mı, paket yılı)

7. Biomass maruziyeti var mı?

8. Nefes darlığınız var mı?

9. Nefes darlığınız varsa sürekli mi/ aralıklı mı?

a) Sürekli b) Aralıklı

10. Hastalık kaç yaşında başladı?

a) <20 b) >40 yaş

11. Semptom (öksürük, nefes darlığı, balgam) gece ve sabaha karşı şiddetleniyor mu?

a) Evet b) Hayır

12. Semptom (öksürük, nefes darlığı, balgam) dakikalar, saatler ve günler içinde değişkenlik var mı?

a) Evet b) Hayır

13. Tetikleyicilere (polen, parfüm, kokular vb.) bağlı semptomlar ortaya çıkıyor mu?

a) Evet b) Hayır

14. Tedaviye rağmen semptomlar devam ediyor mu?

a) Evet b) Hayır

15) Kendisinde alerjik rinit var mı?

a) Evet b) Hayır

16) Kendisinde atopi var mı?

a) Evet b) Hayır

17) Ailede astım öyküsü var mı?

a) Evet b) Hayır

18) Geçmişte doktor tanılı astımı var mıydı?

a) Evet b) Hayır

19) Mevsimsel veya yıldan yıla değişkenlik var mı?

a) Evet b) Hayır

20) Spontan ya da tedavi ile düzelme, bronkodilatatöre hızlı yanıt ya da inhalekortikosteroidler haftalar içinde yanıt var mı?

a) Evet b) Hayır

21) Kısa etkili bronkodilatöre yanıt nasıl?

a) Kısmi b) Tam

22) Son bir yılda solunum şikayetleri ile acile kaç kez baş vurdunuz?

23) Son bir yılda solunum şikayetleri ile polikliniğe kaç kez baş vurdunuz?

24) Son bir yılda solunum şikayetleri ile kaç kez yatarak tedavi gördünüz?

25) İlaç allerjisi var mı?

26) mMRC skoru kaç?

27) CAT skoru kaç?

28) Kullanmakta olduğunuz ilaçlarınız nelerdir?

Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalası

Derece 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
Derece 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
Derece 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
Derece 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
Derece 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

KOAH değerlendirme testi (CAT)

Hiç öksürmüyorum	1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam olmaz	1 2 3 4 5	Akciğerlerim her zaman balgam ile dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma hissi mevcut
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkarken hiç çekinmiyorum	1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok enerjik hissediyorum	1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum

KAYNAKLAR

1. 2021 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA. Accessed September 28, 2021. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Damasceno A. Noncommunicable disease. *Hear Africa Clin Profile an Evol Burd Hear Dis Africa*. Published online May 13, 2016:155-157. doi:10.1002/9781119097136.PART5
3. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019. [Erişim Tarihi: 8 Mayıs 2021]. Web Sayfası: <https://data.tuik.gov.tr>
4. 2021 GOLD Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Accessed September 28, 2021. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>
5. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):274-278. doi:10.1016/j.jaci.2005.04.039
6. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): A systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2015;10(9). doi:10.1371/journal.pone.0136065
7. Şen E, Oğuzülgen K, Bavbek S, et al. Astım-KOAH overlap sendromu. *Tuberk Toraks*. 2015;63(4):265-277. doi:10.5578/tt.9885
8. Arima M, Fukuda T. Prostaglandin D2 and TH2 Inflammation in the Pathogenesis of Bronchial Asthma. *Korean J Intern Med*. 2011;26(1):8-18. doi:10.3904/kjim.2011.26.1.8
9. Giles H, Leff P. The biology and pharmacology of PGD2. *Prostaglandins*. 1988;35(2):277-300. doi:10.1016/0090-6980(88)90093-7
10. Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: Multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther*. 2004;103(2):147-166. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.06.003
11. Flower RJ, Harvey EA, Kingston WP. Inflammatory Effects Of Prostaglandin D2 In Rat And Human Skin. *Br J Pharmacol*. 1976;56(2):229-33. doi:10.1111/j.1476-5381.1976.tb07446.x
12. Cheng K, Wu TJ, Wu KK, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(17):6682-6687. doi:10.1073/pnas.0601574103
13. Gervais FG, Cruz RPG, Chateaufneuf A, et al. Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):982-988. doi:10.1067/mai.2001.119919

14. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(9):331-337. doi:10.1016/j.arbres.2011.12.009
15. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is asthma? COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48(3):664-673. doi:10.1183/13993003.00436-2016
16. Shirai T, Hirai K, Gon Y, et al. Combined Assessment of Serum Periostin and YKL-40 May Identify Asthma-COPD Overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):134-145.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.06.015
17. Wang L, Yao D, Deepak RNVK, et al. Structures of the Human PGD 2 Receptor CRTH2 Reveal Novel Mechanisms for Ligand Recognition. *Mol Cell*. 2018;72(1):48-59.e4. doi:10.1016/j.molcel.2018.08.009
18. Guo Y, Hong C, Liu Y, et al. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide for asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Med (United States)*. 2018;97(23):1-7. doi:10.1097/MD.00000000000010857
19. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Combined value of exhaled nitric oxide and blood eosinophils in chronic airway disease: The Copenhagen General Population Study. *Eur Respir J*. 2018;52(2). doi:10.1183/13993003.00616-2018
20. Mostafavi-Pour-Manshadi SMY, Naderi N, Barrecheuren M, et al. Investigating Fractional Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma-COPD Overlap (ACO): A Scoping Review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;15(4):377-391. doi:10.1080/15412555.2018.1485637
21. Hirai K, Shirai T, Shimoshikiryo T, et al. Circulating microRNA-15b-5p as a biomarker for asthma-COPD overlap. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(3):766-774. doi:10.1111/all.14520
22. Uzan GC, Borekci S, Doventas YE, et al. The relationship between inflammatory markers and spirometric parameters in ACOS, Asthma, and COPD. *J Asthma*. 2019;0(0):1-7. doi:10.1080/02770903.2019.1652644
23. Murphy DM, O'Byrne PM. Recent advances in the pathophysiology of asthma. *Chest*. 2010;137(6):1417-1426. doi:10.1378/chest.09-1895
24. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, et al. Yavuz Demirel & Zeynep Misirlgil (1999) The Prevalence of Allergic Diseases and Atopy in Ankara, Turkey: A Two-Step Population-Based Epidemiological Study. *J Asthma*. 2009;36(3):281-290. doi:10.3109/02770909909075412
25. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J Eur Respir J*. 2009;33(4):724-733. doi:10.1183/09031936.00082207

26. Çelik G, Soyer Ö, Aydın Ö. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi.; 2020.
27. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(12):1622-1628. doi:10.1111/J.1365-2222.2003.01799.X
28. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: Understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(4 SPEC. ISS.):667-683. doi:10.1016/j.iac.2004.06.004
29. Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):236-245. doi:10.1016/j.coph.2010.06.004
30. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci J V, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2 SUPPL.):2-17. doi:10.1016/j.jaci.2004.04.039
31. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1257-1266. doi:10.1056/nejmra1900500
32. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. The effects of respiratory viral infection on the time course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation were examined by monitoring changes in systemic inflammatory markers in stable COPD and at exacerbation. doi:10.1164/rccm.2105011
33. Chronic obstructive pulmonary disease — Level 3 cause | Institute for Health Metrics and Evaluation. [Erişim Tarihi: 9 Mayıs 2021]. Web Sayfası: <http://www.healthdata.org>
34. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
35. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):315-327. doi:10.1016/j.ccm.2020.05.002
36. Deveci F, Deveci SE, Türkoğlu S, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Elazığ, Eastern Turkey. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):172-176. doi:10.1016/j.ejim.2010.12.014
37. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012;379(9823):1341-1351. doi:10.1016/S0140-6736(11)60968-9
38. Polosukhin V V, Richmond BW, Du R-H, et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1010-1021. doi:10.1164/rccm.201604-0759OC

39. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(1):50-60. doi:10.1513/pats.200411-056SF
40. Orie NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis II: Second international symposium.* Assen, the Netherlands: Royal Van Gorcum; 1964; 398–399
41. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2007 Update. *Can Respir J.* 2007;14(suppl b):5B-32B. doi:10.1155/2007/830570
42. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of COPD 3rd Edition Pocket Guide Edition Committee for the Third Edition of the COPD Guidelines of The Japanese Respiratory Society. Accessed September 28, 2021. <https://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/photos/765.pdf>
43. Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J Am Board Fam Med.* 2013;26(4):470-477. doi:10.3122/jabfm.2013.04.120256
44. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12(1). doi:10.1186/1465-9921-12-127
45. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD–asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med.* 2013;107(7):1053-1060. doi:10.1016/j.rmed.2013.03.007
46. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma–COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med.* 2015;3(9):719-728. doi:10.1016/S2213-2600(15)00254-4
47. De Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population. *PLoS One.* 2013;8(5). doi:10.1371/journal.pone.0062985
48. Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. *J Allergy.* 2011;2011:1-10. doi:10.1155/2011/861926
49. Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, et al. Increased Risk of Exacerbation and Hospitalization in Subjects With an Overlap Phenotype. *Chest.* 2014;145(2):297-304. doi:10.1378/chest.13-0622
50. Inoue H, Nagase T, Morita S, et al. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *Int J COPD.* 2017;2017:12-1803. doi:10.2147/COPD.S133859

51. Lee H, Van Tho N, Nakano Y, et al. A diagnostic approach and natural course of a patient with asthma-COPD overlap syndrome. *Respirol Case Reports*. 2015;3(4):119-121. doi:10.1002/rcr2.130
52. Divo M, Cote C, De Torres JP, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-161. doi:10.1164/RCCM.201201-0034OC
53. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-721. doi:10.1016/S0140-6736(04)16900-6
54. Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, Nadel JA. Unraveling the Pathophysiology of the Asthma-COPD Overlap Syndrome: Unsuspected Mild Centrilobular Emphysema Is Responsible for Loss of Lung Elastic Recoil in Never Smokers With Asthma With Persistent Expiratory Airflow Limitation. *Chest*. 2015;148:313-320. doi:10.1378/chest.14-2483
55. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-1700. doi:10.1183/09031936.00162414
56. Hadyś A. The asthma-COPD overlap syndrome. *Int Rev Allergol Clin Immunol Fam Med*. 2016;22(3):168-172. doi:10.1056/nejmra1411863
57. Larj MJ, Bleecker ER. Therapeutic responses in asthma and COPD. Corticosteroids. *Chest*. 2004;126(2 Suppl):138S-149S. doi:10.1378/CHEST.126.2_SUPPL_1.138S
58. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. doi:10.1136/thx.2007.089193
59. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65. doi:10.1378/chest.126.1.59
60. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: Pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *BMJ*. 2017;358:1-14. doi:10.1136/bmj.j3772
61. Ozden S. Asthma-COPD Overlap. *Güncel Göğüs Hast Serisi*. 2020;8(2):117-124. doi:10.5152/gghs.2020.024
62. Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J*. 2014;44(2):341-350. doi:10.1183/09031936.00216013
63. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J COPD*. 2012;2012:283-289. doi:10.2147/COPD.S30651
64. Zhou XL, Zhao LY. Comparison of clinical features and outcomes for asthma-COPD overlap syndrome vs. COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(3):1495-1510. doi:10.26355/eurrev_202102_24857

65. Lee H, Kim SH, Kim BK, et al. Forced expiratory volume in 1 second; FVC, Forced expiratory volume ; GINA, Global Initiative for Asthma; KAAACI. *Allergy, Clin Immunol.* 2021;76:223-232. doi:10.1111/all.14483
66. Wurst KE, Rheault TR, Edwards L, et al. A Comparison of COPD Patients with and without ACOS in the ECLIPSE Study. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1559-62. doi: 10.1183/13993003.02045-2015.
67. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination Long-Acting β -Agonists and Inhaled Corticosteroids Compared With Long-Acting β -Agonists Alone in Older Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA.* 2014;312(11):1114-1121. doi:10.1001/jama.2014.11432
68. Park SY, Kim S, Kim JH, et al. A Randomized, Noninferiority Trial Comparing ICS + LABA with ICS + LABA + LAMA in Asthma-COPD Overlap (ACO) Treatment: The ACO Treatment with Optimal Medications (ATOMIC) Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1304-1311.e2. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.066
69. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1023-1034. doi:10.1056/nejmoa1905248
70. Hanania NA, Chipps BE, Griffin NM, et al. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1629-1633.e2. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.032
71. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10095):659-668. doi:10.1016/S0140-6736(17)31281-3
72. Maselli DJ, Hanania NA. Management of asthma COPD overlap. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;123(4):335-344. doi:10.1016/j.anai.2019.07.021
73. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8). doi:10.1164/rccm.201309-1634ST
74. Canbolat E. ARAŞIDONİK ASİT METABOLİTLERİNİN OLUŞUM MEKANİZMASI VE BAZI HASTALIKLARDAKİ ROLÜ. *Ejovoc.* 2016; 5(6): 20-29.
75. Acıpinar Ş, Karşiyaka Hendek M, Olgun Erdemir E. PERİODONTİTİS VE DİABETES MELLİTUS: ÇİFT YÖNLÜ İLİŞKİ. *Kırıkkale Üni Tıp Derg.* 2017; 19(2): 103-113. doi:10.24938/kutfd.321684
76. Calder PC. Eicosanoids. *Essays Biochem.* 2020;64(3):423-441. doi:10.1042/EBC20190083

77. García-Solaesa V, Sanz-Lozano C, Padrón-Morales J, et al. The prostaglandin D2 receptor (PTGDR) gene in asthma and allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(1):64-68. doi:10.1016/j.aller.2012.12.002
78. Ricciotti E, Fitzgerald GA. *ATVB in Focus Inflammation Prostaglandins and Inflammation*. Published online 2011. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207449
79. Murray CS, Poletti G, Kebabze T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006;61:376-382. doi:10.1136/thx.2005.042523
80. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):38-48. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03813.x
81. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional venn diagram of obstructive lung disease: Two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124(2):474-481. doi:10.1378/chest.124.2.474
82. Albertson TE, Chenoweth JA, Pearson SJ, Murin S. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(2):213-231. doi:10.1080/14656566.2019.1701656
83. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, et al. Clinical, physiological, and radiological features of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J COPD*. 2015;10:947-954. doi:10.2147/COPD.S80022
84. Hashimoto S, Sorimachi R, Jinnai T, Ichinose M. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap According to the Japanese Respiratory Society Diagnostic Criteria: The Prospective, Observational ACO Japan Cohort Study. *Adv Ther*. 2021;38(2):1168-1184. doi:10.1007/s12325-020-01573-x
85. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int*. 2018;67(2):165-171. doi:10.1016/j.alit.2018.02.002
86. Chai CS, Mos SB, Ng DLC, et al. Clinical phenotypes and health-related quality of life of COPD patients in a rural setting in Malaysia- A cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):1-9. doi:10.1186/s12890-020-01295-4
87. Shantakumar S, Pwu RF, D’Silva L, et al. Burden of asthma and COPD overlap (ACO) in Taiwan: A nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):1-12. doi:10.1186/s12890-017-0571-7
88. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, et al. Medical Utilization and Cost in Patients with Overlap Syndrome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;11(2):163-170. doi:10.3109/15412555.2013.831061

89. Yamamura K, Hara J, Kobayashi T, et al. The prevalence and clinical features of asthma-COPD overlap (ACO) definitively diagnosed according to the Japanese Respiratory Society Guidelines for the Management of ACO 2018. *J Med Invest.* 2019;66(1.2):157-164. doi:10.2152/JMI.66.157
90. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, et al. Prevalence and features of asthma-COPD overlap in the United States 2007–2012. *Clin Respir J.* 2018;12(8):2369-2377. doi:10.1111/crj.12917
91. Ojanguren I, Moullec G, Hobeika J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of Asthma-COPD overlap in workers with occupational asthma. *PLoS One.* 2018;13(3):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0193144
92. Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, Simpson JL. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2014;6(4):316-324. doi:10.4168/aair.2014.6.4.316
93. Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, et al. Differences between asthma - COPD overlap syndrome and adult-onset asthma. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1-10. doi:10.1183/13993003.02383-2016
94. Barrecheguren M, Román-Rodríguez M, Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma–COPD overlap syndrome in a patient with COPD? *Int J COPD.* 2015;10(1):1745-1752. doi:10.2147/COPD.S87025
95. Lázár Z, Horváth A, Tomisa G, et al. Impact of Clinical Factors on Generic and Disease-Specific Quality of Life in COPD and Asthma-COPD Overlap with Exacerbations. *Pulm Med.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/6164343
96. Gelb AF, Zamel N, Krishnan A. Physiologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(1):24-30. doi:10.1097/MCP.0b013e3282f197df
97. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SMY, et al. Identification and definition of asthma–COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology.* 2020;25(8):836-849. doi:10.1111/resp.13780
98. Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-González-moro JM, De Lucas-Ramos P, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2013;107(5):724-731. doi:10.1016/j.rmed.2013.01.001
99. Toyota H, Sugimoto N, Kobayashi K, et al. Comprehensive analysis of allergen-specific IgE in COPD: mite-specific IgE specifically related to the diagnosis of asthma-COPD overlap. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17:13. doi:10.1186/s13223-021-00514-9

100. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J COPD*. 2012;7:283-289. doi:10.2147/COPD.S30651
101. Singh AB, Mathur C. An aerobiological perspective in allergy and asthma. *Asia Pac Allergy*. 2012;2(3):210-22. doi:10.5415/apallergy.2012.2.3.210
102. Kobayashi S, Hanagama M, Ishida M, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with asthma–copd overlap in japanese patients with copd. *Int J COPD*. 2020;15:2923-2929. doi:10.2147/COPD.S276314
103. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011;48(3):279-285. doi:10.3109/02770903.2011.555576
104. Wang J, Lv H, Luo Z, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. *Respir Res*. 2018;19(1):1-10. doi:10.1186/s12931-018-0755-6
105. Takayama Y, Ohnishi H, Ogasawara F, et al. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma–COPD overlap. *Int J COPD*. 2018;13:2525-2532. doi:10.2147/COPD.S167600
106. Oh JY, Lee YS, Min KH, et al. Increased urinary l-histidine in patients with asthma-COPD overlap: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1809-1818. doi:10.2147/copd.s163189