

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KOAH HASTALARI ARASINDA ASTİM-KOAH OVERLAP
(AKO) SIKLIĞI VE AYIRICI TANIDA PROSTAGLANDİN D2
(PGD2)' NİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SAADET HAN ASLAN**

Tez Danışmanı
PROF. DR. YAŞAR ENLİ

DENİZLİ 2022

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KOAH HASTALARI ARASINDA ASTİM-KOAH OVERLAP(AKO)
SIKLIĞI VE AYIRICI TANIDA PROSTAGLANDİN D2
(PGD2)'NİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SAADET HAN ASLAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YAŞAR ENLİ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 13.07.2021 tarih ve 2021TIPF013 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden ve tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Yaşar Enli'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman Demir, Prof. Dr. Hülya Aybek, Doç. Dr. Ayşegül Çört Dönmez, Doç. Dr. Rukiye Nar, Doç. Dr. Esin Avcı ve Dr. Öğr. Üyesi Kürşat Kaya'ya,

Tez hazırlık ve yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu, Prof. Dr. Göksel Altınışik Ergur, Prof. Dr. Sibel Pekcan ve Dr. Öğr. Üyesi Hande Şenol'a,

Tez hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve dostluklarını her zaman hissettiren Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Tosun, Uzm. Dr. Melis Metin, Uzm. Dr. Onur Kaya, Uzm. Dr. Zahide Alaçam, Uzm. Dr. Ayşe İşeri, Uzm. Dr. Bedriye Atay Yayla, Uzm. Dr. Mine Atun Dikici, Uzm. Dr. Betül Cengiz Bahtiyar, Uzm. Dr. Bilge Koçyiğit, Uzm. Dr. Şahika Özen'e, poliklinik sekreterleri Ayşe Can, Seyhan Topçu, Ayşegül Kargı, Ayşe Değirmenci ve Sultan Güngör'e, SFT hemşireleri Birgül Bay ve Ülkü Çetin'e,

Eğitimim sırasında birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Dr. Elif Fırat, Dr. Kadriye Akpınar, Dr. Fahrigür Dede, Dr. Eltaf Doğan, Dr. Berker Korkmaz, Dr. Hasan Ali Demir, Dr. İlyas Gürcü, Dr. Gaye Malaş Öztekin, Dr. Mehmet Tuğrul, Dr. Tuba Köksoy ve Dr. Hüseyin Yavuz'a,

Çalışma fırsatı bulduğum tüm laboratuvar teknisyeni ve personeli arkadaşlara, Bugünlere gelmem için desteklerini esirgemeyen, sevgilerini her an hissettiğim annem, babam, babaannem ve kardeşlerime,

Anlayışı, sevgisi ve desteğiyle daima yanımda olan sevgili eşime; varlığıyla hayatıma anlam ve umut katan canım oğullarıma,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Saadet Han ASLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
ÖZET.....	XIV
ABSTRACT.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. <i>Astım</i>	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Astımın Ortaya Çıkması ve Gelişiminde Sorumlu Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Astım Fizyopatolojisi.....	5
2.2. <i>KOAH</i>	6
2.2.1. Tanım.....	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.2.3. KOAH' ın Ortaya Çıkması ve Gelişiminde Sorumlu Risk Faktörleri.....	7
2.2.4. KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi.....	7
2.3. <i>Astım-KOAH Overlap</i>	9
2.3.1. Tanım.....	9
2.3.2. Epidemiyoloji.....	13
2.3.3. AKO Risk Faktörleri ve Patogenez.....	13
2.3.4. Klinik Bulgular.....	14
2.3.5. AKO'da Tedavi.....	16
2.4. <i>Prostaglandinler</i>	17
2.4.1. Fosfolipaz A2 ile PG'lerin oluşturulması.....	18
2.4.2. Siklooksijenaz (COX) Yolu.....	19
2.4.3. Bireysel PG'lerin Üretimi ve Reseptörleri.....	23
2.5. <i>Alerjik Reaksiyonlarda Yer Alan Hücre Tiplerinde Prostaglandinlerin Rolü</i>	27

2.5.1. Epitel hücreleri	27
2.5.2. Dendritik hücreler (DC'ler).....	27
2.5.3. T Hücreleri	29
2.5.4. B Hücreleri.....	29
2.5.5. Tip 2 Doğuştan Lenfoid Hücreler (ILC2)	30
2.5.6. Eozinofiller.....	31
2.5.7. Mast hücreleri.....	32
2.5.8. Düz Kas Hücreleri	33
2.5.9. Fibroblastlar (Nazal Poliplerde).....	34
2.6. <i>Astımda Prostaglandinlerin Klinik Çalışmaları</i>	35
2.7. <i>Astımın patofizyolojisinde Prostaglandin D2</i>	37
2.7.1. Astım.....	37
2.7.2. Alerjene bağımlı ve alerjene bağımlı olmayan uyarı.....	38
2.7.3. Bağışıklık hücrelerinden PGD2 salımı	39
2.7.4. PGD2 reseptörleri.....	40
2.7.5. DP2 reseptörünü eksprese eden hücreler.....	41
2.7.6. DP2 reseptörünün TH2 hücreleri üzerindeki etkileri.....	42
2.7.7. DP2 reseptörünün ILC2 hücreleri üzerindeki etkileri.....	42
2.7.8. DP2 reseptörünün eozinofiller üzerindeki etkileri.....	42
2.7.9. DP2 aracılı sitokin salınımının etkileri	43
2.7.10. Astımda DP2 reseptör yolunun önemi için daha fazla kanıt	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	47
3.1. Gereçler.....	47
3.2. Hastalar	47
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	47
3.2.2. Çalışma Dışlama Kriterleri	47
3.3. Tanımlar	48
3.4. Çalışma Formu	48
3.5. Solunum Fonksiyon Testleri.....	48
3.5.1. Reversibilite.....	48
3.6. Dispne Skalası	49
3.7. Laboratuvar Bulguları	49
3.7.1. Prostaglandin D2 Düzeyinin Ölçümü İçin Test Prensipleri ve Ölçüm Prosedürü	49

3.8. Verilerin Kayıt Edilmesi.....	51
3.9. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ.....	71
7. KAYNAKLAR.....	72
EK 1	



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Astım patogenezi (Türk Toraks Derneği Astım Rehberi 2020).....6
Şekil 2	: Patogeneizde rol oynayan hücreler, proteazlar, mediyatörler ve neden oldukları etkiler.....9
Şekil 3	: Prostaglandin yapılarına örnekler.....17
Şekil 4	: Araşidonik asidin 2. serideki prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüştürülmesi.....19
Şekil 5	: Prostanoid sentez yolu ve prostanoidlerin sinyal verdiği reseptörler.....20
Şekil 6	: PGD2'nin DP1 ve DP2 reseptörleri.....24
Şekil 7	: PGE2, EP1, EP2, EP3 ve EP4 olarak adlandırılan dört GCPR aracılığıyla sinyal verir.....25
Şekil 8	: PGF2 α , hücre içi kalsiyumu artırmak için FP aracılığıyla sinyal verir.....26
Şekil 9	: Dendritik hücre (DC)-T hücre etkileşiminde ve farklılaşmasında prostaglandinler ve reseptörlerinin rolü.....28
Şekil 10	: Prostaglandinlerin ve reseptörlerinin tip 2 doğuştan lenfoid hücrelerdeki rolü31
Şekil 11	: İnsan alerjik solunum hastalıkları için klinik deneylerde kullanılan prostaglandin biyosentez yolları ve farmakolojik ajanlar.....37
Şekil 12	: İmmun hücrelerin DP2 reseptör aracılı cevapları.....39
Şekil 13	: Alerjik inflamasyonda PGD2'nin etki mekanizmaları.....41
Şekil 14	: Sandviç ELISA yöntemi.....50
Şekil 15	: Prostaglandin D2 ELISA testi için standart hazırlama.....51
Şekil 16	: Eosinofil yüzdesine ait ROC eğrisi.....61
Şekil 17	: Nötrofil yüzdesine ait ROC eğrisi.....62
Şekil 18	: Nötrofil-Eosinofil yüzdesine ait ROC eğrisi.....62

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	: Astımın Ortaya Çıkma ve Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri.....	5
Tablo 2	: KOAH'ta kişisel faktörler ve çevresel risk faktörleri	7
Tablo 3	: Astım, KOAH ve AKO'nun özellikleri	10
Tablo 4	: Astım ve KOAH'ın genel özellikleri ile AKO tanı olasılığının belirlenmesi.....	12
Tablo 5	: GINA ve GOLD komitelerinin AKO için basamaklı tedavi yaklaşımı	16
Tablo 6	: Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalası.....	49
Tablo 7	: Tüm hastaların cinsiyet oranı, sigara, biomass öyküsü ve mesleki dağılımları.....	53
Tablo 8	: Hastaların kullandığı inhalerler.....	54
Tablo 9	: KOAH ve AKO grubu ek hastalık görülme oranları.....	56
Tablo 10	: KOAH ve AKO grubu sigara, biomass, GOLD evre özellikleri ve kullandığı inhalerlerin karşılaştırılması.....	57
Tablo 11	: KOAH ve AKO hastalarının semptomlar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 12	: KOAH ve AKO hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları.....	60

KISALTMALAR

ADAM 33	: Bir Disintegrin ve Metaloproteinaz Bölgesi İçeren Protein 33
AERD	: Aspirinin Alevlendirdiği Solunumsal Hastalık
AKO	: Astım-KOAH Overlap
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATS	: American Thorasic Society
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik AMP
CAT	: KOAH Değerlendirme Testi
CCC	: Cloud-Clone Corp
CD4, CD8	: T helper ve sitotoksik T hücre reseptörleri
COX	: Siklooksijenaz
cPGES	: Sitolik PGE Sentaz
CRP	: C-Reaktif Protein
CRTH2	: Kemoatraktan Reseptör Th 2
CYP-450	: Sitokrom p-450
Cys-LT	: Sisteinil Lökotrien
ÇDYA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DC	: Dentritik Hücreler
DM	: Diyabetes Mellitus
DP1	: Prostaglandin D2 Reseptörü 1
DP2	: Prostaglandin D2 Reseptörü 2
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAKA	: Eğri Altında Kalan Alan
ECRHS	: European Community Respiratory Health Survey
EP1-4	: Prostaglandin E2 Reseptör 1-4
EP2	: Prostaglandin E2 Reseptör 2
FEF25-75	: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı
FeNO	: Fraksiyonel Ekshale Nitrik Oksit
FEV1	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki Volümü

FEV1/FVC	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki Volümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
FP	: Prostaglandin F2 Reseptörü
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GATA-3	: A/G, A/T sekansına bağlayan bir transkripsiyon faktörü
GBD	: Küresel Hastalık Yüğü Çalışması
GINA	: Global Initiative for Astma
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GPCR	: G Proteinine bağlı reseptörler
H-PGDS	: Hematopoitik PGD2 Sentazları
HRP	: Horse Radish Peroksidaz
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IgE	: İmmun Globulin E
IKS	: 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
IP	: PGI2 Reseptörü
IP3	: İnoзитol trifosfat
K	: Potasyum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etkili Beta Agonist
LAMA	: Uzun Etkili Muskarinik Antagonist
L-PGDS	: Lipokalin Prostaglandin D2 Sentazları
LOX	: Lipooksijenaz
LTB4-C4-E4	: Lökotrien B4-C4-E4

LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
Mg	: Magnezyum
miRNA	: MikroRNA
mRNA	: Mesajcı RNA
mMRC	: Modifiye Medical Research Council dispne skalası
mPGES	: Mikrozomal PGE Sentaz
NGAL	: Nötrofil Gelatinoz Associated Lipokain
NKT	: Natural Killer T Hücreleri
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaç
OVA	: Ovalbumin
PARFAIT	: Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2α	: Prostaglandin F2 alfa
PGG2	: Prostaglandin G2
PGH2	: Prostaglandin H2
PGI2	: Prostaglandin I2
PGJ2	: Prostaglandin J2
Post-BD	: Post-Bronkodilatör
ROC	: Receiver Operating Characteristic
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	: Sitotoksik T hücresi
Th	: Yardımcı T hücresi
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- Alfa
TP	: Tromboksan Reseptörü
TSLP	: Timik Stromal Lenfopoetin
TTD	: Türk Toraks Derneği
TXA2	: Tromboksan A2

TXB2	: Tromboksan B2
UCAN	: The UC Davis Asthma Network
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
YKL-40	: Tirozin (Y), Lizin (K), Lösin (L) 40



ÖZET

KOAH Hastaları Arasında Astım-KOAH Overlap (AKO) Sıklığı ve Ayırıcı Tanıda Prostaglandin D2 (PGD2)' nin Rolü

Dr. Saadet Han ASLAN

Giriş: Astım-KOAH overlap (AKO) bazı özellikleri ile astım bazı özellikleri ile Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığına (KOAH) benzeyen bir hastalıktır. Astım için Küresel İnisiyatif (Global Initiative for Astma, GINA) ve KOAH için Küresel İnisiyatif (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 tanımlanmıştır. AKO'nun ayırt edilmesine yönelik basamaklı bir yaklaşım sunulmuştur. Buradan yola çıkarak KOAH tanısıyla takip ettiğimiz hastalar arasında GINA ve GOLD kriterlerine göre AKO olarak tanımlanan hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdık. Çalışmalarda AKO'nun tanısında yardımcı olabilecek bazı biyobelirteçler öne sürülmüştür. Ancak AKO'da Prostaglandin D2'yi (PGD2) değerlendiren literatür sayısı oldukça azdır. Ayrıca bu hastalarda PGD2 düzeyi yüksekliğini değerlendirerek bu parametrenin AKO ayırıcı tanısında bir parametre olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 1 Ekim 2021 – 1 Mayıs 2022 tarihleri arasında Denizli ilindeki 3 hastanenin göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran KOAH tanılı ardışık hastalar alındı. Kırk yaş ve üzeri, en az bir yıldır göğüs hastalıkları uzmanı tarafından KOAH tanısı ile takip ve tedavi altındaki hastalardan onam veren hastalar dahil edildi. KOAH'lı hastalar GINA ve GOLD rehberlerindeki AKO ile ilgili basamaklı yaklaşımla değerlendirildi. Astım ve KOAH'ı en iyi ayırt eden özellikler sorgulandığında her iki hastalığa ait 3 ve üzeri özelliğin varlığında AKO için yüksek riskli kabul edildi. Tüm hastaların solunum fonksiyon testi ile reversibilite varlığı araştırıldı. Çalışmaya alınan hastalarda postbronkodilatör FEV1/FVC nin <%70 olması ve reversibilitenin pozitif bulunması durumunda AKO olarak değerlendirildi. KOAH ve AKO olarak 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 ayırımında anlamlı olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 166 KOAH tanılı hasta alındı. Hastaların 158'i erkek, 8'i

kadınlı ve yaş ortalamaları 61,48 (40-84) idi. KOAH tanısıyla çalışmaya alınan 30 (%18,07) hastaya AKO tanısı konuldu. AKO hastaları ile KOAH hastalarının yaşları ve cinsiyet dağılımları birbirine benzerdi. AKO hastaları ile KOAH hastaları arasında özgeçmiş, soygeçmiş, klinik özellikler, GOLD evrelemesi, inhaler tedavi, PGD2 düzeyi, poliklinik başvuru, acil servis başvuru ve hastane yatışları açısından anlamlı bir fark görülmedi. AKO hastalarının ortalama kan eosinofil yüzdesi KOAH hastalarına göre daha yüksekken, ortalama kan nötrofil sayı ve yüzdeleri KOAH hastalarına göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,02$ ve $p=0,03$). KOAH grubunun total IgE düzeyi AKO grubuna göre daha yüksekti ($p=0,006$).

Sonuç: KOAH tanılı hastalarda AKO sıklığı önemli bir oranda bulunmuştur. Kadın hastalar arasındaki AKO sıklığının KOAH sıklığına göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu hasta grubunun tanınması, yakın takibi, hastaya göre uygun tedavi ve tedavi uyumunun gözetimini gerektirdiğinden önem kazanmaktadır. Çalışmamızda AKO hastalarını KOAH hastalarından ayırmada PGD2'nin faydasız; ortalama kan eosinofil yüzdeleri ve ortalama kan nötrofil yüzdelerinin ise faydalı, ancak yetersiz oldukları sonucuna varılmıştır.

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

ABSTRACT

Frequency of Asthma-COPD Overlap (ACO) in COPD patients and the Role of Prostaglandin D2 (PGD2) in Differential Diagnosis

Dr. Saadet Han ASLAN

Introduction: Asthma-COPD Overlap (ACO) is a disease similar to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with some features of asthma. In the Global Initiative for Asthma (GINA) and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines, it is defined as “asthma and COPD symptoms accompanying each other at similar rates in cases with persistent airflow limitation (postbronchodilator FEV1/FVC <70%)”. In this study, a stepwise approach is presented to differentiate ACO. From this point of view, we compared the clinical features and laboratory findings of the patients defined as ACO according to the GINA and GOLD criteria among the patients we followed up with the diagnosis of COPD. Some biomarkers have been suggested in studies that may help in the diagnosis of ACO, but the number of studies evaluating Prostaglandin D2 (PGD2) in ACO is very limited. In addition, we evaluated the high PGD2 level in these patients and investigated whether this parameter could be used as a parameter in the definitive diagnosis of ACO.

Materials and Methods: Consecutive patients with COPD who applied to the chest diseases outpatient clinics of 3 hospitals in Denizli were examined between Oct.1 2021 and May 1 2022. Patients aged 40 years and older, who were followed up and treated with COPD by a pulmonologist for at least one year and who gave consent were included in the study. Patients with COPD were evaluated using the GINA and GOLD guidelines on ACO in a stepwise approach. When the features that best distinguish asthma and COPD were questioned, the presence of 3 or more features of both diseases was considered high risk for ACO. The presence of reversibility was investigated by pulmonary function test in all patients. If the postbronchodilator FEV1/FVC was <70% in the patients included in the study and the reversibility was

positive, it was considered as ACO. Patients divided into two groups as COPD and ACO 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.

Results: A total of 166 COPD patients were included in the study. 158 of the patients were male and 8 were female, and their mean age was 61,48 (40-84). 30 (18,07%) patients included in the study with the diagnosis of COPD were diagnosed with ACO. The age and gender distribution of patients with COPD and COPD patients were similar. There was no significant difference between ACO patients and COPD patients in terms of medical history, family history, clinical features, GOLD staging, inhaler therapy, PGD2 level, outpatient admissions, emergency department admissions, and hospitalizations. While the mean blood eosinophil percentage in ACO patients was higher than in COPD patients, the mean blood neutrophil counts and percentages were lower than in COPD patients ($p=0,02$, $p=0,02$, and $p=0,03$, respectively). Total IgE level of the COPD group was higher than the ACO group ($p=0,006$).

Conclusion: The frequency of ACO in patients diagnosed with COPD has been found at a substantial rate. It was observed that the frequency of ACO among female patients was higher than the frequency of COPD. Recognition of this patient group gains importance as it requires close follow-up, appropriate treatment according to the patient, and monitoring of treatment compliance. In our study, PGD2 was ineffective in differentiating ACO patients from COPD patients; mean blood eosinophil percentages and mean blood neutrophil percentages were useful but insufficient.

Keywords: COPD, Asthma-COPD Overlap, Prostaglandin D2.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hava yolu hastalıkları önemli bir mortalite, morbidite, yaşam kalitesinde bozulma ve sosyoekonomik kayıp nedenidir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre tüm dünyada mortalite nedenleri arasında üçüncü sırada kronik hava yolu hastalıkları bulunmaktadır (2). Ülkemizdeki mortalite nedenleri arasında; birinci sırada %36,8 ile kardiyovasküler sistem hastalıkları, ikinci sırada %18,4 ile kanserler, üçüncü sırada ise %12,9 ile solunum sistemi hastalıkları yer alır (3). Hava yolu obstrüksiyonu ve kronik enflamasyon ile karakterize kronik hava yolu hastalıklarından en sık karşılaşılanlar astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'dır. Her iki hastalık da halen önemli bir halk sağlığı problemidir.

Astım, hışıltı, nefes darlığı, hırıltılı solunum, göğüste sıkışıklık hissi ve öksürük gibi semptomlara neden özellikle gece ve sabahın ilk olan hava yolu aşırı duyarlılığı ve değişken hava yolu obstrüksiyonu 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 en etkili risk faktörü, genetik faktörler ve alevlenmesinde ise çevresel faktörlerdir (4). Hastalık birçok mediyatörün rol aldığı kronik hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Astım semptomları viral solunum yolu infeksiyonları, alerjen maruziyeti veya egzersiz gibi faktörler ile tetiklenebilir. Tedavi ile veya kendiliğinden düzelme görülebilir. Hastalığın klinik özellikleri, patofizyolojik mekanizmaları, yıllar içindeki seyri ve tedavi yanıtı astım fenotipleri arasında farklılıklar gösterir (1).

KOAH ise, çoğunlukla zararlı partikül veya gazlara maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerin sebep olduğu, hava yolu bozulması ve/veya alveoler hasarla seyreden kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (5). Hastalığın en yaygın semptomları nefes darlığı, öksürük ve balgamdır. Genellikle kış aylarında semptomlarda artış ile kendini gösteren hastalık alevlenmeleri ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. KOAH semptomları olan veya risk faktörlerine maruziyeti olan bir hastada KOAH varlığından şüphelenilir. Ayırıcı tanıda spirometri yapılmalıdır. Postbronkodilatör zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde ekshale edilen volümün (FEV1) zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı $< 0,70$ ($FEV1/FVC < 0,70$) ise kalıcı hava akımı kısıtlanmasının varlığı doğrulanmış olur (5).

Astım-KOAH Overlap (AKO) son yıllarda üzerinde en çok tartışılan obstrüktif akciğer hastalığı fenotiplerinden birisi haline gelmiştir. Bununla birlikte AKO'nun

tanımı üzerinde fikir birliği henüz oluşmamıştır (6). AKO tanımlaması için, Astım&KOAH fenotipi, mikst KOAH&Astım, fiks hava yolu obstruksiyonlu astım, astmatik komponenti olan KOAH, spastik bronşit, eozinofilik KOAH fenotipi, hiperreaktif KOAH fenotipi gibi isimler önerilmiştir ve bu farklı fenotiplerin klinik, patofizyolojik ve genetik özellikler temelinde daha ayrıntılı bir değerlendirme ile birbirinden ayırt edilebileceği kabul edilmiştir (7,8) . Astım için Küresel İnsiyatif (Global Initiative for Astma, GINA) ve KOAH için Küresel İnsiyatif (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 AKO akla gelmelidir ve tanı kriterleri belirlenmiştir (1,5).

Prostaglandin D2 (PGD2), astımı da içeren birçok alerjik hastalıkta esas olarak mast hücreleri tarafından üretilen önemli bir prostanoiddir. PGD2'nin neden olduğu vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artış, alerjik inflamasyondaki iyi bilinen klasik etkileridir (9). PGD2 aynı zamanda trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve uyku indüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli dokularda ve organlarda fizyolojik etkilere aracılık eder (10) . Güçlü bir bronkokonstriktör olması ile vazodilatasyona neden olur. 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 (11–13). PGD2 inflamasyondaki asıl etkilerini DP2 aracılığı ile yapmaktadır. T helper 2, tip-2 doğuştan lenfoid hücreler (ILC2), eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, epitel hücreleri ve solunum yolu düz kas hücreleri dahil olmak üzere astım patogenezinde anahtar rolleri olan birçok hematopoetik ve yapısal hücrede DP2 eksprese edilir (11,12,14). TP reseptörü, trombosit agregasyonuna, vasküler ve solunum yolu düz kas kontraksiyona aracılık eder (10).

AKO, literatüre yeni giren bir tanımdır ve atlanabilmektedir. Eldeki verilere bakıldığında oranı hiç de azımsanmayacak düzeydedir (1,5). Ancak tanıda kullanılacak biyobelirteçler ile ilgili bir görüş birliği yoktur (15–20). PGD2 ile ilgili olarak bir çalışmada astım, KOAH ve AKO hastalarında kanda prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin E2 (PGE2), interlökin-5 (IL5) sisteinil lökotrienler (cys-LT) ile bir disintegrin ve metaloproteinaz bölgesi içeren protein 33 (ADAM 33) seviyelerine bakıldığında; PGD2 düzeyleri astım ve AKO hastalarında, KOAH'lı hastalara göre yüksek bulunmuş. PGD2'nin astım ve AKO'lu hastaları KOAH'lı hastalardan ayırt

etmek için değerli bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmış (21). KOAH hastalarında PGD2 seviyesini ölçen başka bir çalışmada ise, PGD2 düzeyi AKO hastalarında KOAH hastalarına göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuş (22). Bu verilerden yola çıkarak rehberlerdeki tanı kriterleri ile AKO tanısı koyduğumuz hastalarda PGD2 düzeyinin tanıda anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündük. Çalışmamızda, Göğüs Hastalıkları polikliniklerine gelen KOAH hastalarında, AKO sıklığını ve PGD2'nin ayırıcı tanıdaki rolünü görmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım

Astım hışıltı, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışıklık hissi semptomları ve bu semptomların varlığı, sıklığı ve yoğunluğunun aynı hastada zaman içinde değişken olduğu kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1). Astım genellikle spesifik alerjenlere veya spesifik olmayan tahriş edicilere maruz kalındığında bronkokonstriksiyona neden olan hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı cevaplılığı ile ilişkilidir (23).

Astımda görülen kronik inflamasyon mukus aşırı sekresyonuna, havayolu aşırı duyarlılığına bronkospazma ve havayollarının yeniden yapılanmasına neden olmaktadır (24).

2.1.2. Epidemiyoloji

Astım sık görülen ve farklı ülkelerde nüfusun %1-18'ini ve dünyada tahmini olarak 358 milyon kişiyi etkileyen kronik bir solunum hastalığıdır (1,23). Astım sıklığı ülkeler arasında ve bölgeden bölgeye farklılıklar gösterir, bu farklılıklar genetik ve çevresel faktörlerin heterojenitesi ile açıklanmaktadır (25). Ülkemizdeki erişkin astım araştırmalarının çoğu Avrupa Birliği Solunum Sağlığı Anketi (European Community Respiratory Health Survey-ECRHS) kullanılarak yapılmıştır. Bu verilere göre, ülkemizde erişkinlerde astım prevalansının %1,2-9,4 arasında, astım benzeri semptom prevalansının ise %9,8-27,3 arasında olduğu bildirilmiştir (Tablo 1) (26).

2.1.3. Astımın Ortaya Çıkması ve Gelişiminde Sorumlu Risk Faktörleri

Kişisel faktörler ve genetik faktörler olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Ayrıca astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır (26). Astımla ilgili risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir:

Tablo 1: Astımın Ortaya Çıkma ve Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri (26).

Kişisel Faktörler	Çevresel Faktörler
<ol style="list-style-type: none">1. Genetik faktörler<ul style="list-style-type: none">• Atopi• Bronş hiperreaktivitesi2. Epigenetik faktörler3. Cinsiyet4. Obezite	<ol style="list-style-type: none">1. Alerjenler:<ul style="list-style-type: none">• İç ortam: Ev tozu akarları, fare, hamamböceği, ev hayvanları (kedi, köpek) ve küf mantarları• Dış ortam: Polenler ve küf mantarları2. Mikroorganizmalar: Hava yolu ve bağırsak flora bakterileri3. İnfeksiyonlar: Özellikle viral etkenler4. Meslek astımına neden olan faktörler5. Sigara: Aktif ve pasif içicilik6. İç ve dış ortam hava kirliliği7. Beslenme/Diyet

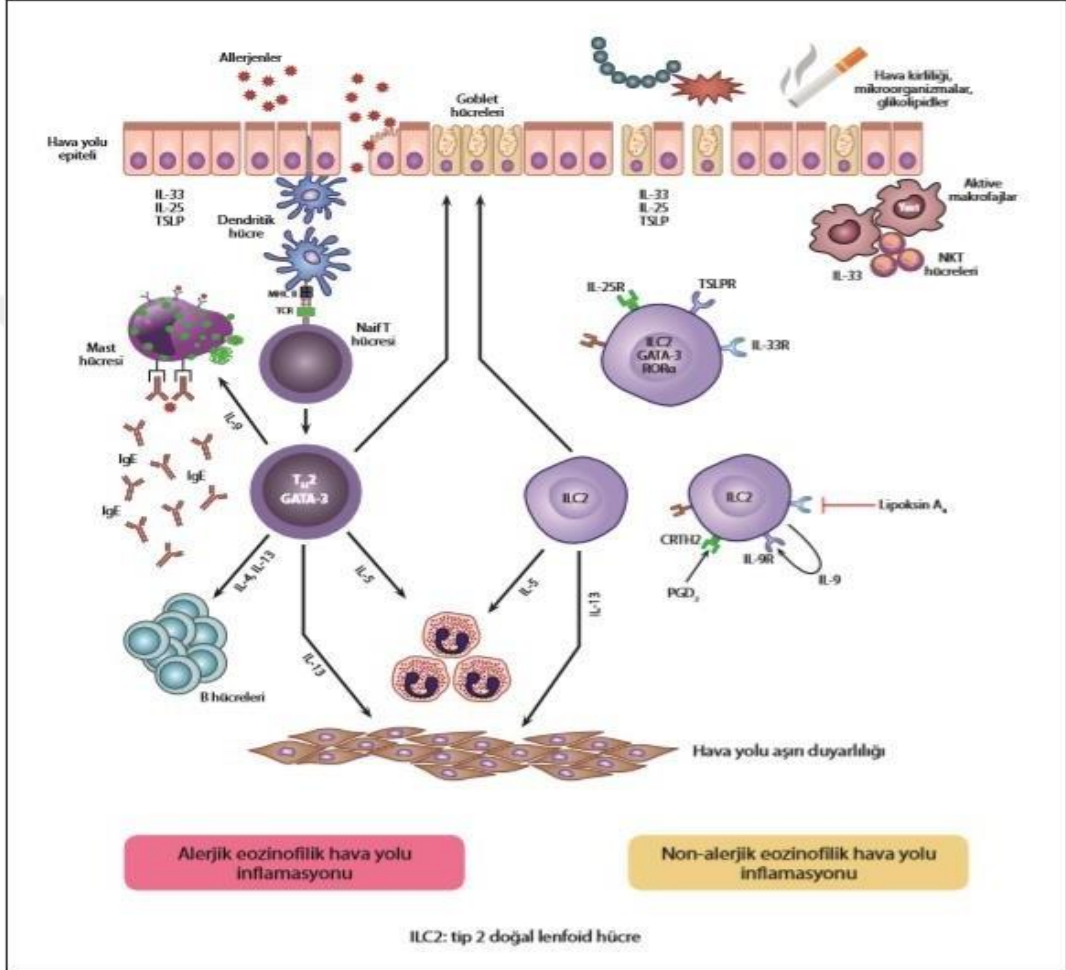
2.1.4. Astım Fizyopatolojisi

Astım hava yollarında kronik inflamasyon, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) ile karakterize, birçok inflamatuvar hücre ve mediyatörün rol aldığı ve birçok patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan bir hastalıktır (1). İnfamasyon pek çok hastada tüm hava yollarını etkilemekle birlikte en belirgin fizyolojik etkileri ana bronşlardadır (26).

Eozinofiller, mast hücreleri, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan başlıca inflamatuvar hücrelerdir. İnfamatuvar hücreler dışında epitel, endotel, düz kas hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (1). Astımla ilişkili mediyatörler hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönetirler.

Astım patogenezinde rol oynayan anahtar mediyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren sitokinler; nitrik oksit, histamin ve prostaglandin D2'dir (1, 27–29). Astım hastalarının hava yollarında inflamasyona ilaveten “remodelling” olarak adlandırılan karakteristik yapısal

değişiklikler oluşmaktadır (30). Bu değişikliklerin bir kısmı astımın şiddeti ile ilişkilidir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak subepitelyal fibrozis ile birlikte hava yolu düz kaslarında artış, kan damarlarında proliferasyon, goblet hücreleri ve submukozal bezlerin artışına bağlı mukus sekresyonunda artış olur (31,32). Astım patogenezi Şekil 1'de özetlemiştir (26).



Şekil 1: Astım patogenezi (26).

2.2. KOAH

2.2.1. Tanım

KOAH ise, çoğunlukla zararlı partikül veya gazlara maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerin sebep olduğu, hava yolu bozulması ve/veya alveoler hasarla seyreden kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın ağırlığına katkıda bulunur (5).

2.2.2. Epidemiyoloji

KOAH, dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Hastalığın ekonomik ve sosyal yükü gün geçtikçe artmaktadır. Mortalite, morbidite ve prevalansı ülkeler ve aynı ülke içindeki değişik gruplar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na (GBD 2019) göre dünyada KOAH nedeniyle sadece 2019 yılında gerçekleşen toplam ölüm sayısı 3,28 milyondur. Bu ölümlerin %90'dan fazlası düşük-orta gelir düzeyindeki ülkelerde gerçekleşmiştir (33). En çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıradadır (34). Dünya'da KOAH prevalansı ülkeler ve coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermekle birlikte %3-21 arasında değişmektedir (35).

2.2.3. KOAH'ın Ortaya Çıkması ve Gelişiminde Sorumlu Risk Faktörleri

Kişisel faktörler ve çevresel risk faktörlerine maruziyet sonucu oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır. KOAH'a ait risk faktörleri Tablo 2'de yer almaktadır:

Tablo 2: KOAH'ta kişisel faktörler ve çevresel risk faktörleri (5).

1. Genetik faktörler
2. Yaş
3. Cinsiyet
4. Akciğer büyüme ve gelişmesi
5. Maruziyet
6. Sosyoekonomik düzey
7. Astım ve bronşiyal hiperreaktivite
8. Kronik bronşit
9. Solunum yolu enfeksiyonları

2.2.4. KOAH Patogenezi ve Fiziopatolojisi

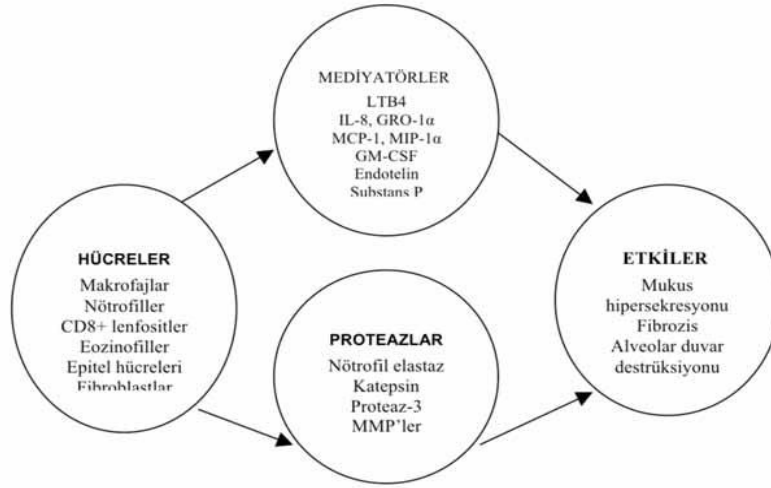
KOAH patogeneziinde rol oynayan temel patoloji zararlı partikül ve gazlara karşı hava yollarında ve akciğer parankiminde oluşan anormal inflamatuvar yanittir. Kronik inflamatuvar yanıtın parankimal dokuda amfizem ile sonuçlanan yıkıma ve küçük hava yolu fibrozisi ile sonuçlanan koruyucu mekanizma bozukluğuna neden olabildiği, bu patolojik değişikliklerin kademeli hava akımı kısıtlanması ile seyrettiği bir

hastalıktır. İnflamasyonda makrofajlar, T lenfositleri (özellikle CD8+lenfositler) ve nötrofiller görev alır. KOAH'da nötrofilik inflamasyon ön plandadır (5). Aktif inflamatuvar hücreler lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL8), TNF- α gibi nötrofilik inflamasyonu sürdüren ve parankim hasarına neden olan birçok mediyatör salgırlar. Konakçıya ait genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler vb. faktörler ve oksidatif stres gibi faktörler inflamasyonun şiddetlenmesine katkı sağlar (36).

İnflamasyon, oksidan/antioksidan ve proteaz/antiproteaz dengesini bozarak KOAH patogeneziine katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres ve proteaz/antiproteaz dengesizliği inflamasyon sebebiyle olabilir, aynı zamanda sigaranın içerisindeki oksidan maddeler nedeniyle oksidatif aktivitenin artışı veya alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik nedenlerle antiproteaz aktivitenin azalması da, bu süreçlerin gelişimini arttırabilir. Oksidatif stres reversibl havayolları obstrüksiyonuna da katkı sağlayabilir. Buna karşılık endojen (glutasyon, ürik asit, bilirübin) ve ekzojen (vitamin C ve E) antioksidan etkide bir azalma vardır (37,38).

Akciğerlerdeki patolojik değişiklikler hastalık seyrinde sırasıyla aşırı mukus salgılanması, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğerlerde aşırı havalanma, gaz değişimi anormallikleri, solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale'ye neden olur (5). KOAH'ta akciğer ve hava yolu inflamasyonun yanı sıra mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır (56). Akciğerdeki inflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine; C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A fibrinojen ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. KOAH atakları sırasında akut faz reaktanları belirgin olarak artar. Sistemik inflamasyon komorbiditelerin gelişimini başlatabileceği gibi hastalığın şiddetinin artmasına da katkıda bulunabilir (39).

Patogeneziinde rol alan hücreler, mediyatörler ve neden oldukları yapısal değişiklikler Şekil 2'de şematize edilmiştir (40):



Şekil 2: Patogenezde rol oynayan hücreler, proteazlar, mediyatörler ve neden oldukları etkiler(40).

2.3. Astım-KOAH Overlap

2.3.1. Tanım

AKO son yıllarda üzerinde en çok tartışılan obstruktif akciğer hastalığı fenotiplerinden birisidir (6). AKO için, Astım-KOAH fenotipi, mikst KOAH-Astım, fiks hava yolu obstrüksiyonlu astım, spastik bronşit, astmatik komponenti olan KOAH, eozinofilik KOAH fenotipi, hiperreaktif KOAH fenotipi gibi farklı tanımlamalar önerilmiştir (8). AKO tanımlaması rehberlerde ilk defa 2000'li yılların başlarında kullanılmaya başlanmıştır. AKO; ilk kez 2014 yılında GINA ve GOLD rehberlerine objektif olarak “persistan hava akımı kısıtlanması (postbronkodilatör FEV1/FVC<%70) olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir” tanımıyla girmiş ve tanı için kriterler belirlenmiştir (1,5). Bu hastalar için başlangıçta astım-KOAH overlap sendromu (AKOS) tanımlaması kullanılmıştır (1,41). Ancak daha sonra bu durumun tek bir hastalık olmamasından dolayı 2017 GINA rehberinde Astım-KOAH overlap (AKO) kısaltmasının kullanılması önerilmiştir. Sendrom sözcüğü ortak bir patofizyoloji ile ortaya çıkan klinik ve laboratuvar bulguları anlatır. AKO tek bir hastalık olmayıp astım ve KOAH gibi farklı mekanizmalarla ortaya çıkan farklı fenotiplerin karışımından oluşmaktadır. Bu nedenle AKO için sendrom demek doğru bulunmamıştır (1). GINA ve GOLD rehberlerinde öncelikle öyküde kronik hava yolu hastalığı olması gerektiği, sonrasında astım ve KOAH hastalıklarının özelliklerinden her ikisini birlikte taşıyanlara AKO tanısı konulması önerilmiştir (Tablo 3) (1,5).

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

Özellik	Astım	KOAH	AKO
Başlangıç yaşı	Genellikle <40 yaş	Genellikle >40 yaş	40 yaşından önce de sonra da başlayabilir.
Solunum semptomlarının özelliği	Zamanla değişir, sıklıkla aktiviteyi kısıtlar, tetikleyicilerle (egzersiz, stres, alerjen) artar.	Kronik, genellikle sürekli. Egzersiz sırasında artar. Bazen daha iyi, bazen daha kötü olabilir.	Egzersiz dispnesi kalıcıdır, ama ağırlığı değişken olabilir.
Solunum fonksiyonları	Normal ya da hava yolu obstrüksiyonu ile uyumlu. Bronş hiperreaktivitesi vardır. Şimdi veya geçmişte reverzibilite pozitifdir.	FEV1 tedaviyle düzelebilir, ancak tedavi sonrasında bile persistan havaakımı kısıtlaması vardır. (post-BD FEV1/FVC <0,7)	Hava yolu obstrüksiyonu reverzibl, ancak persistan havaakımı kısıtlaması mevcuttur. Değişkenlik vardır.
Semptomlar arasında SFT	Normal olabilir.	Hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımı kısıtlaması kalıcıdır.	Hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımı kısıtlaması kalıcıdır.
Özgeçmiş ve soygeçmiş	Hastada ve ailede astım-alerji öyküsü	Hastada toksik maruziyet ve/veya sigara öyküsü	Hastada astım-alerji öyküsü, toksik maruziyet ve/veya sigara öyküsü Ailede astım-alerji öyküsü
Klinik seyir	Kendiliğinden veya tedaviyle düzelir.	Yıllar içinde tedaviye rağmen 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 radyolojik özellikleri	KOAH'a benzerdir.

Ataklar	Ataklar olur ama tedaviyle atak riski azaltılabilir.	Ataklar tedaviyle azaltılabilir.	Ataklar KOAH'tan daha sık olabilir ama tedaviyle azaltılır.
Hava yolu inflamasyonu	Eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklıdır.	Balgamda nötrofil ± eozinofil, hava yollarında lenfositlerve 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: Astım ve KOAH'ın genel özellikleri ile AKO tanı olasılığının belirlenmesi (1)

Özellik	Astım	KOAH
Başlangıç	<ul style="list-style-type: none">< 40 yaş	<ul style="list-style-type: none">> 40 yaş
Solunum semptomları	<ul style="list-style-type: none">Dakikalar- saatler-günler içinde semptom DeğişkenliğiGece ve sabaha karşı kötüleşen semptomlarTetikleyicilerle ortaya çıkan semptomlar	<ul style="list-style-type: none">Tedaviye rağmen semptomların devam etmesiBazen iyi, bazen kötü, ancak her zaman günlük semptom ve egzersiz dispnesiKronik öksürük ve balgamTetikleyicilerle ilişkisiz dispne
Solunum fonksiyonları	<ul style="list-style-type: none">Değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlaması	<ul style="list-style-type: none">Persistan hava akımı kısıtlaması (Post-BD FEV1/FVC<0,7)
Semptomsuz dönemlerde SFT	<ul style="list-style-type: none">Normal	<ul style="list-style-type: none">Anormal
Özgeçmiş ve soygeçmiş	<ul style="list-style-type: none">Çocuklukta ya da şimdi astım tanısıAilede astım-alerji öyküsü	<ul style="list-style-type: none">KOAH, kronik bronşit veya amfizem tanısıTütün veya Biomass maruziyeti öyküsü
Klinik Seyir	<ul style="list-style-type: none">Zamanla semptomlarda kötüleşme olmamasıMevsimsel veya yıldan yıla değişkenlikSpontan ya da tedavi ile düzelmeBronkodilatöre hızlı yanıt ya da İKS'ye haftalar içinde yanıt	<ul style="list-style-type: none">Yıllar içinde yavaş progresyonBronkodilatör ile kısmi rahatlama
Akciğer grafisi	<ul style="list-style-type: none">Normal	<ul style="list-style-type: none">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: İnhalasyon kortikosteroid					

2.3.2. Epidemiyoloji

AKO prevalansı ile ilgili henüz net bir rakam vermek mümkün değildir. Genel popülasyonda AKO prevalansının %0,9 ile %11, 1 arasında olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (42). Epidemiyolojik çalışmalarda, AKO için bildirilen yaygınlık oranları, her iki tanısı olanların %11 ila %55'i arasında değişmekte olup, cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Prevalansın bu kadar farklılık göstermesi AKO tanımlamasında kullanılan farklılıklardan, toplumların karakteristik özelliklerinden ve çalışma dizaynlarının farklılığından kaynaklanır (1).

2.3.3. AKO Risk Faktörleri ve Patogenez

KOAH ve astım hastalıklarının ortaya çıkışları farklı fizyopatolojik süreçleri içerir. 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 neden olur (43). Küçük hava yollarındaki değişiklikler ve oluşan amfizem ortaya çıkan hava akımı kısıtlılığının sebebi olarak bilinir. Astımın patogenezinde ise yine kronik hava yolu inflamasyonu ve hem büyük hem de küçük hava yollarını etkileyen remodelling söz konusudur. Parankimal değişiklikler ise daha nadirdir. Genellikle akut alevlenmeler veya çok ağır hastalık durumunda oluşur (44). Astımda büyük ölçüde T helper 2 (Th2) aracılı eozinofilik inflamasyon baskındır. KOAH'da ise daha çok nötrofil hakimiyetinin olduğu T helper 1 (Th1) aracılı inflamasyon baskındır. Yapılan çalışmalarda bu kadar keskin sınırlamaların olmadığıda anlaşılmıştır. Özellikle orta ve ağır semptomları olan birçok astım hastasının hava yollarında bol miktarda nötrofil saptandığı gibi, KOAH hastalarının da %30 ila %40'ında hembalgamda hem de periferik kanda eozinofil sayısında artış olduğu saptanmıştır (45).

Benzer risk faktörlerine maruz kaldıkları halde neden bu hastaların bazılarında astım, bazılarında KOAH ve bazılarında ise AKO ortaya çıktığı henüz

anlaşılamamıştır. Patogenez hakkında fikir yürütülen birçok mekanizma olsa da henüz kesin olarak kabul görmüş bir AKO patogenezi bulunmuyor. Bu durumu açıklamak için; Hollanda ve İngiliz Hipotezi adı altında 2 farklı hipotez öne sürülmüştür (46,47).

Hollanda hipotezine göre astım ve KOAH tek bir hastalıktan köken alır ve bu durum kronik nonspesifik akciğer hastalığı olarak tanımlanır. Bu hipoteze göre her iki durumda da benzer genetik alt yapı ve benzer çevresel risk faktörleri (alerjen maruziyeti, sigara, enfeksiyonlar, biomass maruziyeti vs.) mevcuttur. Ortak genetik yapıya sahip bu kişilerin risk faktörlerine maruz kaldıkları yaşın, sürenin ve karşılaşılan risk faktörünün çeşidinin hastanın kliniğini belirlediği öne sürülmüştür (19). Ancak bunu desteklemek için yapılan çalışmalarda ortak genetik alt yapı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (46).

İngiliz hipotezine göre astım ve KOAH hem genetik hem de ortaya çıkış mekanizması nedeniyle tamamen farklı iki hastalıkken, risk faktörleri benzerdir. Yıllar içinde her iki hastalık grubunda da benzer kliniğin ortaya çıktığı ve bu hastaların da artık AKO olduğu savunulur (47).

Bir başka çalışmaya göre AKO ayrı bir hastalık olup genetik yatkınlık zemini olan bireyin erken çocukluk döneminde sigara dumanı veya enfeksiyona maruz kalması sonrası akciğer gelişiminin olumsuz etkilenip fonksiyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkar. Bu bireylerde hem genetik hem çevresel etki sonucu erişkin yaşlarda AKO'nun ortaya çıktığı düşünülmektedir (48).

KOAH hastalarında alerjen duyarlılığı gelişmesi, bronş hiperreaktivitesi ve eozinofilik Th2 aracılı hava yolu inflamasyonu gelişmesi durumunda AKO aklımıza gelmelidir (49).

Astımlı hastaların hava yolunda Th2 lenfositlerin çoğunlukta olduğu eozinofilik hava yolu inflamasyonu hakimdir. Bu hastalar hava kirliliği, sigara dumanı gibi çevresel etkenlere maruz kaldıklarında artan oksidatif stresi ortadan kaldırmak için nötrofiller aktive olur ve inflamasyon Th1 yönüne kayar. Sonrasında da Th1 lenfositlerden ve nötrofillerden üretilen proteolitik enzimler ve çeşitli sitokinler sonucu kalıcı hava akımı kısıtlılığı oluşur. Bu hastalar AKO tanısı ile karşımıza çıkar (48).

2.3.4. Klinik Bulgular

Klinik pratikte KOAH'lı hastada reverzibl hava yolu obstrüksiyonu saptandığında veya astımlı hastada persistan hava yolu obstrüksiyonu varsa AKO

akla gelmelidir. AKO hastaları KOAH hastalarına göre daha genç, ancak astım hastalarına göre daha yaşlıdırlar. Solunum semptomlarından egzersiz dispnesi kalıcıdır, ama zaman içinde değişken olabilir. SFT'de hava yolu obstruksiyonu reverzibl olmasına rağmen persistan hava akımı kısıtlaması mevcuttur. Klinik semptomlar tedaviyle kısmen veya önemli ölçüde azalır ancak hastalık genel olarak ilerler ve tedavi ihtiyacı da artar. Akciğer grafisi KOAH'la benzer özelliklerdedir. Ataklar KOAH'dan daha sık olabilir ama tedaviye yanıt daha iyidir (1,5). Bu hasta grubunda atopi, serum total IgE yüksekliği ve alerjik problemler (saman nezlesi, alerjik rinit, deri prick testi pozitifliği vs.) beraberlik gösterebilir (50).

AKO tanılı hastalar sadece astım veya sadece KOAH tanılı hastalarla karşılaştırıldığında daha semptomatik ve solunum fonksiyon parametreleri daha düşüktür (51). Latin Amerika'da yapılan PLATINO çalışmasında, sadece KOAH olan hastalar AKO tanılı hastalarla karşılaştırılmıştır. AKO tanılı hastaların solunum semptomlarının daha fazla olduğu, akciğer fonksiyonlarının daha düşük olduğu, alevlenme risklerinin yaklaşık iki kat fazla ve hastaneye yatış oranlarının da dört kat daha fazla olduğu saptanmıştır (52). İspanya genelinde 11 bölgede yürütülen çok merkezli, kesitsel, nüfus temelli EPI-SCAN çalışmasında 40-80 yaşları arası 3802 kişinin spirometrik ölçümleri sonrası 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. AKO tanılı hastalarda, KOAH tanılılara göre, dispne ve wheezing gibi semptomların daha sık ve atakların daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca AKO tanılı hastalarda kadın cinsiyetin daha fazla, sigara öyküsünün daha az, komorbid hastalığın daha fazla ve BMI'nin daha yüksek olduğu görülmüştür (53). ECLIPSE çalışmasında AKO grubunda semptom şiddetini gösteren Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) toplam skoru KOAH grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (54). Uzak doğuda yapılan bir çalışmada ise AKO hasta grubunun KOAH hasta grubuna göre daha fazla acil servis başvurusu, hastane yatışı ve yoğun bakım ihtiyacı olduğu, bu nedenle de daha yüksek maliyeti olduğu tespit edilmiştir (55).

Sonuç olarak, AKO hastalarının KOAH hastalarına göre daha genç yaşta olduğunu, daha semptomatik olduklarını, komorbiditelerin daha çok olduğunu, hastane acil servis başvurularının, hospitalizasyon sıklıklarının ve iş gücü kaybının daha fazla olduğunu ve sağlık hizmetlerine daha çok gereksinim duyduklarını söyleyebiliriz. Yapılan çalışmalara göre astım, KOAH ve AKO arasında yaşam kalitesi, morbidite, mortalite ve maliyeti en fazla etkileyen hastalık da AKO'dur (52,56–58).

2.3.5. AKO'da Tedavi

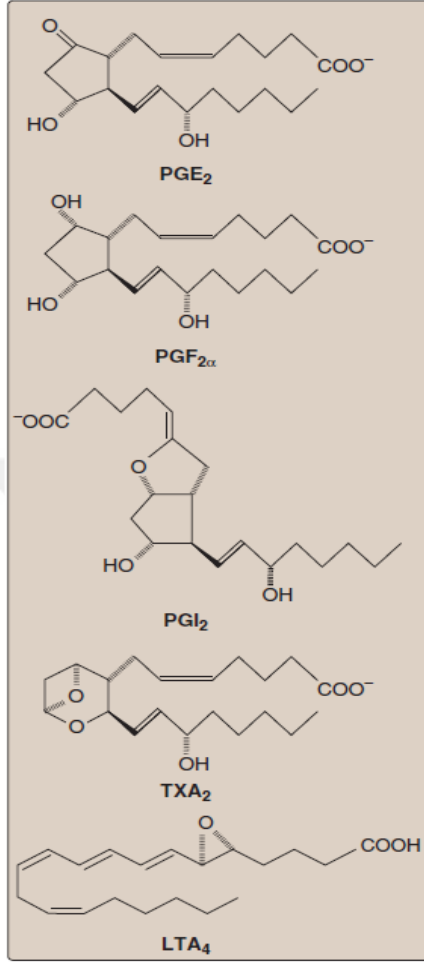
AKO hastaları acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniklerine sık gelen hasta gruplarındandır. Bu hastaların erken tespiti ve uygun tedavisi çok önemlidir. Ayrıca, AKO'lu hastaların KOAH ve astımı içeren klinik çalışmalar dahil edilmemesi nedeni ile elimizde sağlam klinik kanıtlar olmadığı için uygun tedavi stratejisini belirlemek de oldukça zordur (1,5). AKO'nun heterojen yapısı ve tanımı üzerinde kesin karar verilmiş bir fikir birliği olmaması nedeni ile tedavi yaklaşımının temelini altta yatan astım ve KOAH'ın tedavisi oluşturur.

AKO'nun tedavisi 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 kaybı ve ilaç yan etkilerinden oluşan riskleri azaltmaktır. GINA ve GOLD rehberlerinde önerilen basamaklı tedavi yaklaşımı Tablo 5'de gösterilmektedir (1,5).

Tablo 5: GINA ve GOLD komitelerinin AKO için basamaklı tedavi yaklaşımı (1,5).

Tanı	≥ 3 Astım özelliği varsa	Bazı astım özellikleri varsa	Her iki hastalıktan ≥3 ve benzer sayıda özellikler varsa	Bazı KOAH özellikleri varsa	≥ 3 KOAH özelliği varsa
Tanında kesinlik	Astım	Olası Astım	AKO	Olası AKO	KOAH
Tedavi	İKS + LABA (Tek başına LABA önerilmez) LTRA Tiotropium Omalizumab Teofilin	İKS + LABA (Tek başına LABA önerilmez)	İKS + LABA ve/veya LAMA	LABA ve/veya LAMA ± İKS (Tek başına İKS önerilmez)	LABA ve/veya LAMA ± İKS (Tek başına İKS önerilmez) Roflumilast Teofilin
<ul style="list-style-type: none">▪ Düzenli beslenme,▪ Yeterli fiziksel aktivite,▪ Pulmoner Rehabilitasyon,▪ Aşılar,▪ Sigaranın bırakılması,▪ İç ve dış ortam hava kirliliğinden uzaklaşma,▪ Mesleki maruziyetin azaltılması,▪ Obezitenin önlenmesi,▪ Komorbiditelerin tedavisi,▪ Düzenli poliklinik kontrolü.		<ul style="list-style-type: none">▪ Düzenli beslenme,▪ Yeterli fiziksel aktivite,▪ Pulmoner Rehabilitasyon,▪ Aşılar,▪ Sigaranın bırakılması,▪ İç ve dış ortam hava kirliliğinden uzaklaşma,▪ Mesleki maruziyetin azaltılması,▪ Obezitenin önlenmesi,▪ Komorbiditelerin tedavisi,▪ Düzenli poliklinik kontrolü.			
SFT: Solunum fonksiyon testi, BD: Bronkodilatör, İKS: İnhal kortikosteroid, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, SABA: Kısa etkili beta-2 agonist, İKS: İnhal kortikosteroid, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti					

2.4. Prostaglandinler



Şekil 3. Prostaglandin yapılarına örnekler. Prostaglandinler şu şekilde adlandırılır: PG ve moleküldeki fonksiyonel grupların tipini ve düzenini belirten üçüncü bir harf (örneğin, A, D, E, F). Alt simge numarası, moleküldeki çift bağ sayısını gösterir. PGI₂, prostasiklin olarak bilinir (64).

Prostaglandinler (PG'ler), araşidonik asit metabolik yolağında siklooksijenaz (COX) enzimlerinin etkisiyle üretilen plazma ve nükleer membranlardan türetilen lipidlerdir. PG'ler, Goldblatt ve von Euler liderliğindeki bağımsız laboratuvarlarda 1930'ların ortalarında keşfedildi ve ilk çalışmalar, bunların kan basıncı ve düz kas daralması üzerindeki etkilerine odaklandı. PG'lerin alerjik hastalıkta önemli bir rolü olduğunu öne süren ilk yayınlardan biri 1969'da Piper ve Vane tarafından yayınlanmıştır. Bu araştırmacılar, kobay akciğerlerinin anafilaksisi sırasında Prostaglandin E₂ (PGE₂) ve Prostaglandin F₂-alfa (PGF_{2α}) 'nin salındığını ve bunların üretiminin düşük doz aspirin ve indometasin ile bloke edilebileceğini bulmuşlardır. Bu keşfin ardından, sayısız hem pro- hem de anti-alerjik etki PG'lere atfedilmiştir. İlk çalışmalar, PG'lerin saniyeden birkaç dakikaya kadar kısa biyolojik yarı ömürleri nedeniyle engellenmiştir. Ancak, PG'lerin alerjik inflamasyonu nasıl düzenlediğine dair keşifler son 15 yılda hızlanmıştır (61,62)

PG'ler, çeşitli organlardaki hücre fonksiyonlarını etkileyen, çok çeşitli ve kuvvetli biyolojik aktiviteleri olan siklik yağ asidi türevleridir. PG'lerin ana bileşiği, bir siklopentan halkasına bağlı 20 C zincirli prostanoik asittir. İlk defa 1930'lu yıllarda prostat bezinde bulduklarından prostaglandinler denilmiştir.

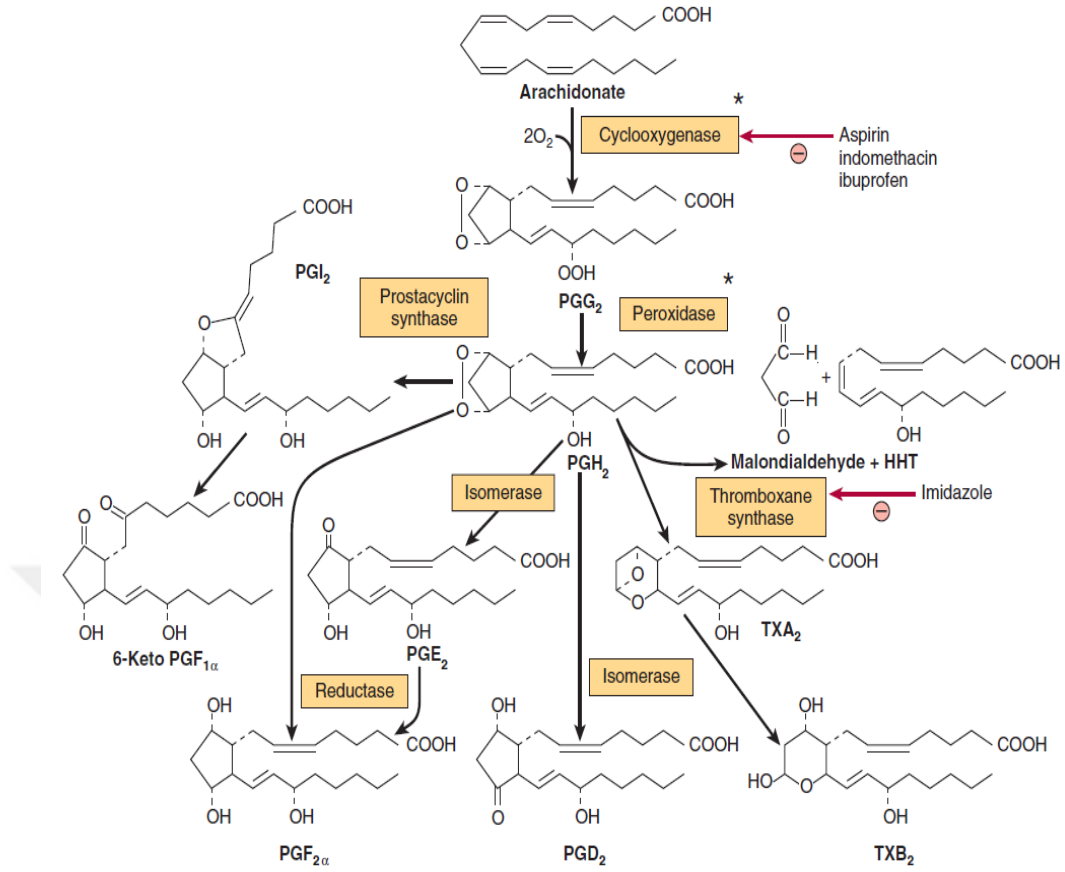
1970'lerden sonra tromboksanlar (TX'lar) ve lökotrienler (LT'ler) bulunmuştur (63).

PG'ler, TX'lar ve LT'ler yirmi karbonlu ω-3 ve ω-6 doymamış yağ asitlerinden gelen kökenlerini yansıtabilecek biçimde kolektif olarak eikozanoidler (eikozan=20) olarak bilinirler (Şekil 1). Eikozanoidler çok sayıda fizyolojik (inflamatuvar yanıt) ve patolojik

(hipersensitivite) yanıtı ortaya çıkaran oldukça etkili bileşiklerdir. Bunlar gastrik bütünlüğü ve renal fonksiyonları korur, düz kas kasılmalarının (bağırsak ve uterus ana bölgelerdir) ve kan damar çapını düzenler ve trombosit homeostazının devamını sağlar. Her ne kadar etkileri bakımından hormonlarla kıyaslansalar da, eikozanoidler spesifik salgı bezlerinden ziyade hemen tüm dokularda düşük miktarlarda sentezlenmeleriyle endokrin hormonlardan ayrılırlar. Ayrıca, insülin gibi hormonlarda olduğu gibi, kanda uzak bölgelere taşındıktan sonra değil, lokal olarak hareket ederler. Eikozanoidler depolanmazlar, yarı ömürleri çok kısadır ve sentez bölgelerinde hızla inaktif ürünlere metabolize edilirler. Bunların biyolojik etkilerine çeşitli organ sistemlerinde farklı olan, plazma membran G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler) aracılık eder ve tipik olarak siklik adenosin monofosfat üretiminde değişiklik gerçekleşir (64).

2.4.1. Fosfolipaz A2 ile PG'lerin oluşturulması

Araşidonik asit, tüm PG'lerin ve LT'lerin sentezinin öncüsüdür. Membran fosfolipidlerinin sn-2 pozisyonunda yağ asitlerini hidrolize ederek arşidonik asit dahil serbest yağ asitlerinin oluşumuna neden olan birkaç fosfolipaz A2 enzimi vardır. Bu nedenle PLA2 enzimleri, membran fosfolipitlerinden arşidonik asit üretimi için kritiktir (61,62).

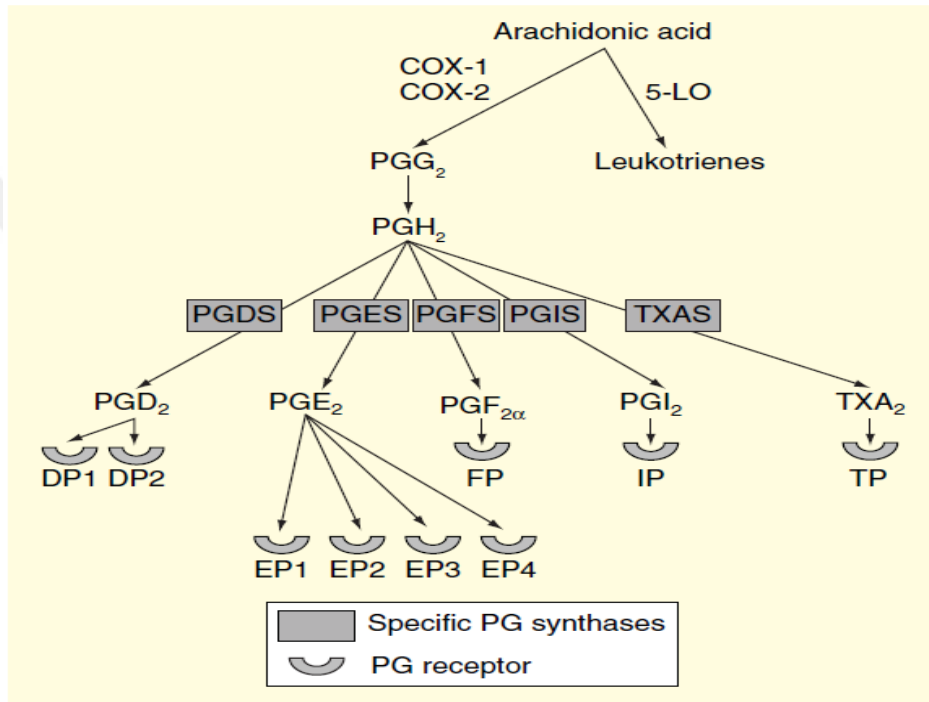


Şekil 4. Araşidonik asidin 2. serideki prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüştürülmesi (HHT, hidroksiheptadekatrienoat; PG, prostaglandin; PGI, prostasiklin; TX, tromboksan.) (*Bu yıldızlı aktivitelerin her ikisi de siklooksijenaz enzimine [prostaglandin H sentazı] atfedilir. dönüşümler, seri 1 ve 3'ün prostaglandinlerinde ve tromboksanlarında meydana gelir) (65).

2.4.2. Siklooksijenaz (COX) Yolu

Araşidonik asit, hem COX hem de lipoksijenaz (LO) yolları tarafından oksidatif olarak metabolize edilebilir, ancak COX yolu bu incelemenin ana odağıdır. PG'ler COX yolundan türetilir (11).

COX iki reaksiyonu katalize eder; ilk COX reaksiyonu, Prostaglandin G2 (PGG₂) üretmek için araşidonik aside iki oksijen molekülünün eklenmesiyle sonuçlanır ve ardından PGG₂'yi Prostaglandin H2 (PGH₂)'ye indirgeyen bir endoperoksidaz reaksiyonu gerçekleşir. PGH₂, prostanoidler Prostaglandin D2 (PGD₂), PGE₂, PGF_{2a}, Prostasiklin (PGI₂) ve tromboksan A2 (TXA₂) için öncüdür. Prostanoidlerin her biri, dokuya özgü enzimler ve izomerazlar tarafından üretilir (Şekil 2) (66).



Şekil 5. Prostanoid sentez yolu ve prostanoidlerin sinyal verdiği reseptörler (61).

İnsanlarda, COX-1 ve COX-2, fonksiyonel COX enzimlerini içerirken, COX-1 tarafından kodlanan COX-3'ün henüz bilinen işlevi yoktur. İki homolog COX enzimi, enflamatuar reaksiyonlarda farklı genetik konumlara ve rollere sahiptir (11).

COX-1 ve COX-2, ayrı genlerin ürünleridir ve farklı zamansal ve dokuya özgü ekspresyonlarına dayanarak farklı biyolojik fonksiyonlara sahiptir. İnsan COX-1 geni, kromozom 9'da bulunur ve çoğu dokuda yapısal olarak eksprese edilir. COX-1 spesifik durumlarda indüklenebilir ve homeostatik prostanoid sentezine katıldığı düşünülmektedir. Buna karşılık, COX-2 ekspresyonu genellikle indüklenir ve indüksiyon geçicidir. İnsan COX-2 geni, kromozom 1 üzerinde bulunur. COX-2 ekspresyonu, sitokinler interlökin (IL)-1, IL-2 ve tümör nekroz faktör (TNF) ve ayrıca

Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen lipopolisakkarit tarafından indüklenir. COX-2 öncelikle indüklenebilir bir enzim olarak kabul edilirken, aynı zamanda insan akciğer epitel hücre kültürlerinde, böbrek korteksinde, pankreas adacık hücrelerinde ve insan mide karsinomunda yapısal olarak eksprese edilir. NSAİ'lerin COX-2 aktivitesini inhibe etmesi başlıca terapötik etkileridir, COX-1'in inhibisyonu ise bazı istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Bununla birlikte, COX-2'nin inhibisyonunun zararlı olabileceği durumlar vardır. Örneğin, muhtemelen COX-1 ürünü TXA2 etkilenmezken COX-2'yi spesifik olarak inhibe eden ilaçlardan kaynaklanan PGI2 inhibisyonunun bir sonucu olarak kardiyovasküler hastalıklarda bir artış vardı (67).

2.4.2.1. Alerjik enflamasyonda COX yoluna ilişkin insan çalışmaları

Bazı araştırmacılar, bu enzimin alerjik hastalıklardaki rolünü ayırt etmeye yardımcı olmak için hava yolundaki COX-2 ekspresyonunu incelediler; bununla birlikte, sonuçlar çelişkili olmuştur. Örneğin, bir çalışma astımlı deneklerde bronşiyal epitelial COX-2 immün boyanmada sağlıklı kontrollere kıyasla dört kat artış olduğunu bildirmiştir; buna karşılık, bir diğeri astımlılarda, kronik bronşitlerde veya akciğer hastalığı olmayan kontrollerde immün boyanma seviyesinde bir fark olmadığını bildirmiştir. Kortikosteroidler, COX-2 mRNA ekspresyonunu ve immünoaktif proteini azaltabilir, çünkü bunların her ikisi de astımlı olmayan kontrollere kıyasla kortikosteroidlerle tedavi edilmeyen astımlıların hava yolu epitelinde artmıştır. Muhtemelen bu kavramı destekleyen kortikosteroidle tedavi edilen astımlılar, tedavi edilmeyen astımlılara kıyasla COX-2 ekspresyonunu azaltmıştır. Alerjik yanıtta yer alan sitokinler ile COX-2 ekspresyonu arasındaki ilişki karmaşıktır. IL-4 ve IL-13, JAK1 ve STAT6 sinyali yoluyla hem COX-2 hem de mikrozomal PGE sentazı (mPGES) azaltarak bronşiyal epitel hücrelerinde PGE2 üretimini inhibe etti (68). Bu nedenle, astımı olan kişilerde, artan TNF ekspresyonu COX-2'yi indükleyebilirken, IL-4 ve IL-13, COX-2 ekspresyonunu azaltabilir. Bu nedenle kortikosteroidler, dolaylı olarak IL-4 ve IL-13'ü azaltarak COX-2 ekspresyonunu modüle edebilirken, astımlı hava yolundaki TNF, COX-2'yi indükleyebilir. Bu kavram, hava yolu epitel hücre kültürlerinde COX-2 immünoaktivitesinin kortikosteroid tedavisi ile azaldığı in vitro verilerle desteklenmektedir. Kortikosteroidler, hava yolu epitel hücrelerinde bazal ve bradikinin ile indüklenen PGE2 seviyelerini düşürmüştür, bu da COX-2'nin hava yolu epitelinde PGE2'nin birincil üreticisi olduğunu düşündürmektedir. Bu incelemede daha sonra tartışılacağı gibi PGE2, EP2 reseptörü aracılığıyla sinyal verdiğinde güçlü

antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Kortikosteroidler tarafından COX-2'nin aşağı (down) regülasyonu, PGE2 üretimini azaltabilir, dolayısıyla belki de PGE2'nin inflamasyon üzerindeki frenini ortadan kaldırabilir. Bu, kortikosteroidlerin belirli hasta popülasyonlarında inflamasyonu azaltmada başarısız olduğu ve kortikosteroid dirençli astıma yol açabileceği olası bir mekanizmadır. Kortikosteroidlerin nazal polip dokusunda COX-1 ve COX-2 ekspresyonu üzerindeki in vivo etkisi konusunda tartışma vardır. Yapılan bir çalışmada; prednizonun, 2 haftalık tedaviden sonra polip dokusunda COX-2 mRNA ekspresyonunu arttırdığı, ancak COX-1 mRNA ekspresyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, topikal glukokortikoidler, COX-1 eksprese eden nazal polip hücrelerinin sayısını önemli ölçüde azalttığı, ancak nazal poliplerde COX-2 eksprese eden hücreler üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir (61,62).

Hava yolundaki yapısal hücrelere ek olarak, COX-1 ve COX-2 mRNA, insan T lenfositlerinin dinlenmesi sırasında mevcuttur. T hücre aktivasyonu, T hücrelerinde COX-1 ekspresyonunu değiştirmede, ancak T hücre stimülasyonu, COX-2 proteini ve COX aktivitesi artışı ile COX-2 mRNA seviyelerini arttırdığı bulunmuştur. Makrofajlar, endotel hücreleri, hava yolu epitel hücreleri, hava yolu düz kas hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller ve hava yolu fibroblastları, indüklenebilir COX-2 ekspresyonu potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, COX ekspresyonu hem yerleşik hava yolu hücrelerinde hem de adaptif immün hücrelerde mevcuttur (61,62).

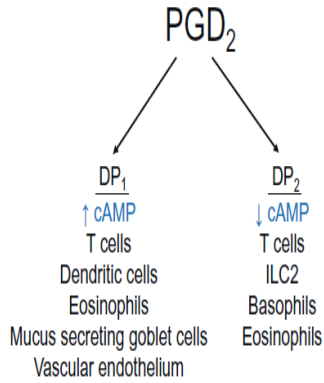
Alerjik enflamasyon sonucu COX ürünleri artar. Alerjik astımlıların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısındaki prostanooidlerde sağlıklı astımlı olmayan kontrollere kıyasla önemli bir artış vardır. Ek olarak, hava yollarının alerjik antijen tehditi prostanooid üretimini daha da artırır. Alerjik riniti olan astımlı olmayanlara kıyasla astımlılarda BAL sıvısı PGD2 ve PGF2 α düzeylerinde 12 ila 22 kat artış varmış ve alerjik astımlılarda bu aynı metabolitlerde 10 kat artış varmış. Alerjenin bronkoskopi yoluyla akciğerin bir bölümüne aşılması süreci olan segmental alerjen yüklemesi alerjik astımlılarda PGD2, tromboksan B2 ve bir PGI2 metaboliti olan 6-keto-PGF1 α düzeylerinde 17 ila 208 kat artışla sonuçlanmış. Bu denekler segmental alerjen yüklemesinden önce prednizon ile 3 gün tedavi edildiğinde, BAL sıvısı prostanooid konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmamış, bu da önceki paragrafta tartışılan prednizon ile tedavi edilen nazal polipli hastalardaki bulguları destekleyecek şekilde kortikosteroidlerin alerjik bir inflamatuvar uyarandan kaynaklanan COX yolunun aktivasyonunu azaltmadığını düşündürmüştür (61,62).

COX ürünlerinin alerjen kaynaklı hava yolu iltihabı ve fizyolojik değişiklikler üzerindeki etkisini belirlemek için hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe eden indometasin gibi ilaçlarla COX yolunu bloke eden araştırmalar yapılmış. İndometasin, alerjik astımı veya astımı olmayan alerjik riniti olan deneklerde alerjen yüklemesinden önce akciğer fonksiyonunu değiştirmemiş. Bununla birlikte, indometazin tedavisi inhale alerjen yüklemesine yanıt olarak alerjik riniti olup astımı olmayan kişilerde 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacmi (FEV1) ve spesifik hava yolu iletkenliğini azaltmış. Alerjen yüklemesinden önce indometasin uygulaması, alerjik astımlı deneklerde plaseboya kıyasla spesifik hava yolu iletkenliğinde küçük, ancak önemli bir azalmaya neden olmuş; bununla birlikte, bu spesifik olmayan COX inhibitörü, FEV1'de alerjenle indüklenen değişiklikleri değiştirmemiş. İndometasin tedavisi de ne histamine hava yolu yanıtını ne de alerjik astımlılarda alerjen yüklemesine karşı ani veya geç faz pulmoner yanıtı anlamlı olarak değiştirmemiş. Egzersize bağlı astımı olan deneklerde indometazin egzersiz sonrası bronkokonstriksiyonu değiştirmemiş, ancak egzersiz sonrası refrakterliği önlemiş. COX inhibisyonunun akciğer fonksiyonu üzerindeki görünür karmaşık etkisi, ayrı ayrı prostanoidlerin ve sinyal verdikleri reseptörlerin çeşitliliğini yansıtır. Açıktır ki, bazı prostanoidler, diğerlerinin hareketlerini etkisiz hale getirebilir veya hatta aynı prostanoid, sinyal verdiği spesifik reseptöre bağlı olarak zıt fizyolojik veya immünolojik etkilere sahip olabilir (şekil 3) (61,62).

2.4.3. Bireysel PG'lerin Üretimi ve Reseptörleri

PGH2'nin hücrelerde birikmek yerine hemen aşağı akış ürününe dönüştürüleceğine inanılmaktadır. PGF2 α dışında, PGD2, PGE2, PGI2 ve TXA2 gibi PGH2 metabolitleri spesifik sentazlar gerektirir (şekil 4). Tüm PG'ler biyolojik etkilerini hücre yüzeyi GPCR'leri - yedi transmembran yayılan reseptörleri - aktive ederek ortaya çıkarırlar. PG reseptörleri, bireysel PG'lere olan afinitelerine göre dokuz alt ailede (DP1, DP2, EP1, EP2, EP3, EP4, FP, IP ve TP) sınıflandırılır (11,66).

2.4.4. Prostaglandin D2 (PGD2)



Şekil 6. PGD2'nin DP1 ve DP2 reseptörleri (6).

PGD2 üretiminde iki grup sentaz yer alır: Hematopoietik-PGD2 sentazları (H-PGDS) ve lipokalin-PGD2 sentazları (L-PGDS). Mast hücreleri veya eozinofiller gibi diğer hematopoietik hücreler tarafından PGD2 üretiminde sadece H-PGDS sorumludur. İnsanlarda H-PGDS, akciğerlerde, yağ dokusunda, plasentada (doku düzeyinde), mast hücrelerinde, T hücrelerinde, dendritik hücrelerde (DC'lerde) ve megakaryositlerde (hücresel düzeyde) bol miktarda eksprese edilir (11).

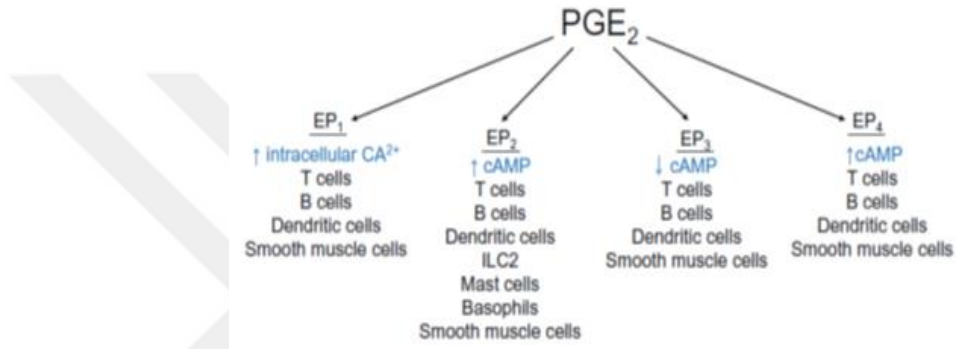
PGD2 sinyalleri iki reseptörden geçer: DP1 ve DP2 (CRTH2 olarak da bilinir). Havayollarında DP1, nazal mukus salgılayan goblet hücrelerinde, nazal seröz bezlerde, vasküler endotelyumda, DC'lerde, T hücrelerinde, bazofillerde ve eozinofillerde eksprese edilir. DP2 ekspresyonu hem T hücreleri, ILC2'ler, mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller gibi hematopoietik hücrelerde hem de epitel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi yapısal hücrelerde gözlenmiştir. DP1'in uyarılması, hedef hücre fonksiyonlarını inhibe ettiğine ve doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonlarını, örneğin enflamatuar araçların oluşumunu baskıladığına inanılan hücre içi siklik adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP) seviyesini artırır (11).

Tersine, DP2 üzerinden PGD2 sinyalleşmesi cAMP seviyesini düşürür (Şekil 5). Bu fonksiyonlara ek olarak PGD2, düşük konsantrasyonlarda bile tromboksan reseptörünü (TP) aktive edebilir (11).

2.4.4.1. Prostaglandin E2 (PGE2)

PGE2 sentezi, üç farklı PGH2 metabolize edici enzimi içerir: mikrozomal PGE sentaz (mPGES) -1 ve -2 ve sitozolik PGE sentaz (cPGES). mPGES-1, indüklenebilir bir ekspresyon ile glutatyon bağımlıdır ve tercihen COX-2 tarafından üretilen PGH2'yi katalize eder. Buna karşılık, mPGES-2, COX-1 veya COX-2'den türetilen PGE2'yi kullanır ve insan embriyonik böbrek hücreleri (HEK293), insan kolon adenokarsinom hücreleri (HCA-7) ve insan akciğer epitel hücreleri (BEAS-2B) dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde yapısal ekspresyon gösterir. cPGES ayrıca yapısal olarak eksprese

edilir ve COX-2 yerine COX-1 kullanarak PGE₂ üretir. EP reseptörleri 1-4 olarak adlandırılan dört farklı reseptör, PGE₂ tarafından aktive edilir ve akciğerler de dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlarla ilişkili çeşitli organlarda bulunur. EP1 reseptörünün uyarılması, inositol trifosfat (IP₃) ve diaçilgliserolde artışa ve ardından hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında artışa neden olur. EP2 ve EP4 reseptörleri yoluyla sinyalleşmenin hücre içi cAMP seviyesini artırdığı bilinirken, EP3 aktivasyonu hücrelerde cAMP sentezinin azalmasına neden olur (Şekil 7) (11,66).



Şekil 7. PGE₂, EP₁, EP₂, EP₃ ve EP₄ olarak adlandırılan dört GCPR aracılığıyla sinyal verir (6).

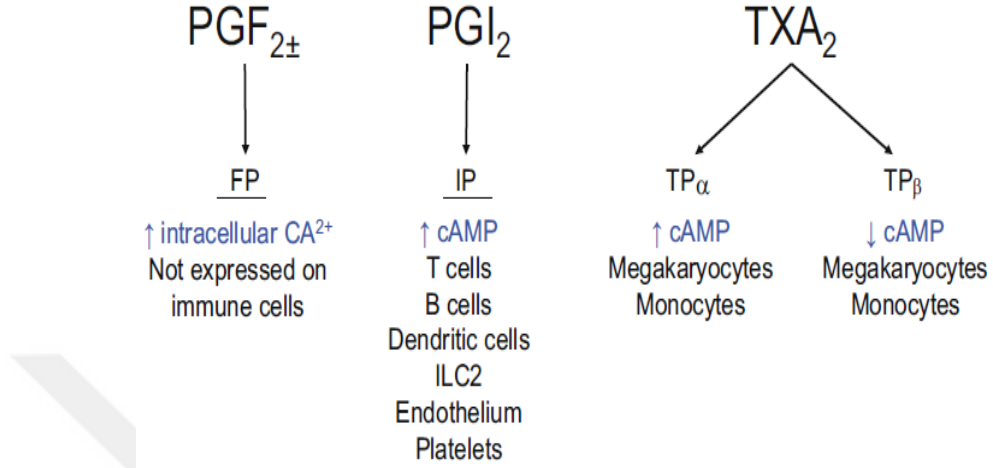
2.4.4.2. Prostaglandin F₂α (PGF₂α)

PGF₂α oluşumu, sırasıyla NADPH ve PGD₂ kullanılarak iki yolla PGF sentaz (PGFS) tarafından katalize edilir. PGFS, akciğer ve periferik kan lenfositlerinde tanımlanmış olup, bunların hava yolu alerjik reaksiyonlarını indüklemedeki rolünü düşündürmektedir. FP olarak adlandırılan tek bir reseptör, PGF₂α sinyalleşmesine aracılık eder. FP, PGF₂'ye yüksek afiniteye sahiptir ve uyarılması hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında artışa neden olur (Şekil 8) (10,11).

2.4.4.3. Prostasiklin (PGI₂)

PGI₂, akciğerlerde, düz kasta, kalpte, böbreklerde ve yumurtalıklarda yüksek oranda eksprese edilen PGI sentaz tarafından PGH₂'den üretilir. PGI₂, adenilat siklazı aktive eder ve timus, akciğerler, kalp, dalak ve nöronlarda güçlü bir şekilde

eksprese edilen IP olarak bilinen reseptörünü uyararak hücre içi cAMP seviyelerini artırır (Şekil 8) (11,69).



Şekil 8. PGF_{2α}, hücre içi kalsiyumu artırmak için FP aracılığıyla sinyal verir. IP üzerinden PGI₂ sinyali cAMP'yi artırır. TP_α aracılığıyla TXA₂ sinyali vermek cAMP'yi artırırken TP_β yoluyla sinyal vermek cAMP'yi azaltır (6).

2.4.4.4. Tromboksan A₂ (TXA₂)

TXA₂, araşidonik asit metabolitlerinin çoğunu oluşturur, ancak doğası gereği kararsızdır ve 30 saniyelik kısa bir yarılanma ömrü vardır. TXA₂, bir enzim olmadan tromboksan B₂'ye (TXB₂) hidrolize edilir. PGH₂'den TXA₂ oluşumunu katalize eden sentaz, akciğerlerde, böbreklerde, karaciğerde, monositlerde ve megakaryositlerde güçlü ekspresyon gösteren tromboksan sentaz olarak adlandırılır. TXA₂, ağırlıklı olarak trombositler, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve akciğer parankim hücreleri gibi hücreler tarafından üretilir. TXA₂, TP_α ve TP_β olmak üzere iki izoformu olan reseptörü TP aracılığıyla sinyal verir. Bu izoformların her ikisi de fosfolipaz C aktivasyonuna, kalsiyum salınımına ve protein kinaz C aktivasyonuna yol açsa da, bir Gq proteinine bağlandıklarında karşit fonksiyonlara sahiptirler: TP_β onları inhibe ederken, TP_α adenilat siklazı aktive eder (Şekil 8); artan cAMP seviyeleri ve cAMP'ye bağlı hücre içi sinyal yollarının indüksiyonu gelir (11,70).

2.5. Alerjik Reaksiyonlarda Yer Alan Hücre Tiplerinde Prostaglandinlerin Rolü

Alerjik solunum reaksiyonları, çeşitli hücreler ve sitokinler arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkar (71). Bir alerjen solunum mukozasına ulaştığında, epitel hücreleri ve ILC2 sitokin salgılamak, DC'ler, saf T hücrelerinin Th2 farklılaşması ve B hücrelerinden IgE üretimi ile sonuçlanan alerjenler sunarlar (72,73). Hücreler arası reaksiyonların neden olduğu eozinofilik inflamasyon, epitelial mukus aşırı salgılanmasına, bronkokonstriksiyona ve hava yolu yeniden şekillenmesine yol açar. PG'ler bu reaksiyonun tüm aşamalarını etkiler (70).

2.5.1. Epitel hücreleri

İnsan nazal poliplerinde, normal nazal mukozada olduğundan daha güçlü H-PGDS ve PGD2 ekspresyonu gözlenmiştir. Ayrıca hava yolu epitel hücrelerindeki PGD2, DP1 reseptörü aracılığıyla artırılmış MUC5B ekspresyonunu ve müsin hipersekresyonunu indüklemiştir (75). Primer bronşiyal epitel hücrelerini kullanan yeni bir çalışma, PGD2'nin, epitel hücre göçünü ve DP2 seçici antagonisti tarafından zayıflatılan goblet hücresi hiperplazisini desteklediğini bildirilmiştir (76).

IL-13 ile tedavi edilen insan bronşiyal epitel hücreleri, EP4 reseptörü yoluyla PGE2 stimülasyonundan sonra mucin gen MUC5AC ekspresyonunun artmasıyla birlikte hava yolu müsin üretiminin arttığını göstermiştir. Dahası, aspirin duyarlılığı olan hastaların nazal poliplerinden türetilen epitel hücreleri, bu hastalarda kronik inflamasyon mekanizmasını düşündüren spontan PGE2 üretimini anormal şekilde azaltan düzensiz araşidonik asit metabolizması göstermiştir (77). Epitel hücrelerinden türetilen PGE2 ayrıca DC'ler ve düz kas hücreleri gibi hücreleri de etkilemiştir. EP4 reseptörünün hava yolu epitel hücrelerinden salınan PGE2 tarafından aktivasyonu DC aktivasyonunu sınırlar ve DC'lerin proinflamatuvar özelliklerini azaltır. Ek olarak, bradikinin stimülasyonuna yanıt olarak üretilen epitelden türetilen PGE2, hava yolu düz kas kasılmasını azaltır (11,78).

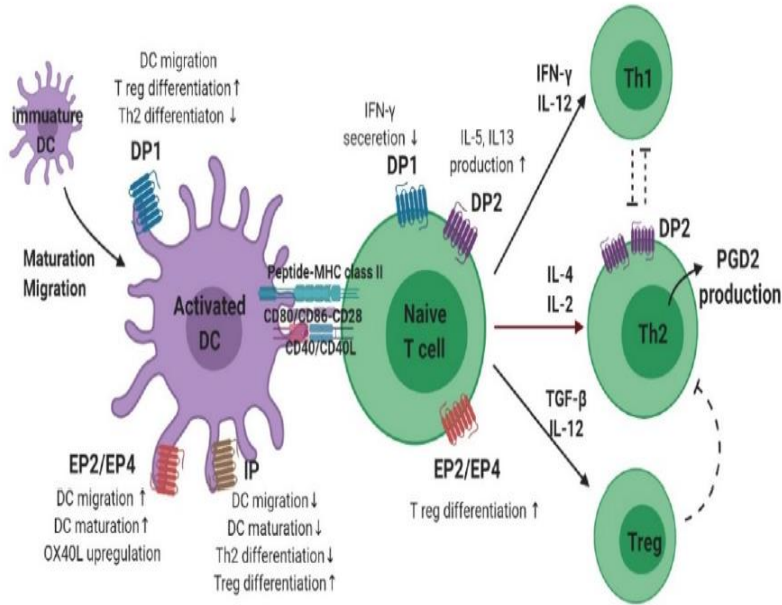
2.5.2. Dendritik hücreler (DC'ler)

DC'lerin olgunlaşması ve göçü PG'lerden etkilenir (Şekil 9). PGE2 varlığında CCL7 ligandları, cAMP'ye bağlı PKA ve rho kinaz dahil olmak üzere sinyal yollarının

aktivasyonu yoluyla DC göçünü tetikler. İlginç bir şekilde, PGE2'nin mevcudiyetinin, DC olgunlaşmasının sona ermesinde değil, sadece başlangıcında etkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, DC göçünün PGE2 tarafından modülasyonunun EP2, EP4 veya her ikisinin uyarılması şeklinde bir sinyal gerektirdiği bildirilmiştir. Buna karşılık, PGD2 ve PGI2, DC olgunlaşmasını ve göçünü azaltır (11).

Başka bir çalışma, DC'lerde DP1 aktivasyonunun FOXP3(+), CD4(+) ve düzenleyici T (Treg) hücrelerini indüklediğini, ancak DC'lerde DP1 tükenmesinin hava yollarında Th2 yanıtını artırdığını göstermiştir. Bir murin astım modelinde, stabil bir PGI2 analogunun, iloprostun inhalasyonu, akciğer DC'lerinin olgunlaşmasını ve göçünü azaltarak, mediastinal lenf düğümlerinde alerjene özgü Th2 yanıtını azaltmıştır. Ek olarak, DC'lerin iloprost tedavisi, saf T hücrelerinin efektör Th2 hücrelerine farklılaşmasını azaltmıştır (79).

PGE2 ayrıca DC-T hücre etkileşimlerinde ve T hücre farklılaşmasında önemli bir role sahiptir (Şekil 9). Th1/Th2 dengesi için, DC'lerden PGE2 ve IL-12 arasındaki oran önemlidir, bu da PGE2'nin IL-12 üretimini inhibe ederek Th2-çarpık tepkileri indüklediğini düşündürmektedir. IL-12'nin PGE2 tarafından azaltılması ayrıca T hücrelerinden ve doğal öldürücü hücrelerden interferon (IFN) - γ salınımını da inhibe eder (Şekil 9) (11,80).



Şekil 9. Dendritik hücre (DC)-T hücre etkileşiminde ve farklılaşmasında prostaglandinler ve reseptörlerinin rolü (11).

2.5.3. T Hücreleri

PGD2 üretiminin tercihen antijenle uyarılan insan Th2 hücrelerinde meydana geldiği, ancak Th1 hücrelerinde olmadığı bulunmuştur (Şekil 8). PGD2, DP1'i aktive ederek IFN- γ sekresyonunu inhibe eder ve DP2 (CRTH2) aktivasyonu yoluyla Th2 sitokin ekspresyonunu uyarır. Daha yeni bir çalışma, CRTH2 reseptörünü eksprese eden "IL-5 (+) efektör T hücre popülasyonu"nun proinflamatuvar Th2 hücre popülasyonu olduğunu ve alerjik inflamasyonu indüklediğini göstermiştir. Dahası, CRTH2 reseptörü aracılığıyla mast hücrelerinden türetilen PGD2 tip-2 CD8 (+) T hücrelerini aktive ederek şiddetli eozinofilik astımda migrasyonu ve sitokin (IL-5 ve IL-13) üretimini indüklemiştir. Bu bulguları destekleyen çalışmalar, şiddetli astımı olan hastaların periferik kanından, daha büyük bir CRTH2 (+) T hücresi popülasyonunun tanımlandığını ve alerjen spesifik Th2 hücrelerinin, CRTH2'nin stabil ko-ekspresyonu ile tanımlanabileceğini göstermiştir (11,81).

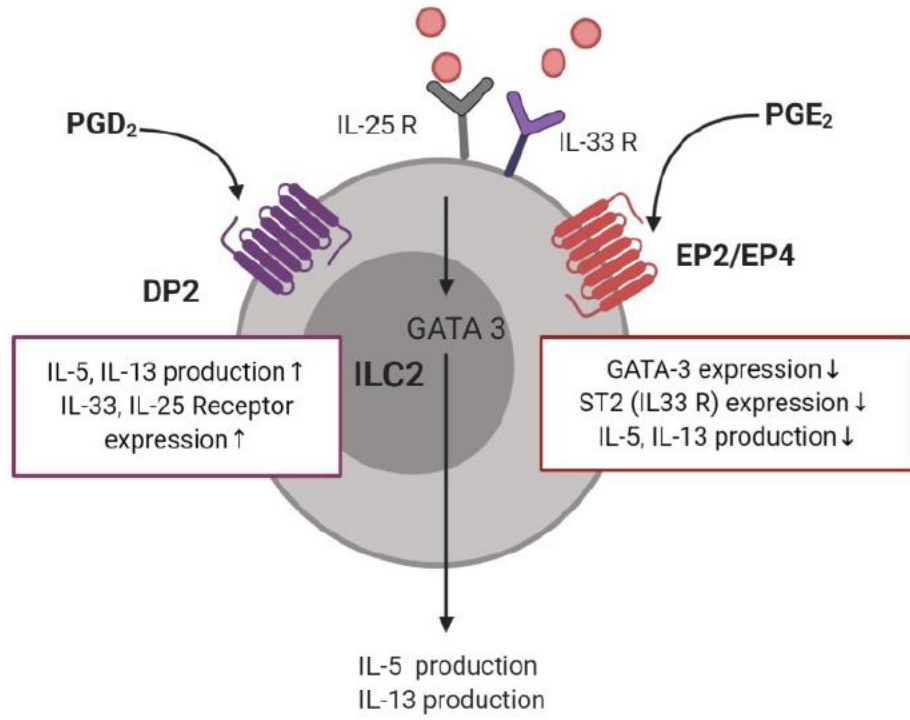
PGE2'nin, Th2 hücreleri tarafından IL-4 salımını artırmadan Th1 hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini zayıflatarak Th2 cevabını indüklediği öne sürülmüştür. Bir in vitro çalışmada, CD4(+) T hücrelerinin PGE2 uyarımı, sadece IFN- γ ve TNF- α gibi Th1 sitokinlerini değil, aynı zamanda IL-4'ü de aşağı (down) regüle etmiştir. Yine de, Th1 sitokin üretiminin çok daha güçlü inhibisyonu nedeniyle, farklılaşma Th2'ye doğru yöneldiği saptanmıştır (11).

2.5.4. B Hücreleri

B hücrelerinde PG'lerin rolü üzerine yapılan çoğu çalışma, PGE2'nin B hücrelerinin gelişimi ve IgE üretimi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bununla birlikte, PGE2'nin IgE üretimi üzerindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. EP2 eksikliği olan farelerden alınan B hücreleri, bir OVA yüklemesinden sonra bozulmuş IgE üretimi ve hava yolu inflamasyonu gösterdiği ve PGE2 EP2 sinyalinin alerjik inflamasyonda IgE üretimini arttırdığı düşünülmüştür. Bunun tersine, PGE2'nin B hücrelerinde MHC-II ekspresyonunu azalttığı ve EP2 veya EP4'ün aracılık ettiği IgE üretimini baskıladığı gösterilmiştir (11,80).

2.5.5. Tip 2 Doğuştan Lenfoid Hücreler (ILC2)

Alerjik hastalıkta ILC2 hücre fonksiyonu ile PG'ler arasındaki ilişki ilk olarak mast hücrelerinden salınan PGD2'nin DP1 veya DP2 reseptörleri aracılığıyla ILC2 hücreleri tarafından IL-13 üretimini indüklediğini gösteren bir çalışmada bildirilmiştir (Şekil 10). Alerjik rinitli hastaların periferik kanından elde edilen ILC2 hücreleri, PGD2 ile stimülasyondan sonra IL-5 üretimini indüklediği saptanmıştır. Dahası, insan ILC2 hücreleri üzerindeki DP2 reseptörünün aktivasyonu, bunların göçünü, tip 2 sitokinlerin üretimini ve IL-33 ve IL-25 için reseptörlerin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. IL 33 tarafından indüklenen ILC2 birikimi, DP2 eksikliği olan bir murin modelinde gözlenmemiştir. Astımlı hastaların balgamında, IL-5- veya IL-13 pozitif ILC2'lere ek olarak DP2-pozitif ILC2 popülasyonunun, alerjen yüklemesinden sonra kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, alerjen yüklemesinden sonra ILC2'lerin sayısı BAL sıvısında yükseldiği ve kanda azaldığı saptanmıştır. BAL sıvısındaki PGD2 seviyeleri, kandaki ILC2'deki azalma ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği ve PGD2'nin ILC2 göçü için gerekli olduğu bulunmuştur. Aspirinin Alevlendirdiği Solunumsal Hastalığı (AERD) olanlarda, bir COX-1 inhibitörü ile tedavi üzerine, ILC2'nin nazal mukozaya katılımı gözlenmiş, kandaki ILC2 sayılarında buna karşılık gelen bir azalma olduğu ve artmış PGD2 üretimi ile korelasyonu saptanmıştır. Bu bulguları daha da destekleyen, PGD2 antagonisti fevipirant ile tedavi edilen insan kanından izole edilen ILC2'ler, azalmış agregasyon ve azalmış sitokin üretimi gösterilmiştir. Ayrıca, H-PGDS enzim inhibitörü KMN698 ile tedavi edilen insan ILC2 hücreleri azalmış bir IL-5 ve IL-13 salınımı göstermiştir (Şekil 10) (11, 82).



Şekil 10. Prostaglandinlerin ve reseptörlerinin tip 2 doğuştan lenfoid hücrelerdeki rolü (11).

PGE₂ için dört reseptör arasında, yalnızca EP2 ve EP4 reseptörleri, insan tonsil ILC2 hücrelerinin tek hücreli transkriptom dizilemesinde güçlü ekspresyon göstermiştir. Aynı çalışmada, PGE₂, GATA-3 ekspresyonunu inhibe ederek ve IL-5 ve IL-13 dahil Th2 sitokinlerinin salımını azaltarak ILC2 fonksiyonunu zayıflatmıştır. Başka bir çalışma, PGE₂ – EP4 – cAMP sinyalinin, GATA3 ve ST2 ekspresyonunu baskılayarak pulmoner ILC2 hücrelerinde IL-33 ile indüklenen Th2 sitokin üretimini inhibe ettiğini ortaya çıkarmıştır (83). Benzer şekilde PGI₂, *Alternaria alternata* ile intranazal olarak uyarılan bir fare modelinde kemik iliğinden IL-33 ile uyarılan ILC2 hücrelerinde IL-5 ve IL-13 ekspresyonunu inhibe etmiştir (84).

2.5.6. Eozinofiller

İnsan eozinofillerinde eksprese edilen PG reseptörleri arasında PGD₂ için DP1 ve DP2, PGE₂ için EP2 ve EP4 ve PGI₂ için IP bulunur (85). Hem DP1 hem de DP2, eozinofillerin yüzeyinde mevcuttur (86).

PGD₂'nin DP2 reseptörü aracılığıyla eozinofil göçünü modüle ettiği bilinmektedir. PGD₂-DP2 sinyali ayrıca, alerjik inflamatuvar yanıtlarda kalsiyum

morfolojik değişiklikleri ve eozinofillerin degranülasyonunu da artırır (11).

Eozinofiller üzerindeki DP1 reseptörü, eozinofil apoptozunu inhibe eder ve LTC₄ sentezini, eozinofil mobilizasyonunu ve proinflamatuvar sinyali indüklemek için DP2 reseptörleri ile işbirliği yapar. AERD'li hastaların periferik kanından elde edilen eozinofillerde, yüksek H-PGDS ekspresyonu tespit edilmiştir ve H-PGDS enziminin inhibitör etkisi PGD₂ salınımını baskılamıştır. Bu, eozinofil aktivasyonunun AERD ve alerjik inflamasyonu olan hastalarda otokrin sinyalleme yoluyla meydana gelebileceğini düşündürmektedir (11).

Eozinofillerde PGE₂, eozinofil katyonik protein üretimini ve eozinofillerin agregasyonunu azaltır. Eozinofillerdeki EP2 reseptör aktivasyonu, eozinofil trafiğini ve PGE₂-EP4 sinyalini zayıflatır ve eozinofillerin göçünü ve degranülasyonunu azaltır. İnsan periferik kanından elde edilen eozinofiller, lizin aspirin stimülasyonundan sonra düşük dozda PGE₂ ile tedavi edildiğinde LTB₄ ve sisteinil LT'lerin (cysLT'ler) üretimini azaldığını göstermiştir ve bu etkiye EP2 reseptör aktivasyonu aracılık etmiştir (11).

PGI₂, her ikisi de IP reseptörü yoluyla eozinofillerde immün baskılayıcı olarak görev yaptığından ve her ikisi de hücre içi cAMP'yi modüle ettiğinden PGE₂'ye benzer özelliklere sahiptir (85).

2.5.7. Mast hücreleri

Mast hücreleri, endojen eikozanoidlerin önemli bir kaynağıdır ve cysLT'ler ile PGD₂ ağırlıklı olarak salınan mediyatördür. İnsan akciğerlerinden izole edilen mast hücrelerinden PGD₂ üretimi, COX-1 ve H-PGDS'ye bağlıdır, ancak L-PGDS'ye bağlı değildir (87). Alerjik riniti olan hastaların nazal mukozasında, H-PGDS ekspresyonu olan mast hücrelerinin sayısı yüksek iken L-PGDS ekspresyonu düşüktür. Kronik rinosinüzitli ve AERD'li hastalardan alınan nazal polip dokusunu kullanan yeni bir çalışma, TSLP'nin mast hücreleri tarafından PGD₂ üretimini indüklediğini göstermiştir. Yeni bir başka çalışma, nazal poliplerden izole edilen mast hücrelerinde DP2 reseptörlerinin hücre içi ekspresyonunu göstermiştir. Bununla birlikte, mast hücrelerinin çoğu (hücre serilerinden üretilmiş insan mast hücreleri veya burun boşluğundan toplanan hücreler) PGD₂ reseptörlerini eksprese etmemiştir ve bir DP2 agonisti veya antagonistine yanıt vermemiştir (11).

İnsan mast hücreleri ayrıca PGE₂ sinyali için EP2, EP3 ve EP4 reseptörlerini

eksprese eder ve EP2 aktivasyonu ile birleştirilmiş PGE2 stimülasyonu mast hücre degranülasyonunu inhibe ederken, EP3 reseptör aktivasyonu mast hücresi mediyatör salınımını artırır (11,88).

2.5.8. Düz Kas Hücreleri

Hava yolu düz kaslarının kontraksiyonunu modüle etmede PG'lerin rolü yaygın olarak kabul edilmektedir. İnsan hava yolu düz kas hücrelerinde dört farklı reseptör (PGE2, EP2, EP3 ve EP4) tespit edilmiştir. PGE2 inhalasyonu, bir alerjen yüklemesinden sonra bir metakolin hava yolu testinde bronkokonstriksiyonu ve egzersiz veya aspirin ile indüklenen bronkokonstriksiyonu azaltmıştır. İnsanlarda, EP4 reseptörü bu etkiye aracılık ediyor gibi görünmektedir, çünkü seçici bir EP4 agonisti, hava yolu düz kas hücrelerinin histamin kaynaklı kasılmasını tersine çevirebilir. Fareler, kobaylar ve maymunlar dahil olmak üzere diğer türlerde, düz kas kasılmasının PGE2 aracılı regülasyonu EP2 tarafından düzenlenmiştir. Tersine, PGE2'nin aktivasyonunun, reseptör seçiciliğinin önemini vurgulayarak bronşiyal kontraksiyonu indüklediği bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, PGE2 ve diğer PG'lerin neden olduğu bronkokonstriksiyon, TP reseptör aktivasyon yollarını içeriyormuş ve EP4 stimülasyonu, uzun etkili β -reseptör agonistinden daha az etkiliyken PGE2'nin güçlü bronkoprotektif etkisi, EP2 reseptörünün aktivasyonu yoluyla mast hücresi aracılı bronkokonstriksiyon yoluyla oluşuyormuş. Hava yolu kültürü yapılan düz kas hücrelerinde kas tonusu düzenlemesine ek olarak, PGE2, alerjik inflamasyon ve eozinofil sağkalımının önemli bir aracı olan granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörünün salınımını sınırlar. Dahası, EP2 veya EP4 reseptörlerinin PGE2 ile indüklenen stimülasyonu, hava yollarının düz kas hücrelerinin cAMP/PKA yolu üzerinden göçünü inhibe eder, bu da PGE2'nin astımda hava yolu yeniden şekillenmesini önlemede potansiyel bir farmakolojik rolünü düşündürür (11,89).

PGE2'nin tersine, PGD2 bir bronkokonstriktör görevi görür ve TP reseptörü aracılığıyla kas kontraksiyonu üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. İnsanlarda, PGD2 nazal instilasyonun indüklediği burun direncindeki artış histamin (10 kat) veya bradikinininkinden (100 kat) daha yüksektir. Yakın zamanda yapılan bir in vitro çalışma, PGD2-DP2 yolağının inhibisyonunun, hava yolu düz kas hücrelerinin göçünü azalttığını göstererek, hava yolu yeniden şekillenmesinde DP2 antagonistlerinin rolünü düşündürmektedir (11).

Sağlıklı ve astımlı deneklerde PGF2 α inhalasyonu, doza bağlı bir şekilde

bronkokonstriksiyona neden olmuştur; ancak, duyarlılık astımlı hastalarda sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 150 kat daha fazlaymış. Sağlıklı kontrollerde, yanıt veren doz bireyler arasında büyük farklılıklar göstermekteymiş, ancak kadınlarda genellikle erkeklere göre PGF2 α 'ya daha küçük bir kasılma yanıtı görülmüş (11,90).

TXA2'nin ayrıca güçlü bir bronkokonstriktör olduğu bildirilmektedir. Astımlı hastalarda, antijen inhalasyonu ile indüklenen bronkokonstriksiyonun, TXA2'nin stabil bir metaboliti olan yüksek TXB2 konsantrasyonlarını içerdiği gösterilmiştir ve bu da TXA2'nin hava yolu yeniden şekillenmesinde veya aşırı duyarlılıkta olası rolünü düşündürmüştür. Bu etkiye c-Jun N-terminal kinaz-mitojenle aktive olan protein kinaz sinyalleme aracılığıyla etmiştir ve TP reseptörünün uyarılmasından sonra hücre dışı kalsiyum akışını arttırmıştır (11).

2.5.9. Fibroblastlar (Nazal Poliplerde)

Eozinofilik nazal poliplerin oluşumu, düzensiz arazişonik asit metabolizması olan hastaların tipik bir fenotipi olduğundan, PG'lerin fibroblastlardaki rolü de incelenmiştir (11).

Nazal polip kaynaklı fibroblastlar, EP4 reseptör aktivasyonu yoluyla PGE2 stimülasyonundan sonra artmış vasküler endotelial büyüme faktörü üretimi göstermiştir, bu da PGE2'nin nazal poliplerde doku yeniden şekillenmesi sırasında artmış mikro-vasküler geçirgenlikte bir rolü olduğunu gösterir. Sağlıklı nazal mukozadan kültürlenmiş fibroblastlar ve aspirine toleranslı ve hassas astımı olan hastalardan alınan nazal poliplerin kullanıldığı bir çalışmada, PGE2 konsantrasyonu hem aspirine toleranslı hem de hassas nazal polipli hastalarda IL-1 β stimülasyonundan sonra kontrollere göre daha düşükmüş. Ek olarak, IL-1 β stimülasyonundan sonra fibroblastlarda EP2 reseptörünün artmış ekspresyonu, sadece normal mukozada tespit edilmiş, ancak aspirine toleranslı veya hassas hastalardan alınan nazal poliplerde tespit edilmemiştir. Başka bir çalışma, AERD'li hastaların nazal poliplerinden gelen fibroblastlarda EP2 reseptörünün azalmış ekspresyonunun, PGE2'nin anti-proliferatif etkilerine dirençle sonuçlandığını ileri sürmüştür (11,91).

PGD2 stimülasyonu ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını da indüklemiştir, ancak bu salınım DP2 reseptörü değil, DP1 reseptörü aracılığıyla gerçekleşmiştir (11).

2.6. Astımda Prostaglandinlerin Klinik Çalışmaları

Astımda prostaglandinlerin klinik önemi üzerine çok sayıda çalışma odaklanmıştır. BAL sıvısından PG mediyatörlerinin konsantrasyonlarını inceleyen bir çalışmada, hem PGD2 hem de PGF2 α , astımlı hastalarda alerjik olmayan kontrollere göre sırasıyla 12 ve 20 kat daha yüksek seviyeler göstermiştir. Başka bir çalışma, alerjik astımlı hastalarda alerjen yüklemesinden 5 dakika sonra BAL sıvısında PGD2, TXB2 ve PGI2 metabolitlerinin konsantrasyonlarının kontrollere kıyasla çok daha yüksek (208 kata kadar) olduğunu bildirmiştir. Ek olarak, ciddi derecede astımlı hastalardan elde edilen epitel hücreleri, PGD2 seviyeleri ile ilişkili olarak kontrollere kıyasla daha yüksek H-PGDS seviyeleri göstermiştir. Ayrıca, ciddi derecede astımlı hastalardan toplanan BAL sıvısı, hafif astımlı veya sağlıklı kontrollerden daha güçlü DP2 reseptör ekspresyonu göstermiş; ancak, gruplar arasında DP1 reseptör ekspresyonunda bir fark yokmuş. PGE2 seviyelerine gelince, eozinofillerle korelasyonlarına ilişkin çalışmalar, astımlı hastalarda düşük balgam PGE2 seviyesinin eozinofili ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (11,92).

Bugüne kadar çok sayıda klinik çalışma, DP2 antagonistlerinin astımlı hastalar için etkili olduğunu göstermiştir (Şekil 14). Oral bir DP2 antagonisti olan Fevipiprant (QAW039), akciğer fonksiyonları ciddi şekilde bozulmuş astımlı hastalarda ve inhale kortikosteroid (İKS) kullanan kontrolsüz astımı olan hastalarda pulmoner fonksiyonu iyileştirmiştir. Tek merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada, fevipiprant ile tedaviden sonra orta ila şiddetli astımı olan hastalarda azalmış balgam eozinofil sayısı gözlenmiştir. Nitekim, bugüne kadar fevipiprant, PG reseptörlerini hedefleyen en güçlü farmakolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Tüm faz II çalışmaları ateşli maddenin güvenliği ve tolere edilebilirliği konusunda fikir birliğine varmıştır. Astım alevlenmesini önleme potansiyelini (LUSTER1 & LUSTER2) ve İKS ile tedavi edilen astımlı hastalarda (ZEAL1 ve ZEAL2) orta derecede kontrolsüz astımda güvenliğini belirlemek için birkaç faz III çalışması devam etmektedir. Diğer bir DP2 antagonisti, ARRY-502, kontrol hastalarına göre astımlı hastaların semptomla ilişkili yaşam kalitelerinin yanı sıra bir saniyelik zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) sonuçlarını iyileştirmiştir. Bu etki, Th2 ile ilişkili biyobelirteçleri yüksek olan hastalarda daha büyükmüş. Bir DP2 reseptör antagonisti olan AZD1981 ile tedavi, dört hafta sonra alerjik astımı olan hastalarda astım kontrol anket skorunda ve FEV1'de iyileşmeler göstermiş. OC000459'un ayrıca DP2 reseptörünü inhibe etmede güvenli ve etkili

olduğu ve eozinofil baskın alerjik astımı olan hastalarda pulmoner fonksiyonda önemli iyileşmeler gösterdiği bulunmuştur. Faz II çalışmalarından etkili olan diğer DP2 seçici antagonistleri arasında GB001, BI671800 ve setipiprant (ACT-129968) bulunmaktadır (11,93).

Yakın zamanda, bir H-PGDS inhibitörü olan ZL-2010'un astım tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için bir faz I klinik çalışma tamamlanmıştır, ancak sonuçlar henüz yayınlanmamıştır (Şekil 11) (11).

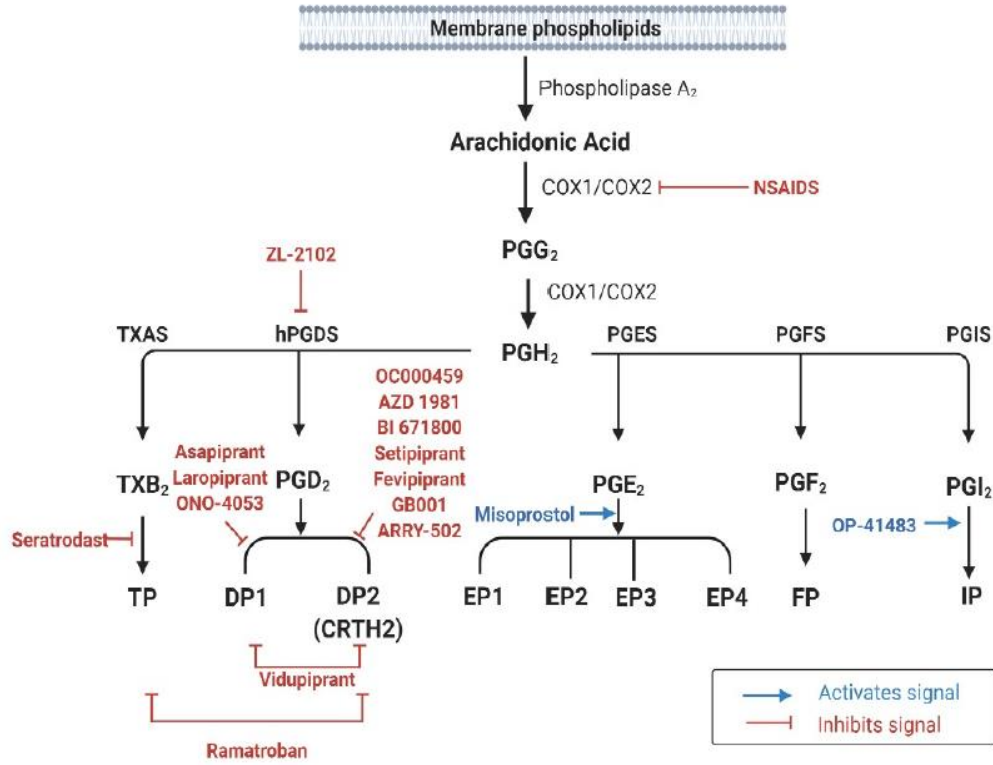
Astımlı hastalarda, balgamdaki PGE2 seviyeleri, eozinofil sayımı ile negatif korelasyon göstermiştir ve inhale PGE2, bir alerjen yüklemesinden sonra pulmoner hiperreaktiviteyi önlemede etkili olmuştur, ancak inhale PGE2, bu zorluk olmadan başlangıçtaki pulmoner fonksiyonlarını değiştirmemiştir. Oral PGE2 uygulamasının etkilerini araştırmak için, PGE2'nin kısa yarı ömrü nedeniyle misoprostol adlı sentetik bir PGE2 analogu kullanılmıştır (Şekil 11). Bununla birlikte, aspirine duyarlı astımı olan hastalarda misoprostolün pulmoner fonksiyon, astım semptom skorları veya serum eozinofil sayısı üzerinde koruyucu bir etkisi tespit edilmemiştir, bu da oral uygulamanın pulmoner sisteme farmakolojik aktivasyon için yeterli konsantrasyonu sağlayamadığını düşündürmektedir (11,94).

PGF2 α , PGD2 veya PGE2 kadar çalışılmamış olmasına rağmen, alerjik reaksiyonlar üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar, PGF2 α inhalasyonunun belirli hava yolu iletimini doza bağılı bir şekilde azalttığını ve PGE2 ile iyileşmeyi kısaltabilen bronkokonstriksiyonu indüklediğini göstermiştir. Ek olarak, inhale PGF2 α ekshale edilen nitrik oksit (NO) seviyesini düşürmüştür, ancak bu bulgunun klinik sonuçları henüz tanımlanmamıştır (11).

PGI2 ile alerjik yanıt tedavisinin etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir; ancak, bildiğimiz kadarıyla en son makale 1991'de yayınlanmıştır. Bunun nedeni, 3 ila 5 dakika içinde katalize olan PGI2'nin kararsız doğası ve kararlı bir PGI2 analogunun olmaması olabilir. Önceki çalışmalar, PGI2 inhalasyonunun, bir alerjen yüklemesinden sonra bronkokonstriksiyona karşı koruyucu bir etki göstermediğini ve hava yolu iletkenliğinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Ayrıca, PGI2'nin oral analogunu (OP-41483) kullanan başka bir çalışma, astımlı hastalarda FEV1 ve hava yolu cevabı üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (Şekil 14). Bununla birlikte, bunun tersi sonuç da rapor edilmiştir. PGI2 inhalasyonu, hava yolu iletkenliği üzerinde hiçbir etkisi olmaksızın doza bağımlı bir FEV1 azalmasına neden olur. Bu da PGI2'nin vazodilatör etkileri yoluyla mukozal kan hücumuna bağılı olarak hava yolunun daraldığını

düşündürmektedir (11).

TXA₂'ye gelince, astımlı hastaların bir TP antagonisti, seratrodist (AA-2414) kullanılarak tedavisi, semptom skorlarında, bronşiyal duyarlılık ve tepe akım hızında (PEF'de) iyileşme ve dört hafta sonra hastaların epitelindeki inflamatuvar biyobelirteçlerde azalma ile sonuçlanmıştır (11,95).



Şekil 11. İnsan alerjik solunum hastalıkları için klinik deneylerde kullanılan prostaglandin biyosentez yolları ve farmakolojik ajanlar (11).

2.7. Astımın patofizyolojisinde Prostaglandin D2

2.7.1. Astım

Astım, dünya çapında 358 milyon insanı etkileyen, solunum semptomları (hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük) ve değişken ekspiratuvar hava akımı sınırlaması ile karakterize oldukça yaygın bir solunum rahatsızlığıdır. Astım genellikle spesifik alerjenlere veya spesifik olmayan tahriş edicilere maruz kalındığında bronkokonstriksiyona neden olan hava yolu enflamasyonu ve hava yolu aşırı cevaplılığı ile ilişkilidir. Tedaviden önce, astımlı hastaların çoğu, en çok orta büyüklükteki bronşların etkilendiği üst solunum yolu ve burun dahil tüm hava yollarını

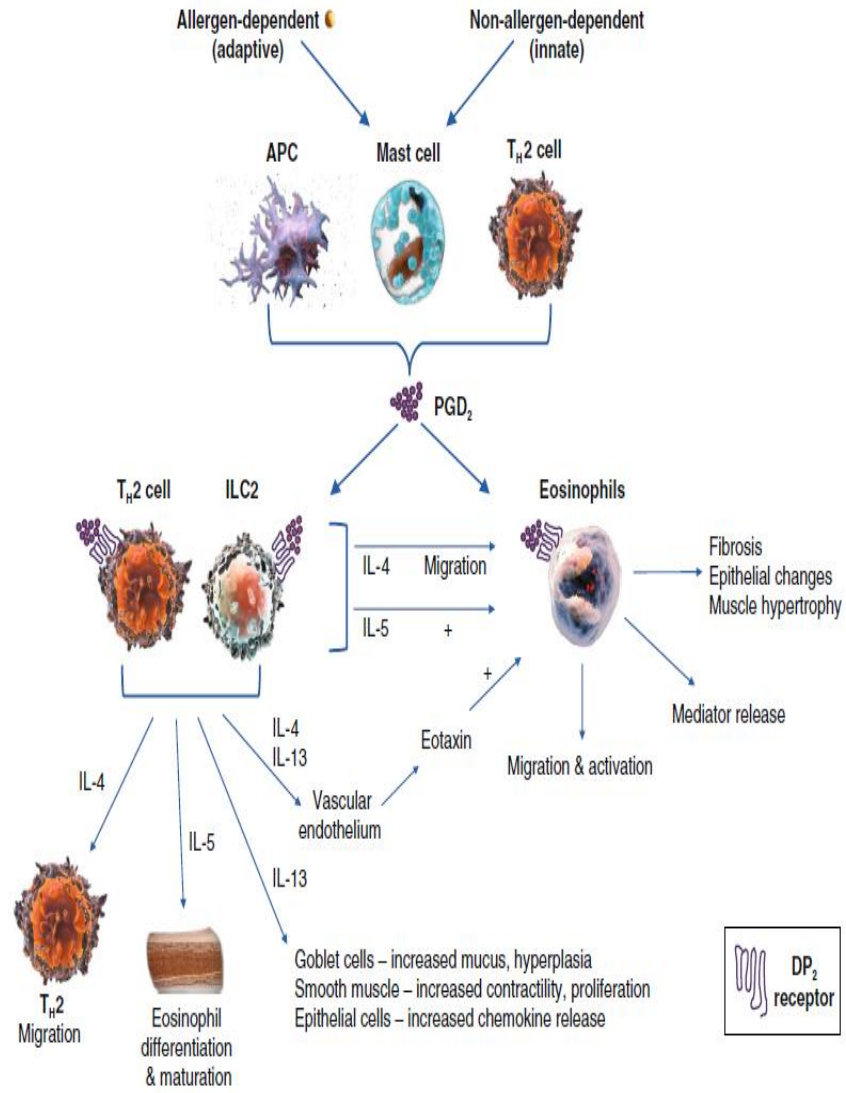
etkileyen kronik inflamasyon ile başvurur (23).

Astımlı hastaların havayollarında yapısal değişiklikler birçok zararlı süreci içerir. Örneğin, epitel hasarı, mukus hipersekresyonlu goblet hücre hiperplazisi, subepitelyal fibroz nedeniyle bazal membranın kalınlaşması, hava yolu düz kas (ASM) kitlesinde artış ve hava yolu duvarlarında artmış vaskülarizasyon gibi (23).

Klinik uygulama kılavuzlarının ve standart bakım tedavisinin mevcudiyetine rağmen, astım hastalarının büyük bir kısmı semptomatik olmaya devam etmektedir ve yaşam kaliteleri düşüktür. Özellikle şiddetli hastalığı olan hastalar için yeni astım tedavilerine yüksek oranda ihtiyaç vardır. Etkili hastalık kontrolü, kısmen, uygulama yolundan etkilenebilen tedaviye uyuma bağlıdır. İnhaler tedavilere, özellikle de inhale kortikosteroidler gibi idame tedavilerine bağlılık genellikle zayıftır ve inhalerin karmaşıklığından ve yanlış çalışma-inhalasyon koordinasyonu gibi cihaz kullanımı sırasındaki hatalardan kaynaklanır. Bu nedenle, etkili yeni oral tedaviler, son zamanlarda subkutan enjeksiyon yoluyla biyolojik tedavilerin başlatılmasında olduğu gibi, şiddetli veya yetersiz kontrol edilen astımın yönetimine yardımcı olabilir. Son yıllarda önemli ölçüde ilgi gören ve küçük molekül bazlı oral tedavilerle uygulanabilecek yeni bir etki mekanizmasına sahip tedavi hedefi, prostaglandin D2'nin (PGD2) reseptörü 2'dir (DP2). Bu reseptör, literatürde TH2 hücrelerinde eksprese edilen kemoatraktan reseptör homolog molekülü (CRTH2) olarak da anılır ve TH2 hücrelerinin, tip 2 doğuştan lenfoid hücrelerin (ILC2), mast hücrelerinin ve eozinofillerin membran yüzeyinde eksprese edilir (12).

2.7.2. Alerjene bağımlı ve alerjene bağımlı olmayan uyarı

Astımda inflamatuvar kaskat, karmaşık faktörlerin etkileşimini içerir. Hastaların büyük bir bölümünde astım, tip 2 immün yanıt (Tip 2-yüksek astım) ile ilişkilidir. Yakın zamana kadar, yalnızca alerjene bağlı bağışıklık yolu astım tedavisi için önemli bir hedef olarak kabul ediliyordu. Bununla birlikte, artık hem alerjen olmayan hem de alerjene bağımlı bağışıklık yollarının astımda patofizyolojik ve immünolojik yanıtlarda rol oynadığı açıktır. Proinflamatuvar bir lipid mediyatörü olan PGD2 salınımı, hem alerjene bağlı olmayan (enfeksiyonlar, fiziksel uyarılar veya kimyasal uyarılar) hem de alerjene bağlı immün aktivasyonu takiben stimüle edildiğinden, DP2 reseptör yolu hem atopik hem de atopik olmayan astımla ilgilidir (Şekil 12).



Şekil 12. İmmun hücrelerin DP2 reseptör aracılı cevapları (12).

2.7.3. Bağışıklık hücrelerinden PGD2 salımı

PGD₂, alerjene bağı olmayan veya alerjiye bağı olabilen bağışıklık sisteminin aktivasyonunu takiben salınır (Şekil 12); alerjene bağımlı olmayan yol, fiziksel ajanların, kimyasal ajanların veya enfeksiyonların antijen sunan hücreler tarafından işlenmesi yoluyla mast hücrelerinin dolaylı aktivasyonunu veya komplemanlar, sfingolipidler ve diğeri yoluyla mast hücrelerinin doğrudan aktivasyonunu içerir. Alerjene bağımlı yolda, solunan alerjenler, hedef hücrelerde (TH2 hücreleri, ILC2 ve eozinofiller) DP2 reseptörü aracılığıyla bir sinyal zincirini başlatarak, PGD₂ salınımını tetikleyen olaylar dizisini tetikler. Solunan antijenler, alerjen sunan hücreler tarafından

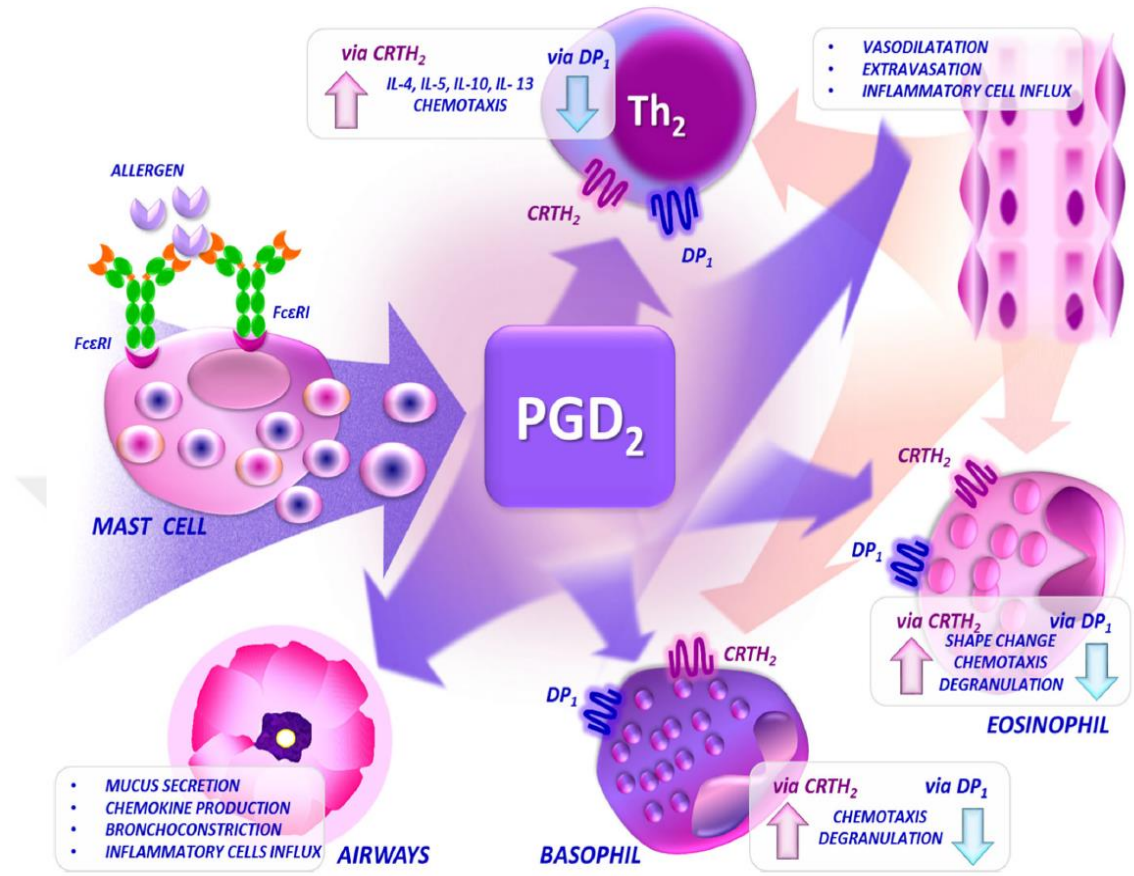
CD4(+) T lenfositlere sunulur. Alerjik hastalarda, bu T lenfositleri bir TH2 hücre profili elde etmek için farklılaşır ve önemli miktarlarda IL-4 ve IL-13 üreterek B lenfositlerinde IgE sınıf değişimini teşvik eder. Mast hücreleri daha sonra hücre yüzeyinde komşu yüksek afiniteli IgE Fc reseptörü (FcγRI) -bağlı IgE'nin alerjenle indüklenen çapraz bağlanması üzerine aktive edilir. PGD2 birincil olarak hematopoietik PGD sentazın aktivasyonu yoluyla mast hücrelerinden salınır ve mediyatörün nanomolar lokal konsantrasyonları ile sonuçlanır. Mast hücreleri, dakikalar içinde aktive edilebilen ve degranüle edilebilen dokuda yerleşik hücrelerdir. Mukozal yüzeylerde ve vücuttaki dokularda yaygın olarak dağılırlar ve sadece immünoglobulin E'ye (IgE) bağlı alerjik yanıtlara aracılık ederek değil, aynı zamanda IgE aracılı olmayan mekanizmalarda da astım patofizyolojisinde merkezi bir rol oynarlar. Hem alerjik hem de alerjik olmayan astımda mast hücre sayıları benzer şekilde artmıştır, ancak cAMP'ye yanıt alerjik hastalarda, alerjik olmayan hastalara göre daha yüksektir. Mast hücrelerinin yanı sıra, diğer hücre türleri de, TH2 hücrelerinde biyolojik olarak anlamlı miktarlar dahil olmak üzere belirli koşullar altında PGD2 üretebilir. Makrofajlar ve DC'ler de küçük miktarlarda PGD2 üretirler (12).

2.7.4. PGD2 reseptörleri

PGD2 biyolojik etkisini temel olarak yapısal ve farmakolojik olarak farklı iki reseptörle (prostaglandin D2 reseptörü 1 [DP1] ve DP2 reseptörü) yüksek afinite etkileşimleri yoluyla gösterir. Mikromolar konsantrasyonlarda PGD2, tromboksan reseptörünü de uyarabilir (12,96).

359 amino asit, ~ 40 kDa G-proteini ile eşleşmiş prostaglandin reseptörü olan DP1, tanımlanacak ilk PGD2 reseptörüdür. Doğasında çoğunlukla enflamatuar olmayan bir dizi etkiye aracılık eder; vazodilatasyon, hücre göçünün inhibisyonu, düz kas gevşemesi ve eozinofil apoptozudur (12,97).

DP2 reseptörü 395 amino asit, 43 kDa G-proteini ile birleştirilmiş prostaglandin reseptörüdür. PGD2'nin immün hücreler üzerindeki DP2 reseptörüne bağlanması, TH2 hücrelerinin, ILC2'nin ve eozinofillerin toplanmasına, aktivasyonuna ve/veya yer değiştirmesine önemli ölçüde katkıda bulunan sayısız proinflammatuar etkiye neden olur ve böylece astımda inflammatuar kaskatı besler. PGD2 metabolitleri (DK-PGD2, Δ12PGJ2, 15-deoksi- Δ12,14PGD2 ve deoksi-Δ12,14PGJ2) de ayrıca DP2 reseptörünü aktive eder (Şekil 13) (12,98).



Şekil 13. Alerjik inflamasyonda PGD₂'nin etki mekanizmaları (97).

2.7.5. DP2 reseptörünü eksprese eden hücreler

DP2 reseptörü, astımın patofizyolojisinde anahtar bir rol oynar: inflamatuvar kaskatı indükler ve güçlendirir. Bu tip reseptör birçok hücre tipinde bulunabilir, ancak DP2 reseptör yolağının anahtar hücreleri TH₂ hücrelerini, ILC2 hücrelerini ve eozinofilleri içerir ve bu reseptör için homeostatik bir rolü düşündürür (Şekil 13). Ek olarak, yakın zamanda, tip 2 sitotoksik T (Tc₂) lenfositlerinin, DP2 reseptörü aracılığıyla hareket eden PGD₂ tarafından aktive edildiği ve böylece eozinofilik astımın patogenezeine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (12,99).

2.7.6. DP2 reseptörünün TH2 hücreleri üzerindeki etkileri

PGD2 tercihen doza bağımlı bir şekilde TH2 hücrelerinde IL-4, IL-5 ve IL-13 ekspresyonunu (tip 2 sitokinler) yukarı düzenler ve DP2 reseptörü ile yüksek afiniteli etkileşimiyle TH2 hücre göçünü indükler (Şekil 13) (12).

DP2 reseptör aktivasyonu, in vitro olarak TH2 hücre göçü üzerinde güçlü bir etki gösterir ve bu reseptörün, TH2 lenfositlerinin kemotaksisine aracılık etmede anahtar bir fonksiyonuna dikkat çeker. Dolaşan DP2(+) CD4(+) T hücrelerinin yüksek seviyeleri şiddetli astımın ayırt edici bir özelliği olduğundan, bu DP2 reseptör açısından zengin bir ortam sağlar. Zaten yükseltilmiş PGD2 seviyeleri üzerinde etkili olabilir ve bu da inflamatuvar kaskatı daha da sürdürür (12,100).

2.7.7. DP2 reseptörünün ILC2 hücreleri üzerindeki etkileri

ILC2, astımda alerjene bağımlı olmayan ve alerjene bağımlı yanıtları birbirine bağlayabilen bir hücre türüdür. ILC2 hücre aktivasyonu, epitelyal ve immün hücrelerden salınan inflamatuvar mediyatörler (örn. IL-33 ve PGD2) tarafından tetiklenir ve tip 2 sitokinlerin artan üretimi ile ilişkilidir. Bu nedenle ILC2 hücreleri, alerjiden bağımsız olabilen bir TH2 immün yanıtını kolaylaştırır. ILC2 hücrelerinden IL-4, IL-5 ve IL-13 sekresyonu, doza bağımlı bir şekilde DP2 reseptör stimülasyonuna yanıt olarak artar. IL-33'e yanıt olarak, ILC2 hücre aktivasyonunun başlangıçta yüksek seviyelerde IL-5 ve IL-13 ürettiği, ancak çok düşük seviyelerde IL-4 ürettiği bildirilmiştir. İlginç bir şekilde, son çalışmalar DP2 reseptörleri uyarıldığında ILC2 hücrelerinin daha yüksek IL-4 seviyeleri ürettiğini göstermiştir. Bu arada, DP2 stimülasyonu tek başına ILC2 hücre göçünü önemli ölçüde artırır, bu da IL-33'ün 4.75 katıdır (12,101).

2.7.8. DP2 reseptörünün eozinofiller üzerindeki etkileri

Eozinofiller, astımda hava yolu aşırı duyarlılığı, mukus aşırı salgılanması, doku hasarı ve hava yolu yeniden şekillenmesinde rol oynar. Eozinofil aktivasyonu aynı zamanda çeşitli immünomodülatör etkilere sahip olan artmış sitokin üretimi ile ilişkilidir. Eozinofil yüzeyindeki DP2 reseptör aktivasyonu, eozinofillerin trans-
endotelyal göçünü ve akışını kolaylaştırır, eozinofil degranülasyonunu artırır ve

eozinofil şekil değişikliğini indükler. DP2 aktivasyonuna yanıt olarak eozinofil şekil değişikliği, daha önce eotaxin stimülasyonu ile görselleştirilene benzerdir. Eozinofil akışı ve aktivasyonu, astım hastalarının akciğerlerinin epitel kaplaması üzerinde zararlı etkilere neden olabilir. Eozinofil akışı ve aktivasyonu, astımlı hastaların akciğerlerinin epitelyal yüzeyi üzerinde zararlı etkilere neden olabilir. Bu, eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil protein X ve sitotoksik majör bazik protein gibi zararlı mediyatörlerin degranülasyonu ve salınması yoluyla gerçekleşir. Ek olarak, eozinofiller, hava yolu epitel hücreleri üzerinde apoptotik etkilere neden olan ve hava yolu dokusunun soyulmasına katkıda bulunan transforming growth faktör (TGF)- β salgılar. Dahası, eozinofiller hava yolu düz kas hücresi proliferasyonunu artırarak pulmoner yapının yeniden şekillenmesine katkıda bulunur. Aktive eozinofillerin bir ürünü olan Charcot-Leyden kristalleri, astım hastalarından alınan balgam örneklerinde saptanabilir. Bu kristaller büyük ölçüde toksik enzim lizofosfolipazdan (fosfolipaz B olarak da bilinir) oluşur ve akciğerlerde eozinofile bağlı doku soyulmasına katkıda bulunabilir (12,102,103).

Daha önce bahsedildiği gibi, doğrudan etkilere ek olarak, DP2 reseptör aktivasyonu, eozinofil olgunlaşmasını, apoptozu ve akciğerlere göçü etkileyen TH2 hücreleri ve ILC2'den IL-4, IL-5 ve IL-13'ün salınmasını indükleyerek eozinofiller üzerinde dolaylı etkilere de sahiptir (12).

2.7.9. DP2 aracılı sitokin salınımının etkileri

DP2 reseptör aktivasyonu, sitokinlerin ILC2 ve TH2 hücrelerinden salınmasını artırır. Bu sitokinler, hava yolu inflamasyonu, IgE üretimi, mukus metaplazisi, hava yolu hiperreaktivitesi, düz kas yeniden şekillenmesi ve eozinofili gibi astımın bazı karakteristik özelliklerine neden olur. Serbest bırakılan temel sitokinlerin etkileri :

- IL-4, enflamatuar kaskatta önemli bir adım olan eozinofillerin göçünü artırır. Bunu yapmak için, TNF- α ile sinerji içinde, IL-4, vasküler endotel yüzeyinde, eozinofillerin kan dolaşımından akciğer parankimine trans-endothelyal geçişini kolaylaştıran vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve P selektinin ekspresyonunu artırır. Bu arada IL-4, güçlü ve seçici bir eozinofil kemoatraktan olan eotaksin vasküler endotelyumdan salınmasını da uyarır. Eotaksin, eozinofil göçünü kolaylaştırır. TH2 hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması da IL-4 tarafından

teşvik edilir (9).

- IL-5, kemik iliğinde eozinofillerin farklılaşması ve olgunlaşmasında, inflamasyon bölgelerine eozinofil kemotaksisinde ve lokal eozinofilopoezde doğrudan rol oynar. Ayrıca inflamatuvar döngüyü devam ettiren ve uzatan inflamasyon bölgelerinde bu hücrelerin birikmesine yol açan eozinofil apoptozunu inhibe eder.
- IL-13'ün, goblet hücresi hiperplazisini, mukus üretimini ve hava yolu aşırı duyarlılığını uyardığı ve bunun da hava yolu inflamasyonuna ve doku yeniden şekillenmesine yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca, DP2 reseptör aktivasyonuna yanıt olarak TH2 ve ILC2'den salınan IL-4 ve IL-13, B hücrelerinde ve plazma hücrelerinde IgM'den IgE antikolarına immünoglobulin sınıf geçişini teşvik eder, bu da inflamasyon alanlarında daha fazla mast hücresi alımı, aktivasyonu ve PGD2 salımına yol açar. Aynı zamanda, yukarıda belirtildiği gibi eozinofil göçünü kolaylaştıran eotaksin (IL-4 ile birlikte) salınmasına da katkıda bulunur.
- IL-8, IL-9 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör dahil olmak üzere DP2 reseptörlerinin aktivasyonu üzerine diğer proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri de artmaktadır, bunlar ek olarak aşırı immün hücre kemotaksisine, ilişkili proteazlara ve astımda artmış hava yolu inflamasyonuna katkıda bulunabilir (12,101).

Faz II klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, DP2 reseptör antagonistleri ile DP2 reseptör yolunun aktivasyonunun bloke edilmesinin astımla ilişkili semptomları azalttığını, pulmoner fonksiyonu iyileştirdiğini ve şiddetli astım hastalarının yaşadığı alevlenmelerin sayısının azalmasının potansiyel dolaylı işaretlerini (balgam eozinofil azalması) gösterirken eozinofil şekil değişikliğini inhibe ettiğini göstermektedir (12).

2.7.10. Astımda DP2 reseptör yolunun önemi için daha fazla kanıt

PGD2 seviyeleri astımda artmıştır, şiddetli hastalığı olan hastalarda ve alerjen yüklemesine yanıt olarak artmıştır. Submukozal dokudaki DP2 reseptörü pozitif hücrelerin sayısı, sağlıklı kontrollere kıyasla şiddetli astımı olan hastalarda anlamlı

olarak daha yüksektir. İlginç bir şekilde, DP2 reseptöründeki (rs533116) tek bir nükleotid polimorfizmi ile alerjik astım arasında bir ilişki de bildirilmiştir. Şiddetli astımlı hastalardan alınan BAL sıvısındaki PGD2 proteini ve DP2 reseptör ekspresyon seviyelerinin, sağlıklı kontroller veya hafif veya orta derecede astımı olan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, Murray ve ark., lokal antijen (Dermatophagoides pteronyssinus) yüklemesinden sonra dokuz dakika içinde astım hastalarının BAL sıvısında PGD2 seviyelerinde 150 kat artış göstermiş ve alerjen kaynaklı PGD2 salınımının erken ve hızlı bir olay olduğunu göstermiştir. Dahası, Wenzel ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışma, atopik astım hastalarında alerjen yüklemesinin, astımı olmayan atopik hastalara kıyasla BAL sıvısı PGD2 seviyelerinde anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Kapsamlı ve hızlı PGD2 metabolizmasına rağmen PGD2'den türetilen metabolitlerin sürekli aktivitesi önemli ölçüde ilgi çekicidir. PGD2'den türetilen metabolitler PGJ2 ve Δ 12-PGJ2'nin kendilerinin güçlü DP2 reseptör agonistleri olduğu bilinmektedir, bu nedenle PGD2 metabolitleri aracılığıyla DP2 reseptörünün sürekli ve uzun süreli aktivitesini gösterir. PGD2'nin plazmadaki kısa yarılanma ömrüne (~ 30 dakika) rağmen, DP2 reseptörüne yönelik biyolojik aktivitesi, ana bileşikten daha stabil olan bu metabolitlerin oluşumu yoluyla korunur ve bu metabolitlerin inflamatuvar kaskatın sürdürülmesindeki potansiyel rolünü vurgular (12,104).

DP2 reseptör antagonizması yoluyla PGD2'nin bloke edilmesi, inflamatuvar hücre kemotaksisini inhibe eder ve ayrıca PGD2'nin oynadığı hayati rol ve astımdaki DP2 reseptörü ile etkileşimi hakkında daha fazla kanıt sağlayan tip 2 proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır. DP2 reseptör antagonizminin hava yolu düz kas hücreleri kütlesini ve bu hücrelerin kemotaksisini PGD2'ye doğru azalttığı da gösterilmiştir (12).

DP2 reseptör yolağının, TH2, ILC2 ve eozinofiller dahil olmak üzere immün hücreler üzerinde doğrudan etkiler oluşturarak inflamatuvar kaskatın indüksiyonu ve amplifikasyonu yoluyla astım patofizyolojisinde anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir. DP2 reseptörü ile aktive edilen bağışıklık hücrelerinden IL-4, IL-5 ve IL-13 salımı, hava yollarında bağışıklık hücreleri girişi, degranülasyonu, doku yeniden şekillenmesi ve mukus üretimi üzerinde önemli etkilere sahip olabilir, bu da yapısal hasara, fibroze ve azalmış pulmoner fonksiyona yol açar. Ek olarak, DP2 reseptör aktivasyonunun eozinofil aktivasyonu ve göçü üzerindeki etkisi, zararlı katyonik proteinlerin salınması ve hava yolu düz kas hücrelerinin artmış proliferasyonu yoluyla doku hasarına yol açar (12,105).

DP2 reseptör antagonisti fevipirant'ın cesaret verici ilk klinik deneyleri, DP2 reseptör antagonizminin astım için çekici bir terapötik hedef olduğu görüşünü desteklemektedir (12).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

Çalışmamıza, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun **25.08.2020 tarih ve 16 sayılı** kurul toplantısında **10.150.1.112/118** sayılı kararı ile etik onayı alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi ve çalışmaya alınan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Prospektif çalışmamıza 1 Ekim 2021 – 1 Mayıs 2022 tarihleri arasında Denizli ilindeki Göğüs Hastalıkları Polikliniklerine gelen GOLD kriterlerine göre KOAH tanılı stabil hastalar dahil edildi.

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 Dahil Edilme Kriterleri

1. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak, bilgilendirilmiş gönüllü katılımcı rıza belgesini kabul edenler,
2. 40-85 yaş arası hastalar,
3. GOLD'da tanımlanan kriterlere göre KOAH tanısı almış en az bir yıldır takipli hastalar,
4. SFT'ye koopere olan hastalar,
5. Son bir yıldır düzenli KOAH tedavisi alanlar çalışmaya alındı.

3.2.2. Çalışma Dışlama Kriterleri

1. KOAH dışında akciğer hastalıkları bulunanlar (astım, bronşektazi, pnömoni, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalığı ve akciğer Ca tanısı olanlar),
2. Gebeler,
3. 40 yaş altı ve 85 yaş üstü kişiler,
4. SFT'ye koopere olamayanlar,
5. Bir yıldan daha az süre önce tanı almış olanlar,

6. Tedavi almayanlar,
7. Gönüllü olmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Tanımlar

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

3.4. Çalışma Formu

GINA/GOLD ortak rehberinde tanımlanan basamaklı yaklaşımın önerileri doğrultusunda AKO'nun ayırt edilmesine yönelik özellikleri içeren bir çalışma formu hazırlandı (Ek 1). Formumuz toplam 25 sorudan oluşmakta olup, sosyo-demografik özellikleri, semptomları, tıbbi öyküyü ve GOLD evresini belirlemeye yönelikti. Form hastalarile yüz yüze konuşularak dolduruldu.

3.5. Solunum Fonksiyon Testleri

Çalışmaya Göğüs Hastalıkları polikliniklerimize gelen KOAH'lı hastaların son bir ay içinde yapılmış SFT'leri dahil edildi. SFT için Minispir A23-C.08955 (Roma, Italy) marka el tipi dijital spirometre cihazı 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. 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.

Tablo 6. Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalası (22).

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 yaşıtlarıma 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.

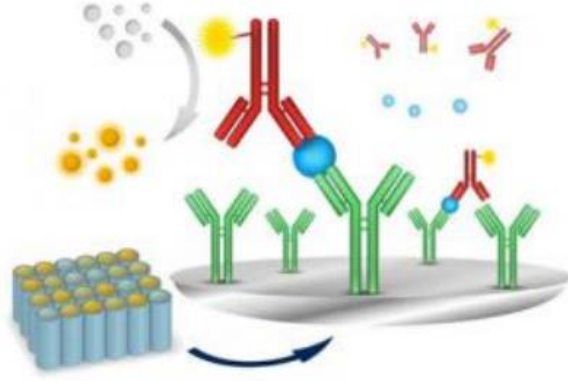
3.7. Laboratuvar Bulguları

Hastalardan EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örneklerinde tam kan sayımı Abbott Celldyn Ruby cihazında çalışıldı. Katılımcılardan sarı kapaklı jelli tüplere alınan venöz kan örnekleri 4100 rpm'de 10 dk santrifüj sonrası serumu ayrıldı. Total IgE Abbott Architect İ2000SR (U.S.A.) cihazında immun türbidimetrik yöntemle ölçüldü. Kalan serum ependorf tüplere 0,5 cc konularak - 80 °C 'de Nüve (Türkiye) marka derin dondurucuda saklandı. Örnekler çalışılacağı gün çalışma sıcaklığına gelmesi beklenerek vortekslendikten sonra Prostaglandin D2 düzeyi PAÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma laboratuvarında BT-Lab marka ticari ELISA kiti ile (Katalog no: EA0185Hu) Biotek ELx800 Absorbance Microplate Reader cihazında çalışıldı.

3.7.1. Prostaglandin D2 Düzeyinin Ölçümü İçin Test Prensipli ve Ölçüm Prosedürü

PGD2 düzeyinin ölçümü için bir Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi

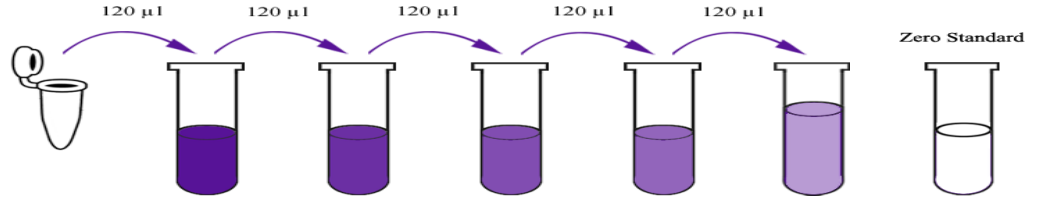
(ELISA) kullanıldı. ELISA kiti sandviç test metodu ile çalışan Bioassay Technology Laboratory (China) firmasının ticari araştırma kitiydi.



Şekil 14. Sandviç ELISA yöntemi.

Plaka, İnsan PGD2 antikoruna ile önceden kaplanmıştı. Numune eklendi ve numunede bulunan PGD2 kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlandı. Daha sonra biyotininmiş İnsan PGD2 Antikoru eklendi ve numunedeki PGD2'ye bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP (Horse Radish Peroksidaz) eklendi ve Biotinylated PGD2 antikoruna bağlandı. Plaka, kitinde verilen kapatıcı ile örtüldü. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP 5 kez yıkama adımı ile uzaklaştırıldı. Daha sonra substrat solüsyonu eklendi ve İnsan PGD2 miktarıyla orantılı olarak renk gelişti. Plaka, tekrar kitte verilen kapatıcı ile örtüldü. 37°C'de 10 dakika daha inkübe edildikten sonra reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırıldı ve 450 nm'de absorbans ölçüldü. Absorbans ölçümü için BioTek Instruments, Inc., (Winooski, VT, ABD) marka absorbance elisa reader kullanıldı. Test serum örneklerinde çalışıldı. Testin serum örneklerindeki ölçüm aralığı 10-1500 ng /L idi (Şekil 15).

800ng/L	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard Diluent
400ng/L	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard Diluent
200ng/L	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard Diluent
100ng/L	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard Diluent
50ng/L	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard Diluent



Standard Concentration	Standard No.5	Standard No.4	Standard No.3	Standard No.2	Standard No.1
1600ng/L	800ng/L	400ng/L	200ng/L	100ng/L	50ng/L

Şekil 15. Prostaglandin D2 ELISA testi için standart hazırlama

3.8. Verilerin Kayıt Edilmesi

Göğüs Hastalıkları polikliniklerine gelen KOAH hastalarından dâhil edilme kriterlerine uygun olan hastalara çalışmamız hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara çalışma formunda yer alan sorular soruldu. Hastaların laboratuvar ve SFT ile birlikte formu 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 immunglobulin E (IgE) düzeyleri incelendi.

Çalışmaya alınan KOAH'lı hastalarda yüksek reversibilitenin pozitif bulunması veya 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 ve mMRC 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.

3.9. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.))

paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca, 25.-75. yüzdeler (Çeyrekler arası aralık - ÇAA) ve kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Bağımsız grup farklılıklarının incelenmesinde; parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız gruplarda t testi; varsayımlar sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki-kare analizi kullanıldı. İncelenecek değişkenlerin ayırt ediciliklerinin belirlenmesi için ROC analizi yöntemi kullanıldı.

ROC analizinde Eğri Altında Kalan Alan (EAKA) bir tanı testi sonucunda hastalarla sağlıklıların birbirinden ne kadar iyi ayrıldığı ölçen performans ölçüsüdür. Pratikte alabileceği en küçük değer 0,5'dir. 0,5 değeri testin hastaları ayırt etmede hiçbir bilgi sağlamadığını, 1,0 değeri ise bütün hastaların ve sağlıklıların doğru sınıflandığını gösterir (Mükemmel test). ROC analizinde EAKA'nın en az 0,80-0,90 arası olması durumunda testin tanısal performansı iyi kabul edilir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 158'i erkek ve 8'i kadındı (n:166) ve yaş ortalamaları $62,78 \pm 9,28$ (40-85) idi. Hastaların 74'ü (%44,6) aktif sigara içicisi, 79'u (%47,6) içmiş bırakmıştı, 13'ü(%7,8) ise hiç içmemişti. Hastaların tamamında (n:166) biomass maruziyeti vardı. Hastaların demografik özellikleri ve mesleki dağılımı Tablo 7'da verildi.

Tablo 7. Tüm hastaların cinsiyet oranı, sigara, biomass öyküsü ve mesleki dağılımları.

		Sayı (n)	Yüzde (%)
CİNSİYET	Erkek	158	95,2
	Kadın	8	4,8
SİGARA	İçiyor	74	44,6
	İçmiyor	13	7,8
	Bırakmış	79	47,6
BİOMASS	Yok	0	0
	Var	166	100
MESLEK	Çiftçi	29	17,5
	Esnaf	35	21,1
	Ev Hanımı	3	1,8
	İşçi	52	31,3
	Memur	16	9,6
	Tekstilci	22	13,2
	Şoför	5	3
	Yok	4	2,4
	Total	166	100,0

Çalışmaya alınan tüm hastalara inhaler önerilmişti. Inhalerler içerisinde en sık

kullanılan 152 (%91,6) hasta ile LABA idi. Hastaların 139'u (%83,7) LAMA, 141'i (%84,9) İKS kullanmaktaydı. Kombine uzun etkili inhaler kullanımda en sık kullanılanı 120 (%72,3) hasta ile LABA+İKS+LAMA kombinasyonuydu. Hastaların 164'ü (%98,8) kullandığı inhalerden fayda görüyordu. Hastaların kullandığı inhalerler Tablo 8'da gösterildi.

Tablo 8. Hastaların kullandığı inhalerler.

		Sayı (n)	Yüzde (%)
KULLANDIĞI İNHALERLER	LABA+İKS	22	13,3
	LABA+İKS+LAMA	120	72,3
	LABA+LAMA	6	3,6
	Sadece LAMA	11	6,6
	Düzenli inhaler kullanmıyor	7	4,2
İKS	Kullanmıyor	25	15,1
	Kullanıyor	141	84,9
LABA	Kullanmıyor	14	8,4
	Kullanıyor	152	91,6
LAMA	Kullanmıyor	27	16,3
	Kullanıyor	139	83,7
KULLANDIĞI İNHALERDEN FAYDA GÖRÜYOR MU?	Hayır	2	1,2
	Evet	164	98,8

Çalışmaya alınan KOAH hastalarının 30'unda (%18,07) SFT'de reversibilite pozitif olarak saptandı. Bu hastalar persistan hava akımı kısıtlanması bulunması (Post bronkodilatör FEV1 / FVC < %70) ve bronkodilatör sonrası FEV1'de >200 ml ve %12

artış olması nedeniyle AKO olarak kabul edildi. Bu 30 hastanın 28'i (tüm erkeklerin %17,7'si) erkek, 2'si (tüm kadınların %25'i) kadındı.

Çalışmaya alınan hastaların 73'ünde (%44) KOAH dışında ek hastalık yokken, 93'ünde (%56) vardı. Bu ek hastalıklar içerisinde HT 55 hasta ile (%33,1) en sık görülen hastalık olurken, KAH 41 hastada (%24,7) ve DM 36 hastada (%21,7) görüldü. Ek hastalıkları olan 93 hastanın 38'sinde (%40,8) birden çok ek hastalık olduğu görüldü. KOAH ve AKO hastalarında ek hastalık ve birden fazla ek hastalığı olanların yüzdeleri birbirlerine benzerdi. AKO grubunda en sık görülen ek hastalıklar 7'şer (%23,3) hasta ile HT, DM ve KAH iken KOAH grubunda en sık görülen ek hastalık 48 (%35,3) hasta ile HT idi. Tablo 9'da KOAH ve AKO gruplarındaki ek hastalık görülme oranları verildi.



Tablo 9. KOAH ve AKO grubu ek hastalık görülme oranları.

		Grup				p
		KOAH		AKO		
		n (136)	%	n (30)	%	
EK HASTALIK	Yok	58	42,6	15	50	0,463
	Var	78	57,4	15	50	
BİR DEN FAZLA EK HASTALIK	Bir	104	76,5	24	80,0	0,677
	Birden çok	32	23,5	6	20,0	
DİYABETES MELLİTUS	Yok	107	78,7	23	76,7	0,809
	Var	29	21,3	7	23,3	
HİPERTANSİYON	Yok	88	64,7	23	76,7	0,208
	Var	48	35,3	7	23,3	
KORONER ARTER HASTALIĞI	Yok	102	75	23	76,7	0,848
	Var	34	25	7	23,3	
DİSLİPİDEMİ	Yok	125	91,9	27	90	0,720
	Var	11	8,1	3	10	

KOAH ve AKO hastalarının sigara içme öyküleri ve biomass öyküleri birbirlerine benzerdi. Hastaların GOLD evrelerine bakıldığında A grubu 66 hasta (%39,8), B grubu 47 hasta(%28,3), C grubu 13 hasta (%7,8) ve D grubu ise 40 hasta (%24,1) olduğu görüldü. İki grup arasında GOLD evrelerinde anlamlı bir fark yoktu ($p=0,139$). İki grup arasında inhaler kullanımlarında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. KOAH ve AKO grubu sigara, biomass, GOLD evre özellikleri ve kullandığı inhalerlerin karşılaştırılması.

		Grup				p
		KOAH		AKO		
		n (136)	%	n (30)	%	
SİGARA	İçmiyor	10	7,4	3	10	0,648
	Bırakmış	64	47,1	16	53,3	
	İçiyor	62	45,6	11	36,7	
MESLEKİ MARUZİYET	Yok	66	48,5	16	53,3	0,634
	Var	70	51,5	14	46,7	
GOLD EVRE	A	53	39,0	13	43,3	0,139
	B	35	25,7	12	40,0	
	C	11	8,1	2	6,7	
	D	37	27,2	3	10,0	
LABA	Kullanmıyor	10	7,4	4	13,3	0,285
	Kullanıyor	126	92,6	26	86,7	
IKS	Kullanmıyor	21	15,4	4	13,3	1
	Kullanıyor	115	84,6	26	86,7	
LAMA	Kullanmıyor	23	16,9	4	13,3	0,788
	Kullanıyor	113	83,1	26	86,7	
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, SABA: Kısa etkili beta-2 agonist, SAMA: Kısa etkili antikolinergik, IKS: Inhale kortikosteroid, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik						

Hastaların semptomları ve klinik özellikleri sorgulandığında her iki grup da birbirine benzer özelliklere sahipti (Tablo 11).

Tablo 11. KOAH ve AKO hastalarının semptomlar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

		Grup				p
		KOAH		AKO		
		n (136)	%	n (30)	%	
NEFES DARLIĞI	Yok	7	5,1	0	0	0,353
	Var	129	94,9	30	100	
NEFES DARLIĞI SÜREKLİ Mİ, ARALIKLI MI	Sürekli	59	43,4	8	26,7	0,91
	Aralıklı	77	56,6	22	73,3	
HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI	<40	15	11,0	3	10,0	1
	>40	121	89,0	27	90,0	
ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTİM ÖYKÜSÜ	Yok	116	85,3	25	83,3	0,781
	Var	20	14,7	5	16,7	
ATOPI	Yok	114	83,8	26	86,7	1
	Var	22	16,2	4	13,3	
HIRILTI	Yok	70	51,5	10	33,3	0,72
	Var	66	48,5	20	66,7	
ALERJİK RİNİT	Yok	118	86,8	26	86,7	1
	Var	18	13,2	4	13,3	
SEMPTOMLARDA GÜNLÜK DEĞİŞKENLİK	Yok	14	10,3	0	0	0,760
	Var	122	89,7	30	100	
AİLEDE ASTİM ÖYKÜSÜ	Yok	114	83,8	28	93,3	0,255
	Var	22	16,2	2	6,7	
SEMPTOMLARDA MEVSİMSEL DEĞİŞKENLİK	Yok	43	31,6	11	36,7	0,593
	Var	93	68,4	19	63,3	

AKO grubu hastaların yaş ortalaması 63,7 iken KOAH grubu hastaların yaş ortalamasına 62,5 olarak hesaplandı ($p=0,531$). Vücut Kitle İndeksi (VKİ), KOAH grubunda ortalama 27 iken AKO grubunda ortalama 29,9 olarak bulundu ($p=0,002$). KOAH grubunun sigara-paket yılı ortalama 44,2 iken AKO grubunun ortalama 40,5 olarak hesaplandı ($p=0,914$). KOAH grubunun 1 yıl içerisinde poliklinik başvuru sayısı AKO grubuna göre yüksekken, acil başvuruları ve yıllık yatış sayıları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Her iki grup arasında delta FEV1 ve delta FEV1 yüzdeleri dışında SFT parametreleri birbirine benzerdi.

KOAH grubunun total IgE düzeyleri AKO grubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 12'de gösterildi.



Tablo 12. KOAH ve AKO hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları.

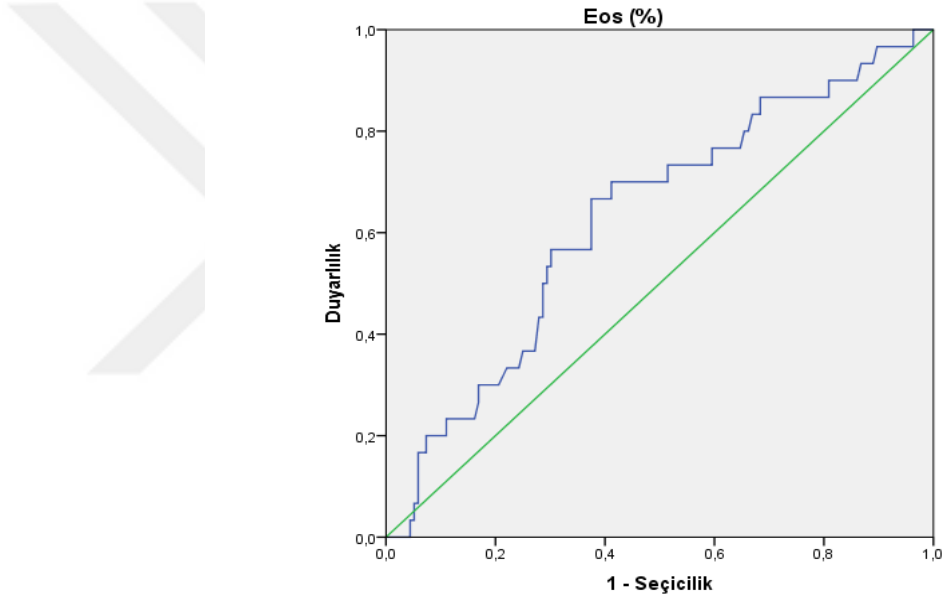
	KOAH		AKO		p
	A.Ortalama ± S.S	Medyan (IQR)	A.Ortalama ± S.S	Medyan (IQR)	
Yaş (yıl)	62,56 ± 9,5	63 (56 - 69)	63,73 ± 8,18	64,5 (57 - 70,25)	0,531 (t=-0,627)
Boy (cm)	166,4 ± 10,75	166,5 (163 - 172)	163,2 ± 20,16	166,5 (161,5 - 172,25)	0,814 (z=-0,235)
Kilo (kg)	75,68 ± 15,23	74,5 (64 - 85)	81,9 ± 15,87	78 (69,5 - 95,5)	0,057 (z=-1,904)
Vkİ (kg/m ²)	27,02 ± 4,78	26,22 (23,25 - 29,74)	29,9 ± 4,46	30,11 (25,55 - 33,83)	0,002* (z=-3,114)
Sigara_Öykü (pk/yıl)	44,24 ± 29,33	40 (30 - 50)	40,5 ± 22,1	40 (30 - 50)	0,914 (z=-0,108)
Biomass Maruziyeti	54,43 ± 13,34	55 (50 - 63)	56,7 ± 10,52	58,5 (50 - 64,25)	0,454 (z=-0,749)
FEV1 (lt)	1,55 ± 0,67	1,4 (0,99 - 2)	1,37 ± 0,51	1,45 (0,93 - 1,68)	0,385 (z=-0,869)
FEV1 %	55,7 ± 20,27	57 (38,25 - 71,75)	52 ± 16,65	52 (36 - 64,25)	0,352 (t=0,933)
FVC (lt)	3,12 ± 5,59	2,47 (1,95 - 3,3)	2,42 ± 0,66	2,5 (1,84 - 2,85)	0,324 (z=-0,986)
FVC %	76,6 ± 20,28	76,5 (62 - 91)	72,1 ± 18,12	72 (59,25 - 88)	0,265 (t=1,12)
FEV1/FVC %	57,49 ± 9,06	59,65 (49,43 - 64,95)	57,89 ± 8,27	57,75 (52,83 - 63,73)	0,915 (z=-0,107)
FEF25-75 (lt)	0,89 ± 0,44	0,80 (0,53 - 1,23)	0,82 ± 0,34	0,88 (0,51 - 0,97)	0,687 (z=-0,403)
FEF25-75 %	30,87 ± 12,89	31 (19,25 - 40)	29,2 ± 11,39	29,50 (18,75 - 36,25)	0,472 (z=-0,72)
Post FEV1 (lt)	1,63 ± 0,71	1,45 (1,06 - 2,08)	1,71 ± 0,46	1,74 (1,28 - 1,91)	0,462 (t=-0,74)
Post FEV1 %	58,19 ± 20,53	58 (43 - 75)	64,1 ± 16,55	63 (53,75 - 73,75)	0,171 (z=-1,37)
Delta FEV1 (lt)	0,08 ± 0,08	0,07 (0,01 - 0,13)	0,32 ± 0,12	0,26 (0,22 - 0,44)	0,0001* (z=-8,1)
Delta FEV1 %	5,97 ± 5,78	4,5 (1 - 9,75)	26,43 ± 19,36	19 (14 - 26,25)	0,0001* (z=-7,801)
Eosinofil (uL)	0,22 ± 0,2	0,18 (0,1 - 0,3)	0,25 ± 0,17	0,23 (0,13 - 0,31)	0,16 (z=-1,405)
Eosinofil %	2,88 ± 6,09	2,02 (1,1 - 3,17)	2,88 ± 1,56	2,87 (1,71 - 3,95)	0,028* (z=-2,199)
Nötrofil (uL)	6,17 ± 2,43	5,76 (4,4 - 7,15)	5,13 ± 1,8	5,02 (3,71 - 5,91)	0,025* (z=-2,237)
Nötrofil %	62,58 ± 9,44	62,21 (56 - 67,93)	58,68 ± 7,81	58,03 (52,92 - 64,91)	0,036* (t=2,109)
Total_IgE (IU/mL)	234,75 ± 773,32	51,3 (21,73 - 126,25)	59,23 ± 103,63	22,8 (6,23 - 54,4)	0,006* (z=-2,771)
PGD2 (ng/mL)	244,68 ± 262,51	187,23 (159,26 - 213,1)	255,37 ± 274,88	186,16 (154,2 - 219,94)	0,858 (z=-0,178)

Bağımsız gruplarda t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. A. ortalama: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdellikler)

Çalışmamızda AKO hastalarının PGD2 düzeyleri ortalama 255,37 (154,2-

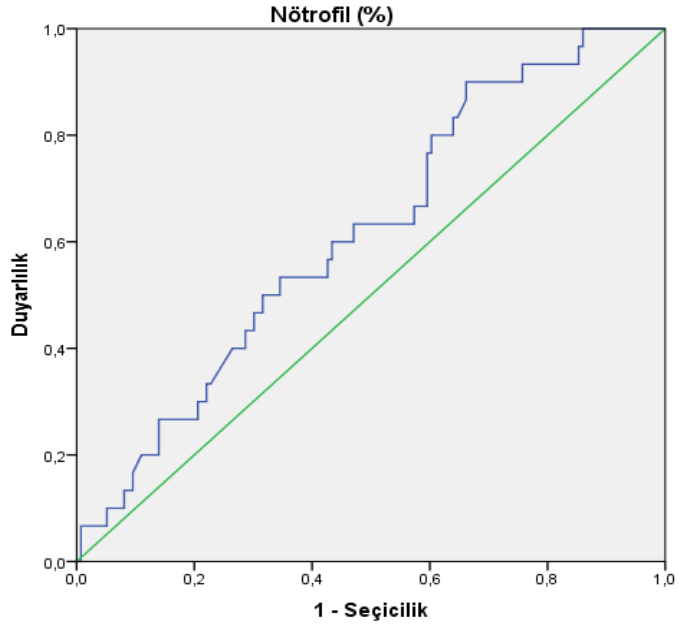
219,94) ve KOAH hastalarının PGD2 düzeyleri ortalama 244,68 (159,26-213,1) çıkmış olup gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. ($p=0,858$) (Tablo 12). PGD2'nin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde AKO hastalarını ayırt etmede başarılı olmadığı sonucuna varıldı. (EAKA: %49, $p=0,858$).

AKO grubunda ortalama eozinofil yüzdesi %2,87 ile KOAH grubunun %2,02 olan ortalama eozinofil yüzdesine göre yüksekti ($p=0,02$). Eozinofil yüzdesinin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde de AKO'yu ayırt etmede bir parametre olarak kullanılmasının tek başına yeterli olmayacağı değerlendirildi (EAKA: %73, $p=0,028$). Eozinofil yüzdesi için ROC eğrisi Şekil 16'da gösterildi.



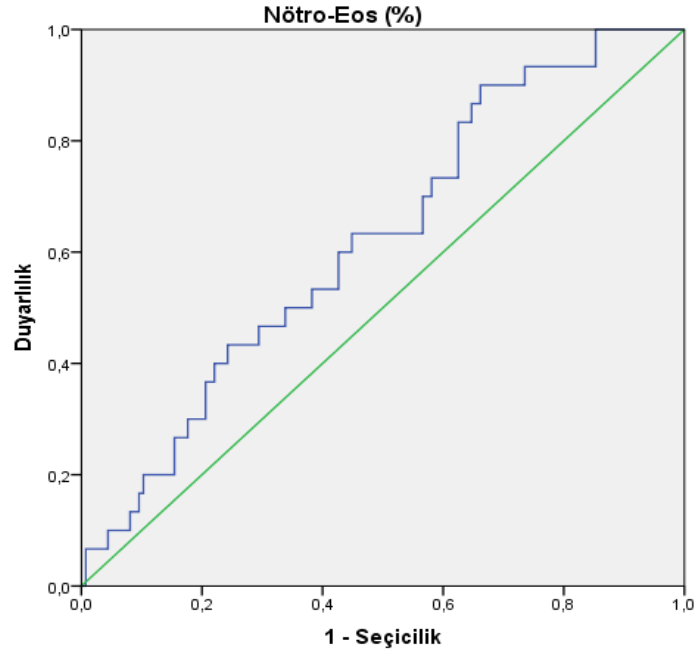
Şekil 16. Eozinofil yüzdesine ait ROC eğrisi.

KOAH'lı hastaların ortalama nötrofil sayıları ve ortalama nötrofil yüzdeleri AKO'lu hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,03$). Nötrofil yüzdeleri değerlendirildiğinde KOAH'lı hastalarda ortalama %62,58 ile AKO'lu hastaların ortalama %58,68 olan düzeylerine göre yüksekti. Nötrofil yüzdesinin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde de AKO'yu ayırt etmede bir parametre olarak kullanılmasının tek başına yeterli olmayacağı düşünüldü (EAKA: %72, $p=0,047$). Nötrofil yüzdesi için ROC eğrisi Şekil 17'de gösterildi.



Şekil 17. Nötrofil yüzdesine ait ROC eğrisi.

Ortalama eosinofil yüzdeleri ve nötrofil yüzdelерinin birlikte AKO tanısındaki değeri ROC analizi ile birleşik modellendiğinde ise ayırt edicilik açısından ayrı ayrı değerlendirilmelerine göre ek bir fayda sağlamadığı görüldü (EAKA: %72, $p=0,037$). Birleşik ROC eğrisi Şekil 18'de gösterildi.



Şekil 18. Nötrofil-Eosinofil yüzdesi birleşik modelleme ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Hava yolu obstruksiyonu ve kronik enflamasyon ile karakterize kronik hava yolu hastalıklarından en sık karşılaşılanlar astım ve Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'dır. Her iki hastalığın etiyolojisi, patofizyolojik ve klinik özellikleri birbirinden farklı olsa da benzer özellikleri bulunmaktadır. Kronik hava yolu hastalığı semptomlarıyla başvuran hastalardan bazıları klinik olarak astım ve KOAH özelliklerini birlikte taşıyabilmektedir. Bu özellikleri taşıyan hastaların tanımlanması için AKO terimi kullanılmaya başlanmıştır. AKO tanımlaması rehberlerde 2000'li yılların başında yer almaya başlamıştır (7,106). GINA ve GOLD rehberlerinde ise AKO'ya 2014 yılından itibaren ayrı bir başlık altında yer verilmiştir (1,5).

Epidemiyolojik çalışmalarda AKO prevalansı için kesin bir oran bildirilmemiştir. Çalışmada kullanılan öykü ve/veya fonksiyonel parametreler gibi tanı kriterlerine ve çalışmanın retrospektif veya prospektif oluşuna bağlı olarak, AKO prevalansının %11-55 arasında değiştiği bildirilmiştir (107). Prevalansın bu kadar değişkenlik göstermesinin sebepleri AKO tanımlamasındaki farklılıklar, farklı toplumların karakteristik özellikleri ve çalışma şartlarının farklılığı olarak düşünülebilir. 915 KOAH'lı hastanın katıldığı COPD Gene çalışmasında hastaların %13'ü AKO olarak tanımlanırken, PLATİNO çalışmasında hastaların %12'sine, başka bir çalışmada ise hastaların %17,4'üne AKO tanısı konulmuş (53,107,108). Marco ve arkadaşları tarafından yapılan 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 bulunmuş (109). Soriano ve arkadaşlarının çalışmasında 50-59 yaş arasında %23, 70-79 yaş arasında %52 oranında AKO'lu hasta bulunmuş (110). Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde on yedi çalışma değerlendirilmiş ve KOAH tanısı ile takip edilen hastaların %27'sinde AKO olduğu tespit edilmiş (111). Özdemir ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada KOAH hastaları arasında AKO tanısı alanların oranı %19 olarak bulunmuş (22). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda AKO oranını incelediğimizde, KOAH tanılı hastalarımızın %18,07'sine AKO tanısı konuldu ve şimdiye kadar yapılan çalışmalar ile benzer olduğu görüldü.

Astım daha çok genç yaşlarda görülürken KOAH daha çok 40 yaşından sonra görülmektedir. AKO hastaları ise çoğunlukla astım hastalarına göre daha yaşlıyken KOAH hastalarına göre daha genç hastalardır. Birçok çalışmada KOAH grubundaki hastaların AKO grubuna göre daha ileri yaşta olduğu gösterilmiştir (6,112,113). The

UC Davis Asthma Network (UCAN) kliniğinde KOAH'lıların yaş ortalaması 72,4 iken, AKO'lu hastaların 66,7 olduğu tespit edilmiş (108). Çalışmamızda ise yapılan çalışmalardan farklı olarak AKO'luların yaş ortalamasının KOAH'lılara benzer olduğu görüldü.

Cinsiyet dağılımında ise yapılan çalışmaların çoğunda AKO kadın cinsiyette daha yaygın bulunmuş (53,114). GEIRD çalışmasında AKO, her yaş diliminde kadınlarda daha yaygın olduğu görülmüş (109). Japonya'da yapılan çalışmalarda ise, AKO'nun erkek cinsiyette daha sık olduğu görülmüş (115,116). Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH erkeklerde yaygınken, AKO'da cinsiyet oranları birbirine yakınmış. Ancak çalışmaya alınan 14 kadın hastanın %50'sinin AKO olması, cinsiyet olarak AKO'nun kadınlarda daha fazla olduğunu düşündürmüştü (22). Bizim çalışmamızda ise hem KOAH grubunda, hem de AKO grubunda erkek cinsiyetin görülme oranı daha fazlaydı.

AKO ve KOAH hastalarında hastalığın progresyonu açısından önemli risk faktörlerinden biri de obezitedir (5). Barrecheguren ve arkadaşlarının 3125 hasta ile yaptığı çalışmada, AKO grubu hastalarla KOAH'lı hastaların VKİ ortalaması benzer bulunmuş (56). Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında da her iki grubun VKİ ortalamaları benzermiş (22). Yapılan birçok çalışmada ise AKO'lu hastaların VKİ ortalamaları KOAH'lı hastalardan yüksek bulunmuştur (58,114,117). Çalışmamızda da AKO grubunun VKİ ortalaması 30,11 kg/m² iken, KOAH grubunun VKİ ortalaması 26,22 kg/m² idi ve istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

AKO ve KOAH gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden birisi de sigara öyküsüdür. GINA ve GOLD rehberlerinde sigara öyküsü AKO tanı kriterleri içerisinde (1,5). Suzuki ve arkadaşlarının çalışmasında AKO'lu hastaların sigara paket-yıl ortalaması 49,4±44 olarak tespit edilmiş (112). 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±34,3 olarak saptanmış (113). Hardin ve arkadaşlarının çalışmasında AKO hastaları arasında sigara içenlerin oranı %38,7, paket-yıl ortalaması 43,7±20, başka bir çalışmada ise sigara içenlerin oranı %38, paket-yıl ortalaması 27,5±20 olarak saptanmış (44,45). Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında AKO tanısı alan 16 hastanın %31,2'si aktif sigara içicisi, %50'si içmiş bırakmış, %18,8'i ise hiç içmemiş. Çalışmada KOAH grubunun sigara kullanımı ve sigara paket-yıl miktarı AKO'ya göre daha fazla, ancak istatistiksel olarak anlamlı değilmiş (22). Çalışmamızda ise AKO tanısı alan 30 hastanın %36,7'si aktif

sigara içicisi, %53,3'ü içmiş bırakmış, %10'u ise hiç içmemişti. Çalışmamızda da KOAH hastalarının sigara kullanım öyküsü ve sigara paket-yıl oranı AKO'ya göre daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca AKO hastalarında yoğun sigara içiciliği mevcuttu. Bunun çalışmaya alınan tüm hastaların KOAH tanılı olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Biomass maruziyeti AKO ve KOAH gelişimindeki risk faktörlerindedir (5). Literatürde biomass maruziyetini araştıran fazla çalışma yoktur. Malezya'da yapılan KOAH alt tiplerinin incelendiği bir çalışmada AKO hasta grubunda biomass maruziyeti %38,5 olarak tespit edilmiştir (118). PLATINO çalışmasında biomass maruziyeti KOAH'lılarda %25,1, AKO'lularda ise %21,4 oranında bulunmuştur (119). Çalışmamızda hastaların tamamında biomass maruziyeti görüldü. Yapılan çalışmalarda biomass maruziyet yüzdelerinin farklı oranlarda görülmesi; toplumların gelişmişlik düzeyleri ve sosyo-kültürel farklılıklara bağlı olabilir. Çalışmamızda bulunduğumuz çevrede kırsal bölgede yaşayan insanların çokluğu ve sosyo-kültürel düzeyin düşüklüğüne bağlı oranın yüksek olduğu düşünülmüştür.

AKO ve KOAH'lılarda ek hastalıkların varlığı; semptomları, yaşam kalitesini, hastalığın yönetimini, komplikasyonları, ekonomik yükü ve mortalitesini olumsuz şekilde etkilemekte, hastaların tedaviye uyumunu azaltmaktadır (1,5). Yapılan bazı çalışmalarda AKO ve KOAH'lılarda en sık görülen komorbidite HT iken ikinci sırada DM yer almış (120,121). Çalışmamızda AKO hastalarının %50'sinde ve KOAH'lı hastaların %57,4'ünde komorbidite vardı. Yine KOAH grubunda birden fazla ek hastalık görülme oranı AKO grubuna göre hafif daha yüksekti. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak AKO grubunda görülen ek hastalıkların oranları birbirine yakındı. 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 (53,113). Çalışmamızda ise KOAH ve AKO grubunda komorbidite sıklığı açısından anlamlı fark görülmedi.

GINA-GOLD rehberlerinde alerjik rinit öyküsü AKO tanısının minör kriterleri içerisindedir. Alerjik rinit öyküsü AKO ile ilgili çalışmalarda çoğunlukla sorgulanmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada AKO hastalarının %36,6'sında alerjik rinit öyküsü varken KOAH hastalarının %6,8'inde tespit edilmiş (113). Başka bir çalışmada da, AKO hastalarında alerjik rinit sıklığı KOAH hastalarına göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuş (50). Çalışmamızda ise, AKO hastaları ve KOAH hastaları arasında alerjik rinit öyküsü açısından fark görülmedi.

Atopi, kişinin genetik özellikleri nedeniyle alerji gelişimine eğilimli olmasıdır. Yapılan bir çalışmada AKO'lularda atopi sıklığı %63,9 çıkmıştır (122). Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atopi yüzdeleri KOAH'lılarda %62 ve AKO'lularda %55 olarak benzer bulunmuş (123). Çalışmamızda da atopi oranları birbirine benzer şekilde KOAH grubunda %16,2 ve AKO grubunda %13,3 tespit edildi. Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında ise atopi öyküsü AKO 'lularda KOAH'lılara göre belirgin olarak yüksek bulunmuş (22).

Atopi tanısında Total IgE düzeyinin yeri yoktur, ancak AKO'lu hastaların astım özellikleri de taşıması sebebiyle bu hastalarda yüksek olabileceği düşünülmüş (50). Hashimoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periferik kanda total IgE düzeyi KOAH'lı hastalarda ortalama 415,1 IU/mL iken AKO'lu hastalarda ortalama 833,2 IU/mL ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklıymış (113). AKO prevalansının ve klinik özelliklerinin araştırıldığı bir başka çalışmada KOAH grubunda total IgE düzeyi ortalama 249,5 IU/mL iken AKO grubunda 583 IU/mL bulunmuş ve anlamlı olarak değerlendirilmiş (124). Yakın zamanda KOAH ve AKO hastalarında total IgE ve spesifik IgE'lerin bakıldığı bir çalışmada KOAH'lıların ortalama total IgE düzeyleri 258 IU/mL iken, AKO'luların 375 IU/mL olarak ölçülmüş (125). Çalışmamızda bu çalışmalara zıt olarak periferik kanda bakılan ortalama total IgE düzeyi KOAH'lı hastalarda ortalama 234,75 IU/mL ölçülürken, AKO'lu hastalarda ise 59,23 IU/mL idi ve anlamlı olarak düşük bulundu.

KOAH hastalarında nötrofilik inflamasyon baskınken astım hastalarında eozinofilik inflamasyon daha baskındır (1,5). Ancak orta ve ağır semptomları olan birçok astım hastasının hava yollarında bol miktarda nötrofil saptandığı gibi, KOAH tanılı hastaların %30'u ila %40'ında balgamda ve periferik kanda eozinofil sayısında artış gösterilmiştir (45). AKO hastaları astım ve KOAH'ın özelliklerini taşıdığı için hem nötrofilik hemeozinofilik inflamasyon birlikte görülebilir. Bir çalışmada eozinofil sayısı KOAH'lı hastalarda ortalama 160/ μ l iken, AKO'lu hastalarda ortalama 190/ μ l tespit edilmiş (126). AKO ve KOAH hastalarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da periferik eozinofil yüzdesi, AKO hastalarında KOAH hastalarına göre daha yüksek bulunmuş (126). Amerika'da yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri %2,73 oranında bulunurken AKO'lu hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri %3,18 olarak bulunmuş (127). Çalışmamızda ise AKO hastalarının periferik eozinofil yüzdesi (%2,87) KOAH hastalarına (%2,02) göre anlamlı yüksekti. KOAH grubunun periferik nötrofil ortalama sayısı (5,76) ve yüzdesi (%62,21) de AKO

grubuna(5,02 ve %58,03) göre anlamlı oranda daha yüksekti ve diğer çalışmalarını destekliyordu. Ancak ayrı ayrı ve birlikte modelleme ROC analizleri ile eosinofil yüzdesi ve nötrofil yüzdesinin tanısall performansının yeterli olmadığı görüldü (sırasıyla EAKA: %73, %72, %72).

KOAH hastalarındaki gibi AKO hastalarında da tedavinin esas basamağını inhaler tedavisi oluşturmaktadır. Tommola ve arkadaşlarının çalışmasında AKO hastalarının %79,4'ünün İKS, %61,8'inin LABA, %23,5'inin ise diğer ajanları (LAMA, LTRA veya teofilin) kullandığı tespit edilmiş (126). Shu ve arkadaşlarının çalışmasında AKO'lu hastalarda İKS monoterapi %3,1, LABA+LAMA kullanımı %11,2, LABA+İKS %22,4, LAMA+İKS %2, LABA+LAMA+İKS %49 olarak bulunmuş. İKS'nin monoterapi veya kombinasyon olarak kullanımı %76,5 oranında tespit edilmiş (113). KOAH ve AKO hastalarının klinik özellikleri, yaşam kaliteleri ve alevlenmeleri ile ilgili yapılan bir çalışmada İKS; AKO'lu hastalar tarafından daha sık kullanılmaktayken, LAMA+LABA kombinasyonu KOAH'lı hastalar tarafından daha sık kullanılmaktaymış (117). Bu çalışmalardan anlaşılıyor ki; AKO tanılı hastalarda İKS kullanımının önemli bir yeri vardır. Çalışmamızda ise AKO hastalarının %86,7'si İKS kullanmaktaydı. Literatür verileri değerlendirildiğinde, AKO tanısı alan hastalarda tedavi revizyonu yapılmasının yararı olacağını düşünüyoruz. Hafif ve orta şiddetteki AKO'lularda İKS+LABA veya İKS+LAMA kombinasyonları kullanılabilir. Üçlü inhaler tedavi (LABA + LAMA + İKS) semptom kontrolü sağlanamayan ve sık alevlenmesi olan AKO'lu hastalarda bir tedavi seçeneğidir (1,5). AKO'da KOAH özellikleri astım özellikleri ile birlikte bulunduğundan ani İKS kesilmesi hastalarda atağa neden olabilir ve hastalar bu yüzden sık atak geçirebilir (1,56). Doğru ve etkili inhaler tedaviye rağmen semptom kontrolü sağlanamayan veya alevlenme sayısı azaltılamayan hastalarda fenotipe dayalı tedavi seçenekleri (biyolojik ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve makrolidler) denenebilir. Ancak, henüz AKO'da bu tedavi yöntemleri kanıta dayanmadığı için rehberlerde yer almamaktadır (49).

Spirometri KOAH ve AKO hastalarında tekrarlanabilir ve tanı koydurucu bir yöntemdir. AKO tanısı için yapılması gereken kriterlerden biridir (5). Amerika'da yapılan bir çalışmada FEV1/FVC değerleri AKO ve KOAH grubunda benzerken diğer spirometrik değerler AKO grubunda daha düşük ölçülmüş (127). Yamamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO hastalarında KOAH hastalarına göre beklenen FEV1 değerleri ve FEV1/FVC oranları daha düşük bulunmuş (124). Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında diğer çalışmalara benzer olarak AKO hastalarının SFT değerleri KOAH'lı hastalara göre anlamlı olarak daha düşükmüş (22). Çalışmamızda

ise AKO ve KOAH grubunun SFT değerleri arasında delta FEV1 (lt) ve delta FEV1% değerleri dışında bir fark gözlenmedi. KOAH hastalarında reversibilite testinin pozitif olması AKO açısından anlamlıdır. Miravitles ve arkadaşlarının yaptığı saha çalışmasında KOAH hastalarından önceden astım öyküsü olanlara AKO tanısı konulmuş ve bunların %28,8'inde pozitif reversibilite saptanmış (53). Yamamura'nın çalışmasında AKO'lu hastaların %32,4'ünde pozitif reversibilite tespit edilirken KOAH'lı hastalarda bu oran %9,5'muş (124). Çalışmamızda ise AKO'lu hastaların tamamında reversibilite pozitif iken, KOAH'lılarda negatifti. Astım hastalarında reversibilite pozitifliği beklenen bir bulgudur. Ancak hastalık kontrol altındaysa veya hasta kontrol edici ilaç tedavisi alıyorsa görülmeyebilir. KOAH'ta da reversibilite pozitifliği olabilir. Özellikle FEV1 düşük olduğunda daha sık görülür. AKO'da reversibilite varlığı rastlanan ve özellikle FEV1 düşük olduğunda sık rastlanan bir bulgudur (1).

AKO tanılı hastalar sadece astım veya sadece KOAH tanılı hastalar ile karşılaştırıldığında daha semptomatik olabileceklerini gösteren çalışmalar vardır. Miriam ve arkadaşlarının yaptığı CanCOLD alışmasında AKO hastalarının yıllık alevlenme ve servis yatış sayıları KOAH hastalarınınkinden yüksek bulunmuş (128). Beş Latin Amerika ülkesinde yapılan PLATINO alışmasında KOAH hastaları AKO hastaları ile karşılaştırıldığında AKO'luların daha fazla solunumsal semptomlarının olduğu, akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu, alevlenme oranlarının 2,1 kat ve hastaneye yatış oranlarının dört kat fazla olduğu tespit edilmiş (52). Uzak doğuda yapılan başka bir çalışmada AKO grubunun KOAH grubuna göre daha sık acil servise başvurduğu ve daha sık hastanede yattığı saptanmış (121). Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında son bir yıl içinde AKO'luların KOAH'lılara göre acil başvuruları, poliklinik başvuruları ve servis yatışları daha fazlaymış (22). EPI-SCAN alışmasında AKO hastalarının KOAH'lılara göre solunumsal semptomlarının ve ataklarının daha sık olduğu tespit edilmiş (53). Yapılan başka bir çalışmada AKO ve KOAH hastalarının yıllık acil servis başvuru ve hastanede yatış sayıları benzer bulunmuş (117). Bizim alışmamızda da AKO ve KOAH hastalarının yıllık acil servis başvuruları ve yatış sayıları birbirine benzerdi. Alonso ve arkadaşları alevlenmeler, acil servis başvuruları veya hastane yatışları açısından AKO ve KOAH fenotipleri arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlar (129). Çalışmamızda da benzer şekilde semptom, alevlenme sıklığı, acil servis başvuruları ve servis yatışları açısından AKO ve KOAH grupları arasında herhangi bir fark görülmedi.

KOAH'ın ağırlığını, hastane başvurusunu ve alevlenme sayısını değerlendiren

GOLD birleşik evrelemesi AKO'lu hastalarda da bakılmıştır. Hashimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO'lu ve KOAH'lı hastalar daha çok A ve B gruplarında sınıflandırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış (113). Çalışmamızda da benzer şekilde AKO'lu ve KOAH'lı hastalar daha çok A ve B gruplarında yer aldı. GOLD evre dağılımları AKO ve KOAH hastaları arasında benzerdi. Hardin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AKO ve KOAH hastalarının GOLD evreleri birbirleri ile benzer çıkmış (107). Japonya'da yapılan AKO'nun klinik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada da gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamış (130). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise daha çok A ve D grubu hastalar olsa da diğer çalışmalarda olduğu gibi gruplar arası anlamlı bir fark yokmuş (22).

GOLD evrelerini belirlerken KOAH tanılı hastalarda mMRC veya CAT skorlamaları kullanılır. Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında her iki grubun mMRC ve CAT skorları benzermiş (22). Lázár ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise her iki gruptaki mMRC ve CAT skorları yüksek ve benzer bulunmuş (117). Japonya'da yakın zamanda yapılan çalışmada AKO'lu ve KOAH'lı hastaların mMRC ve CAT skorları benzer bulunmuş (113). Yine başka bir çalışmada AKO ve KOAH hastalarının mMRC ve CAT skorları benzer çıkmış (130). Çalışmamızda da bahsedilen diğer çalışmalarda olduğu gibi AKO ve KOAH hastalarında mMRC skorları benzer bulundu, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde astım ve KOAH hastalarındaki AKO görülme oranının %11-55 arasında değiştiği bildirilmektedir (1,5). AKO literatüre yeni giren bir tanıdır. AKO hastalarını astım ve KOAH hastalarından ayırmada kullanılacak bir biyobelirteç henüz tanımlanmamıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma YKL-40 düzeyinin, AKO'lu hastaları KOAH'lı hastalardan ve plazma NGAL düzeyinin ise AKO'lu hastaları astımlı hastalardan ayırt etmede kullanılacak biyobelirteçler olabilecekleri sonucuna varılmış (131). Shirai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum periostin seviyeleri astım ve AKO hastalarında yüksek bulunmuş, YKL-40 ise AKO ve KOAH hastalarında yüksek bulunmuş. AKO hastalarında serum periostin ve YKL-40 düzeyinin yüksek olması, bu hasta grubunu KOAH ve astım hastalarından ayırmada anlamlı biyobelirteçler olabileceklerini düşündürmüştü (15).

Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) değeri AKO hastalarında KOAH hastalarına göre anlamlı yüksek çıkmış ve

25,50 ppb üzerindeki FeNO değerinin AKO hastalarının ayırımıda cut off değeri olarak kullanılabilceği sonucuna varılmış (17). Takayama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FeNO ve kan eozinofil düzeyinin birlikte bakılmasının AKO'lu hastaları KOAH'lı hastalardan ayırt etmede faydalı olabileceği sonucuna varılmış (132). olak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bu birlikteliğin her iki hasta grubunun ayırımında anlamlı olmadığı sonucuna varılmış (18). Hirai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AKO hastalarının KOAH'lı ve astımlılardan ayırımı için kan dolaşımındaki 9 farklı mikroRNA (miRNA) araştırılmış, miR-15b-5p'nin AKO'lu hastaları tanımlamada potansiyel bir biyobelirteç olabileceği sonucu elde edilmiş (20).

PGD2; astım dahil birçok alerjik hastalıkta temel olarak mast hücrelerinde üretilen vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenliğin artışını tetikleyen inflamatuvar bir mediyatördür. Solunum yollarında mukus sekresyonunun artışına ve inflamasyon oluşumuna yol açar (9). Literatürde AKO'lu hastalarda PGD2 düzeyleri ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. AKO'lu hastalarda PGD2 seviyesini araştıran Uzan ve arkadaşlarının çalışmasında PGD2'nin AKO'lu hastaları KOAH'lılardan ayırabilecek bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmış (21). zdemir ve arkadaşlarının çalışmasında, AKO hastalarının PGD2 değeri ortalama 215,99 ng/mL ve KOAH'lı hastaların PGD2 değeri ortalama 62,19 ng/mL bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıymış. PGD2'nin tanısalsal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde ise AKO hastalarını ayırımında kullanılabilceği sonucuna varılmış. PGD2'nin AKO hastalarında duyarlılık değeri %75, özgüllük değeri %82,4 olarak elde edilmiş. Youden indeksi ile değerlendirildiğinde tanıda kullanılacak PGD2'nin kesim noktası (cut off) değeri 71,4 ng/mL olarak belirlenmiş. (22). Çalışmamızda ise AKO ve KOAH hastalarının PGD2 seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde AKO'lu hastaları KOAH'lılardan ayırmada PGD2'yi bir biyobelirteç olarak değerlendiren bizim çalışmamız, zdemir ve arkadaşlarının çalışması ve Uzan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma haricinde bir çalışma yoktur. AKO ile ilgili birçok biyobelirteç araştırılmış olsa da henüz görüş birliği oluşmamıştır. Bu yüzden AKO hastalarının KOAH hastalarından ayırımında PGD2 ve diğer biyobelirteçlerin seviyeleri açısından daha fazla sayıda çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu alışmalar ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması COVID-19 pandemisi sürecinde yapıldığından hasta başvurusu ve hasta sayısı azdı. İkinci olarak spesifik IgE llemedi. Üçüncüsü ise birçok verinin anketle elde edilmiş olması nedeniyle subjektif verilerin varlığıdır.

6. SONUÇ

AKO'lu hastaların obstruktif akciğer hastalıkları içindeki oranı önemli bir düzeydedir. Bu hastaların astım ve KOAH'lılara göre, daha semptomatik olduklarını, hastane acil servis başvurularının ve hastaneye yatış sıklıklarının daha fazla olduğunu, ek hastalıklarının daha çok olduğunu ve daha fazla sağlık hizmetlerine ihtiyaç duyduklarını gösteren çalışmalar olsa da benzer olmaları da sözkonusudur. Rehberlerde bazı tanı kriterleri yer almasına rağmen fikir birliği oluşmamıştır. AKO'luları KOAH'lılardan ayırdetmek için çalışılan biyobelirteçler ve elde edilen veriler henüz yeterli düzeyde değildir. Çalışmamızda PGD2'nin AKO hastalarını KOAH hastalarından ayırmada anlamlı bir biyobelirteç olmadığı sonucuna vardık. Bu konuda daha çok veri elde etmek için, daha fazla hasta sayısı içeren ve daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022 [Internet]. 2022. Available from: www.ginasthma.org
2. WHO. World Health Organization. Evidence-Informed Policy Network: EVIPnet in Action. 2021.
3. TÜİK. Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri [Internet]. 2019. Available from: <https://data.tuik.gov.tr>
4. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. Vol. 116, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005. 274–278 p.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2022. Available from: www.goldcopd.org
6. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): A systematic review and meta analysis. PLoS One. 2015 Sep 3;10(9).
7. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. Can Respir J. 2007;14(SUPPL. B).
8. Şen E, Oğuzülgen K, Bavbek S, Günen H, Kıyan E, Türkteş H, et al. Astım-KOAH overlap sendromu. Vol. 63, Tuberkuloz ve Toraks. Ankara University; 2015. 265–277 p.
9. Arima M, Fukuda T. Prostaglandin D2 and TH2 Inflammation in the Pathogenesis of Bronchial Asthma. Korean J Intern Med. 2011 Mar;26(1):8–18.
10. Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: Multiple roles in inflammation and immune modulation. Pharmacol Ther. 2004 Aug;103(2):147–66.
11. Lee K, Lee SH, Kim TH. The biology of prostaglandins and their role as a target for allergic airway disease therapy. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. 2020.
12. Domingo C, Palomares O, Sandham DA, Erpenbeck VJ, Altman P. The prostaglandin D2 receptor 2 pathway in asthma: a key player in airway inflammation. Respir Res. 2018 Sep 29;19(1).
13. Cheng K, Wu TJ, Wu KK, Sturino C, Metters K, Gottesdiener K, 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):6682–7.
14. Gervais FG, Cruz RPG, Chateaufneuf A, Gale S, Sawyer N, Nantel F, et al. Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. Vol. 108, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001. 982–988 p.

15. Shirai T, Hirai K, Gon Y, Maruoka S, Mizumura K, Hikichi M, et al. Combined Assessment of Serum Periostin and YKL-40 May Identify Asthma-COPD Overlap. Vol. 7, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2019. 134-145.e1 p.
16. Wang L, Yao D, Deepak RNVK, Liu H, Xiao Q, Fan H, et al. Structures of the Human PGD2 Receptor CRTH2 Reveal Novel Mechanisms for Ligand Recognition. Vol. 72, *Molecular Cell*. Cell Press; 2018. 48-59.e4 p.
17. Guo Y, Hong C, Liu Y, Chen H, Huang X, Hong M. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide for asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Vol. 97, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
18. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Marott JL, Lange P. Combined value of exhaled nitric oxide and blood eosinophils in chronic airway disease: The Copenhagen General Population Study. Vol. 52, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2018.
19. Mostafavi-Pour-Manshadi SMY, Naderi N, Barrecheuren M, Dehghan A, Bourbeau J. Investigating Fractional Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma-COPD Overlap (ACO): A Scoping Review. Vol. 15, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Taylor and Francis Ltd; 2018. 377–391 p.
20. Hirai K, Shirai T, Shimoshikiryo T, Ueda M, Gon Y, Maruoka S, et al. Circulating microRNA-15b-5p as a biomarker for asthma-COPD overlap. Vol. 76, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. 766–774 p.
21. Uzan GC, Borekci S, Doventas YE, Koldas M, Gemicioglu B. The relationship between inflammatory markers and spirometric parameters in ACOS, Asthma, and COPD. *J Asthma*. 2020;57(12):1273–9.
22. Özdemir F. Göğüs Hastalıkları Polikliniğimizde Takip Edilen KOAH Tanılı Hastalarda Astım-KOAH Overlap Sıklığı Ve Prostaglandin D2'nin Tanısal Değeri. *Erzincan*; 2021.
23. Brightling CE, Brusselle G, Altman P. The impact of the prostaglandin D 2 receptor 2 and its downstream effects on the pathophysiology of asthma. 2020;(March 2019):761–8.
24. Murphy DM, O'Byrne PM. Recent Advances in the Pathophysiology of Asthma. *Chest*. 2010 Jun 1;137(6):1417–26.
25. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: A two-step population-based epidemiological study. Vol. 36, *Journal of Asthma*. Marcel Dekker Inc.; 1999. 281–290 p.
26. Çelik G, Soyer Ö, Aydın Ö. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi [Internet]. 2020. 332 p. Available from: <https://www.toraks.org.tr>
27. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: Understanding their role in asthmatic disease. Vol. 24, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2004. 667–683 p.

28. Turktas H, Oguzulgen IK, Kokturk N, Memis L, Erbas D. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma*. 2003;40(4):425–30.
29. Fabio L. M. Ricciardolo, Peter J. Sterk, Benjamin Gaston and GF. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System. *Physiol Rev*. 2004;(84):731–65.
30. Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. Vol. 10, *Current Opinion in Pharmacology*. 2010. 236–245 p.
31. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci J V., Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. Vol. 114, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004.
32. Moghaddami M, Ranieri E, James M, Fletcher J, Cleland LG. Prostaglandin D2 in inflammatory arthritis and its relation with synovial fluid dendritic cells. *Mediators Inflamm*. 2013;2013.
33. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706.
34. Abbafati C. 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 GBD. 2020. 396 p.
35. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Vol. 41, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2020. 315–327 p.
36. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012;379(9823):1341–51.
37. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672–88.
38. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: Inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1334–56.
39. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med [Internet]*. 2014;35(1):17–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.011>
40. Başığit İ. KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2010;1(2):114–8.
41. Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J Am Board Fam Med*. 2013;26(4):470–7.
42. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Allergology International Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int [Internet]*. 2018;67(2):165–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.02.002>

43. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 364, *Lancet*. Elsevier B.V.; 2004. 709–721 p.
44. 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. Vol. 148, *Chest*. American College of Chest Physicians; 2015. 313–320 p.
45. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A. Eosinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697–700.
46. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams M V., Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. Vol. 63, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2008. 761–767 p.
47. Graciela E Silva 1, Duane L Sherrill, Stefano Guerra RAB. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. 2004.
48. Leung JM. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. 2017.
49. Ozden S. Asthma-COPD Overlap. *Güncel Göğüs Hast Serisi*. 2020 Sep 15;8(2):117–24.
50. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. Vol. 7, *International Journal of COPD*. 2012. 283–289 p.
51. Zhou XL. Comparison of clinical features and outcomes for asthma-COPD overlap syndrome vs. COPD patients: a systematic review and meta-analysis. 2021. 25 p.
52. Menezes AMB, De Oca MM, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-Asthma. Vol. 145, *Chest*. American College of Chest Physicians; 2014. 297–304 p.
53. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013 Jul;107(7):1053–60.
54. Wurst KE, Rheault TR, Edwards L, Tal-Singer R, Agusti A, Vestbo J. A comparison of COPD patients with and without ACOS in the ECLIPSE study [Internet]. Available from: <http://ow.ly/Zcycr>
55. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Vol. 11, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Informa Healthcare; 2014. 163–170 p.
56. 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? Vol. 10, *International Journal of COPD*. 2015. 1745–1752 p.

57. Diaz-Guzman E, Mehdi Khosravi, David M. Mannino. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2011;8(6):400–7.
58. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011;48(3):279–85.
59. Maselli DJ, Hanania NA. Management of asthma COPD overlap. Vol. 123, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2019. 335–344 p.
60. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, 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. Vol. 390, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. 659–668 p.
61. Claar D, Hartert T V., Peebles RS. The role of prostaglandins in allergic lung inflammation and asthma. Vol. 9, *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2015. 55–72 p.
62. Peebles RS. Prostaglandins in asthma and allergic diseases. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;193:1–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.08.001>
63. Figen Gürdöl. *Tıbbi Biyokimya*. İstanbul: Nobel Tıp; 2018.
64. A. Harvey R. Lippincotts *Illustrated Biochemistry*. Vol. 53, *Biochemistry*. 2019. p. 1689–99.
65. Rodwell VW., Bender DA., Botham KM., Kenelly PJ. WP. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 30th ed.
66. Smith WL, Urade Y, Jakobsson PJ. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev*. 2011;111(10):5821–65.
67. Yeon-Joo Kang, Uri R. Mbonye, Cynthia J. DeLong, Masayuki Wada and WLS. Regulation of Intracellular Cyclooxygenase Levels by Gene Transcription and Protein Degradation Yeon-Joo. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2007;46(2):108–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
68. Cho W, Kim Y, Jeoung D II, Kim YM, Choe J. IL-4 and IL-13 suppress prostaglandins production in human follicular dendritic cells by repressing COX-2 and mPGES-1 expression through JAK1 and STAT6. *Mol Immunol*. 2011 Mar 1;48(6–7):966–72.
69. Nakayama T. Prostacyclin Analogues: Prevention of Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008;4(4):351–9.
70. Hirata T, Ushikubi F, Kakizuka A, Okuma M, Narumiya S. Two TXA₂ Receptor Isoforms in Platelets Two Thromboxane A₂ Receptor Isoforms in Human Platelets Opposite Coupling to Adenylyl Cyclase with Different Sensitivity to Arg 60 to Leu Mutation 956.). *J Clin Invest*. 1996;97(4):949.

71. Wenzel SE. Emergence of biomolecular pathways to define novel asthma phenotypes: Type-2 immunity and beyond. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(1):1–4.
72. Parulekar AD, Kao CC, Diamant Z, Hanania NA. Targeting the interleukin-4 and interleukin-13 pathways in severe asthma: Current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):50–5.
73. Maya R, Karta, David H, Broide and TADT. Insights into Group 2 Innate Lymphoid Cells in Human Airway. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016. 2016;
74. Samuchiwal SK, Boyce JA. Role of lipid mediators and control of lymphocyte responses in type 2 immunopathology. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;141(4):1182–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.006>
75. Choi YH, Lee SN, Aoyagi H, Yamasaki Y, Yoo JY, Park B, et al. The extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase/ribosomal S6 protein kinase 1 cascade phosphorylates cAMP response element-binding protein to induce MUC5B gene expression via D-prostanoid receptor signaling. *J Biol Chem* [Internet]. 2011;286(39):34199–214. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.247684>
76. Stinson SE, Amrani Y, Brightling CE. D prostanoid receptor 2 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells) protein expression in asthmatic patients and its effects on bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;135(2):395-406.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.027>
77. Akaba T, Komiya K, Suzaki I, Kozaki Y, Tamaoki J, Rubin BK. Activating prostaglandin E2 receptor subtype EP4 increases secreted mucin from airway goblet cells. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;48(October 2017):117–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.11.001>
78. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 I):391–8.
79. Zhou W, Hashimoto K, Goleniewska K, O’Neal JF, Ji S, Blackwell TS, et al. Prostaglandin I 2 Analogs Inhibit Proinflammatory Cytokine Production and T Cell Stimulatory Function of Dendritic Cells . *J Immunol*. 2007;178(2):702–10.
80. Walker W, Rotondo D. Prostaglandin E2 is a potent regulator of interleukin-12- and interleukin-18-induced natural killer cell interferon- γ synthesis. *Immunology*. 2004;111(3):298–305.
81. Wambre E, Bajzik V, Delong JH, Brien KO, Speake C, Gersuk VH, et al. A phenotypically and functionally distinct human TH 2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. 2018;9(401):1–21.
82. Maric J, Ravindran A, Mazzurana L, Van Acker A, Rao A, Kokkinou E, et al. Cytokine-induced endogenous production of prostaglandin D2 is essential for human group 2 innate lymphoid cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2202-2214.e5.

83. Zhou Y, Wang W, Zhao C, Wang Y, Wu H, Sun X, et al. Prostaglandin E2 inhibits group 2 innate lymphoid cell activation and allergic airway inflammation through E-prostanoid 4-cyclic adenosine monophosphate signaling. *Front Immunol.* 2018;9(MAR):1–13.
84. Zhou W, Toki S, Zhang J, Goleniewksa K, Newcomb DC, Cephus JY, et al. Prostaglandin I2 signaling and inhibition of group 2 innate lymphoid cell responses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):31–42.
85. Peinhaupt M, Sturm EM, Heinemann A. Prostaglandins and their receptors in eosinophil function and as therapeutic targets. *Front Med.* 2017;4(JUL):1–12.
86. Sedej M, Schröder R, Bell K, Platzer W, Vukoja A, Kostenis E, et al. D-type prostanoid receptor enhances the signaling of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2).
87. Bandar K Baothmana, Jennifer Smitha, Linda J Kaya, S Kim Suvarnab PTP, AAcademic. Prostaglandin D2 generation from human lung mast cells is catalysed exclusively by cyclooxygenase-1 Bandar. *Eur J Pharmacol [Internet].* 2016;115:60–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dineu.2015.08.001>
88. Torres R, Picado C, de Mora F. The PGE2–EP2–mast cell axis: An antiasthma mechanism. *Mol Immunol.* 2015 Jan 1;63(1):61–8.
89. Aso H, Ito S, Mori A, Suganuma N, Morioka M, Takahara N, et al. Differential regulation of airway smooth muscle cell migration by e-prostanoid receptor subtypes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;48(3):322–9.
90. Smith AP, Cuthbert MF, Dunlop LS. Effects of inhaled prostaglandins E1, E2 and F(2 α) on the airway resistance of healthy and asthmatic man. *Clin Sci Mol Med.* 1975;48(5):421–30.
91. Cahill KN, Raby BA, Zhou X, Guo F, Thibault D, Baccarelli A, et al. Impaired E prostanoid2 expression and resistance to prostaglandin E2 in nasal polyp Fibroblasts from subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54(1):34–40.
92. Pavord ID, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Sheller JR, Dworski R. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1905–9.
93. Ortega H, Fitzgerald M, Raghupathi K, Tompkins C ann, Shen J, Dittrich K, et al. A phase 2 study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of DP2 antagonist GB001 and to explore biomarkers of airway inflammation in mild-to-moderate asthma. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(2):189–97.
94. Wasiak W, Szmidt M. A six week double blind, placebo controlled, crossover study of the effect of misoprostol in the treatment of aspirin sensitive asthma. *Thorax.* 1999;54(10):900–4.
95. Hoshino M, Sim JJ, Shimizu K, Nakayama H, Koya A. Effect of AA-2414, a thromboxane A2 receptor antagonist, on airway inflammation in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(6):1054–61.

96. Coleman RA, Sheldrick RLG. Prostanoid-induced contraction of human bronchial smooth muscle is mediated by TP-receptors. *Br J Pharmacol.* 1989;96(3):688–92.
97. Kupczyk M, Kuna P. Targeting the PGD₂/CRTH₂/DP₁ Signaling Pathway in Asthma and Allergic Disease: Current Status and Future Perspectives. *Drugs.* 2017 Aug 1;77(12):1281–94.
98. Gazi L, Gyles S, Rose J, Lees S, Allan C, Xue L, et al. Δ 12-Prostaglandin D₂ is a potent and selective CRTH₂ receptor agonist and causes activation of human eosinophils and Th₂ lymphocytes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005 Jan 1;75(1–4):153–67.
99. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, et al. Prostaglandin D₂ selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH₂. *J Exp Med.* 2001;193(2):255–61.
100. Sha^n L, Gyles, Luzheng Xue, Elizabeth R. Townsend FW and RP. A dominant role for chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 (Th₂) cells (CRTH₂) in mediating chemotaxis of CRTH₂ + CD4 + Th₂ lymphocytes in response to mast cell supernatants. *Immunology.* 2006;119:362–8.
101. Xue L, Salimi M, Panse I, Mjösberg JM, McKenzie ANJ, Spits H, et al. Prostaglandin D₂ activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH₂ cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4).
102. Carr TF, Berdnikovs S, Simon HU, Bochner BS, Rosenwasser LJ. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. *World Allergy Organ J [Internet].* 2016;9(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-016-0112-5>
103. Halwani R, Vazquez-Tello A, Sumi Y, Pureza MA, Bahammam A, Al-Jahdali H, et al. Eosinophils Induce Airway Smooth Muscle Cell Proliferation.
104. Schuligoi R, Schmidt R, Geisslinger G, Kollroser M, Peskar BA, Heinemann A. PGD₂ metabolism in plasma: Kinetics and relationship with bioactivity on DP₁ and CRTH₂ receptors. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(1):107–17.
105. Russell RJ, Brightling CE. Pathogenesis of asthma: Implications for precision medicine. *Clin Sci.* 2017;131(14):1723–35.
106. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(9):331–7.
107. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma [Internet]. Vol. 12, *Respiratory Research.* BioMed Central Ltd; 2011. 127 p. Available from: <http://respiratory-research.com/content/12/1/127>
108. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. Vol. 2011, *Journal of Allergy.* 2011. 1–10 p.

109. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, 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. Vol. 8, PLoS ONE. 2013. 1–7 p.
110. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional venn diagram of obstructive lung disease: Two approximations from the United States and the United Kingdom [Internet]. Vol. 124, Chest. The American College of Chest Physicians; 2003. 474–481 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.2.474>
111. Albertson TE, Chenoweth JA, Pearson SJ, Murin S. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). Vol. 21, Expert Opinion on Pharmacotherapy. Taylor and Francis Ltd; 2020. 213–231 p.
112. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, Matsuura Y, Ikari J, Kasahara Y, et al. Clinical, physiological, and radiological features of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J COPD*. 2015;10:947–54.
113. 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 [Internet]. Vol. 38, Advances in Therapy. Springer Healthcare; 2021. 1168–1184 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01573-x>
114. Inoue H, Nagase T, Morita S, Yoshida A, Jinnai T, Ichinose M. Prevalence and characteristics of asthma–COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. Vol. 12, International Journal of COPD. 2017. 1803–1810 p.
115. Lee H, Van Tho N, Nakano Y, Lee BJ, Park HY. A diagnostic approach and natural course of a patient with asthma-COPD overlap syndrome. Vol. 3, Respirology Case Reports. 2015. 119–121 p.
116. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) [Internet]. Vol. 67, Allergology International. Elsevier B.V; 2018. 165–171 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.02.002>
117. Lázár Z, Horváth A, Tomisa G, Tamási L, Müller V. Impact of Clinical Factors on Generic and Disease-Specific Quality of Life in COPD and Asthma-COPD Overlap with Exacerbations. Vol. 2020, Pulmonary Medicine. 2020.
118. Chai CS, Mos SB, Ng DLC, Goh GMKC, Su AT, Ibrahim MAB, et al. Clinical phenotypes and health-related quality of life of COPD patients in a rural setting in Malaysia- A cross-sectional study. Vol. 20, BMC Pulmonary Medicine. BMC Pulmonary Medicine; 2020. 1–9 p.
119. Menezes AMB, De Oca MM, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype : COPD-Asthma. *Chest*. 2014;145(2):297–304.

120. Shantakumar S, Pwu RF, D'Silva L, Wurst K, Kuo YW, Yang YY, et al. Burden of asthma and COPD overlap (ACO) in Taiwan: A nationwide population-based study. Vol. 18, BMC Pulmonary Medicine. BMC Pulmonary Medicine; 2018. 1–12 p.
121. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Vol. 11, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. 163–170 p.
122. Ojanguren I, Moullec G, Hobeika J, Miravittles M, Lemiere C. Clinical and inflammatory characteristics of Asthma-COPD overlap in workers with occupational asthma. Vol. 13, PLoS ONE. 2018. 1–11 p.
123. Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, Simpson JL. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. Vol. 6, Allergy, Asthma and Immunology Research. 2014. 316–324 p.
124. Yamamura K. The prevalence and clinical features of asthma-COPD overlap (ACO) definitively diagnosed according to the Japanese Respiratory Society Guidelines. 2019;157–64.
125. Toyota H, Sugimoto N, Kobayashi K, Suzuki Y, Takeshita Y, Ito A, et al. Comprehensive analysis of allergen-specific IgE in COPD: mite-specific IgE specifically related to the diagnosis of asthma-COPD overlap [Internet]. Vol. 17, Allergy, Asthma and Clinical Immunology. BioMed Central; 2021. 1–9 p. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00514-9>
126. Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Lehtimäki L, Haanpää J, Niemelä O, et al. Differences between asthma - COPD overlap syndrome and adult-onset asthma [Internet]. Vol. 49, European Respiratory Journal. 2017. 1–10 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02383-2016>
127. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, Carnahan R, Gasana J. Prevalence and features of asthma-COPD overlap in the United States 2007–2012. Clin Respir J. 2018 Aug 1;12(8):2369–77.
128. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SMY, Tan WC, Li PZ, Aaron SD, et al. Identification and definition of asthma–COPD overlap: The CanCOLD study. Vol. 25, Respirology. 2020. 836–849 p.
129. Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-González-moro JM, De Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Vol. 107, Respiratory Medicine. 2013. 724–731 p.
130. Kobayashi S, Hanagama M, Ishida M, Ono M, Sato H, Yamanda S, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with asthma–copd overlap in japanese patients with copd. Vol. 15, International Journal of COPD. 2020. 2923–2929 p.
131. Wang J, Lv H, Luo Z, Mou S, Liu J, Liu C, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. Vol. 19, Respiratory Research. Respiratory Research; 2018. 1–10 p.

132. Takayama Y, Ohnishi H, Ogasawara F, Oyama K, Kubota T, Yokoyama A. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma–COPD overlap. Vol. 13, International Journal of COPD. 2018. 2525–2532 p.



PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA ve YAYIN ETİĞİ KURULU

ÇALIŞMA HASTA FORMU

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 çalışma hasta formu

1. Hasta ad-soyad-yaş:
2. Boy-kilo-BMI:
3. Telefon:
4. Meslek:
5. Komorbid hastalık var mı, varsa nelerdir?
6. Sigara öyküsü: (hiç içmemiş-bırakmış-hala içiyor, paket yılı öyküsü.)
7. Biomass maruziyeti var mı, kaç yıl?
8. Çocukluk çağı astım öyküsü var mı?
9. Alerjik rinit öyküsü var mı?
10. Alerji testi yapılmış mı?
11. Ailede astım veya alerji öyküsü var mı?
12. Kendisinde atopi var mı?
13. Hastalığının başlangıç yaşı: a) <20 b) >40 yaş
14. Solunumsal semptom varlığı (Nefes darlığı, öksürük, balgam, hırıltılı.)
15. Nefes darlığınız varsa sürekli mi/ aralıklı mı?
16. Semptomlar gece sabaha karşı şiddetleniyor mu?
17. Semptomlarda mevsimsel ya da yıldan yıla değişkenlik var mı?
18. Semptomlarda dakikalar, saatler ve günler içinde değişkenlik var mı?
19. Tetikleyicilere (polen, kokular vb.) bağlı semptomlar ortaya çıkıyor mu?
20. Spontan ya da tedavi ile düzelme, bronkodilatöre hızlı yanıt ya da inhale kortikosteroidle haftalar içinde düzelme oluyor mu?
21. Tedaviye rağmen semptomlar devam ediyor mu?
22. mMRC skoru kaç?
23. Son bir yılda solunum şikayetleri ile acil servise kaç kez baş vurdunuz?
24. Son bir yılda solunum şikayetleri ile polikliniğe kaç kez baş vurdunuz?
25. Son bir yılda solunum şikayetleri ile kaç kez yatarak tedavi gördünüz?