



Astım–KOAH Overlap Sendromu Asthma–COPD Overlap Syndrome

Nurcan Kırıcı Berber¹, Talat Kılıç²

¹Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Malatya, Turkey

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Turkey

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma are the most common chronic pulmonary disorders. One in every twelve persons worldwide have asthma or COPD. COPD and asthma are characterized by airway obstruction and chronic airway inflammation. When there are both signs and symptoms of both asthma and COPD in a person, this condition is called Asthma-COPD Overlap Syndrome. Asthma-COPD Overlap Syndrome should be considered when an asthmatic person has persistent airflow limitation and smoking history, or when a person with COPD has a history of childhood asthma and shows reversibility in respiratory function tests and eosinophilia in airflow inflammation. The aim of this article is to describe clinical features and treatment of Asthma-COPD Overlap Syndrome.

Key words: Asthma-COPD Overlap Syndrome, criteria, treatment.

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım en sık görülen kronik akciğer hastalıklarıdır. Dünya genelinde ortalama oniki kişiden birinde astım veya KOAH görülmektedir. KOAH ve astım havayolu obstrüksiyonu, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterizedir. Bir kişide hem astım hem KOAH klinik belirtileri beraber bulunuyorsa, Astım-KOAH Overlap Sendromu olarak tanımlanmaktadır. Astımlı hastada persistan hava akımı kısıtlaması ve sigara öyküsü varsa veya KOAH' lı hastada çocukluk çağı astım öyküsü var, solunum fonksiyon testlerinde reverzibilite ve hava yolu inflamasyonunda eozinofili bulunması durumunda Astım-KOAH Overlap Sendromu düşünülmelidir. Bu makalede Astım-KOAH Overlap Sendromunun klinik özellikleri ve tedavisinin aktarılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Astım-KOAH Overlap Sendromu, tanı kriterleri, tedavi.



Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım en sık görülen kronik akciğer hastalıklarıdır. Dünya genelinde ortalama her on iki kişiden biri astım veya KOAH'dan etkilenmektedir. Her ikisi de havayolu obstrüksiyonu, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterizedir. Bir kişide hem astım hem de KOAH klinik belirtileri beraber bulunuyorsa son yıllarda yeni bir terim olan Astım-KOAH Ortak Sendromu (AKOS) olarak tanımlanmaya başlandı^{1,2}. Astımlı hastada persistan hava akımı kısıtlaması (post bronkodilatör FEV1/FVC <%70), sigara öyküsü veya çocukluk çağı astım öyküsü olan, solunum fonksiyon testlerin (SFT)'de reverzibilitesi ve havayolu yolu inflamasyonunda eozinofilisi olan KOAH'lı hastalarda AKOS akla getirilmelidir³. Sigara içen ve ileri yaş hastalarda her iki hastalığın ayırt edilmesi güçtür. Hastaların bir kısmı ne astım, ne de KOAH'dır. Son yıllarda üzerinde en çok tartışılan obstrüktif akciğer hastalığı fenotiplerinden birisi AKOS'dur. Bu hastaların semptomları kronik bir hava yolu hastalığı olduğunu gösterir ama astım, AKOS veya KOAH ayırıcı tanısında semptomlar ve niteliklerinin sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

Bu derlemede yakın zamanda yeni bir kavram olarak gündeme gelen AKOS tüm yönleriyle, güncel bilgiler ve yeni çalışmalar ışığında ele alındı. Astım, KOAH, AKOS tanımı, AKOS'un prevalansı, patogenezi, risk faktörleri, klinik özellikleri, SFT bulguları, radyolojik özellikleri ve tedavisinden sırasıyla aktarılmıştır. Astım veya KOAH'lı hasta hangi bulgularla geldiğinde AKOS akla gelmeli, AKOS tanısı koyduğumuz hastaların tedavileri nasıl yapılmalı sorularına yanıt verilmiştir.

Tanımlar

Astım

Direk ya da indirekt uyarılara karşı havayolunun aşırı duyarlılığı ile gelişen kronik havayolu inflamasyonu ile tanımlanan obstrüktif akciğer hastalığıdır¹. Astımda havayolu inflamasyonunda eozinofilik inflamasyon ön plandadır. T2 helper lenfositleri içerir¹. Hava yolu obstrüksiyonu daha çok düz kas spazmindan kaynaklanır. Hava yolu mukusu ve inflamasyonu da obstrüksiyona neden olur. Nöbetler şeklinde gelen öksürük, dispne, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma ve baskı hissi yakınmaları ve ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile birlikte tanımlanır¹. Semptomlarla birlikte hava akımı kısıtlılığı ve yoğunluğu da değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenler allerjen, iritan, egzersiz, viral infeksiyon, stres vs ile uyarılır ve

çeşitli faktörlerle tetiklenmektedir. Hava akımı kısıtlılığı ve semptomları sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzelebilir.

KOAH

Başta sigara olmak üzere akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı havayolu ve/veya alveollerin anormal inflamatuvar cevabına bağlı genellikle ilerleyici, kalıcı hava akım kısıtlanması ile karakterize, yaygın, engellenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. KOAH atak sıklığı ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur². KOAH kronik bronşit ve amfizem komponentlerini içerir. KOAH küçük hava yolları, akciğer parenkimi ve damarlarında kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. İnflamasyonda makrofajlar, T lenfositleri (özellikle CD8+ lenfositler) ve nötrofiller görev alır. KOAH'da nötrofilik inflamasyon ön plandadır⁴.

Aktif inflamatuvar hücreler lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroze edici faktör (TNF) gibi nötrofilik inflamasyonu sürdüren ve parenkim hasarına neden olan birçok mediyatör salgırlar. KOAH patogeneğinde rol oynayan diğler iki mekanizma proteinaz-antiproteinaz ve oksidan-antioksidan dengesizliğidir. Sigaranın oluşturduğu inflamasyonla artan proteinazlar mevcut antiproteinazlarla yeterince engellenemez. Sigara önemli bir oksidan kaynağıdır. Oksidanlar direkt hasar vermeleri dışında, antiproteinazların da etkisini azaltmaktadır. Atakda inflamasyon, proteinaz-antiproteinaz ve oksidan-antioksidan dengesizliği artmakta, sistemik etkiler daha belirgin hale gelmektedir. Akciğerlerdeki patolojik değişiklikler hastalık seyri esnasında sırasıyla aşırı mukus salgılanmasına, silier disfonksiyona, hava akımı kısıtlanmasına, akciğerlerde aşırı havalanmaya, gaz değişimi anormalliklerine, solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale'ye neden olur².

KOAH sıklıkla orta-ileri yaşdaki (40-45) yetişkinlerde görülür. KOAH'da hava yolu obstrüksiyonu; düz kas kontraksiyonu, havayolunda aşırı mukus olması, doku parçalanması ve elastik recoil kaybı sonucu meydana gelir. KOAH'ın en sık görülen semptomları kronik öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığıdır. Hastalığın tanısı için SFT yani spirometre zorunludur. Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaşdaki yetişkinlerde, spirometrik incelemede kalıcı hava akımı obstrüksiyonu saptanması [post bronkodilatör; zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm (FEV1)/ zorlu vital kapasite (FVC) < %70]] tanıyı doğrular². KOAH, farklı tedavilere farklı yanıtlar veren, fakat henüz çok iyi anlaşılabilen fenotiplere sahiptir. Bu nedenle bir sendrom olarak da

değerlendirilebilir.

AKOS

Genetik risk faktörleri, altta yatan mekanizmaları, patolojik bulguları, klinik özellikler (tanı kriterleri), tedaviye cevabı ve prognozu açısından henüz yeterli tanımlanamamış bir antitedir⁵. AKOS, GINA ve GOLD rehberinde “persistan havaakımı kısıtlaması olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir” şeklinde tanımlanmıştır^{1,2}. Persistan hava akım kısıtlaması (post bronkodilatör FEV1/FVC < %70) ve sigara öyküsü olan astımlı hastada veya çocukluk çağı astım öyküsü olan, SFT’de reverzibilitesi ve hava yolunda eozinofilisi olan KOAH’lı hastada AKOS akla getirilmelidir³. Son çalışmalarda üzerinde en çok araştırılan ve tartışılan obstrüktif akciğer hastalığı fenotiplerinden birisi AKOS’dur. AKOS için, çeşitli tanımlar önerilmiştir. Bunlar; Astım-KOAH Ortak Sendromu, fiks hava yolu obstrüksiyonlu astım, astım&KOAH fenotipi, hiperreaktif KOAHfenotipi, karma Astım-KOAH fenotipi, KOAH ile kombine astım,eozinofilik KOAH fenotipi, astım ve KOAH birlikteliği, astmatik özellikli KOAH,spastik bronşit, astmatik komponenti olan KOAH, gibi değişik tanımlamalar önerilmiştir³. Bu hastaların semptomları kronik bir hava yolu hastalığı olduğunu gösterir ama astım, AKOS veya KOAH ayırıcı tanısında semptomlar ve niteliklerinin sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

AKOS Prevalansı

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AKOS prevansının oranı kesin olarak bildirilmemiştir. AKOS prevalansının %15-20 arasında olduğunu bu oranın astım ve KOAH tanı kriterlerine ve hastaların yaş gruplarına göre değiştiği bildirilmektedir¹². Wellington solunum araştırmasında 3500 katılımcıyla yapılan anketlerde tomografi, SFT ya da her iki kriter alınarak değerlendirilen hastaların %20’inde KOAH tanısı konulmuş ve %55’inde ek olarak astım kliniği de bulunduğu ortak klinik tabloyu ifade eden AKOS olarak tanımlanmışlardır⁶. Başka bir çalışmada Marco ve arkadaşları tarafından yayınlanan GEIRD (Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases) çalışmasında (n= 8360); doktor tanılı AKOS oranı 20-44 yaş arasında %1.6 (% 95 güven aralığı (CI):% 1,3-2,0), 45-64 yaş arasında %2.1 ve 60-84 yaş arasında %4.5 (95% CI (CI):% 3.2-5.9) bulunmuştur⁷.

AKOS tüm yaş dilimine bakıldığında kadınlarda daha sık bulunmuştur(OR:1.63; 95% CI: 1.15–2.31)⁷. KOAH’ın genetik temeli ve fenotiplerini araştıran çok merkezli COPD Gene çalışmasına

alınan 915 KOAH'lı hasta içinde 119 (%13) olgu AKOS olarak tanımlanmıştır⁸. Bu çalışmada hastaların farklı klinik öyküleri olduğu, ciddi ve sık alevlenme geçirdikleri, tedaviye yanıtlarının ise farklı olduğu gözlemlenmiştir. PLATİNO çalışmasında AKOS prevalans %12, sık alevlenme geçiren hastalarda risk daha yüksek olarak bulunmuş⁹. Bu çalışmanın sonucu COPD Gene çalışma sonucu ile benzer bulunmuş. "The UC Davis Asthma Network (UCAN)" ağır astım kliniğinde AKOS prevalansı, ağır astım olgularının yarısı kadardır (%24,3 vs.%52,9, p=0,0009). Astımlı hastalarda ortalama yaş 51,3 iken, KOAH'lılarda 72,4, AKOS için 66,7'dir. Yaşla birlikte AKOS oranı artmaktadır¹⁰. Çok merkezli, kesitsel, ilk popülasyon çalışmasında 3885 kişi arasında spirometrik ölçümler ve öyküye dayanarak olguların %17.4'üne AKOS tanısı konmuştur¹¹. Soriano'nun çalışmasında ise 50-59 yaş arasında %23, 70-79 yaş arasında %52 oranı verilmektedir¹².

Risk Faktörleri ve Patogenez

Birkaç olası yol erişkinlerde AKOS ortaya çıkmasına neden olabilir. Birinci yol erken başlangıçlı astımı olan hastalarda sigara içme alışkanlığı sabit hava akımı kısıtlamasına ve KOAH gelişmesine neden olabilir. Diğer bir yol ise ömür boyu sigara içme öyküsü olan KOAH ve yetişkin başlangıçlı eozinofilik astım AKOS ortaya çıkabilir. AKOS'da altta yatan nedenin inflamasyon ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmamaktadır. İndükte balgamda eozinofilisi olan KOAH ve AKOS hastalarının IKS'e iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır¹³⁻¹⁵. Balgamda nötrofili olan astım hastalarında prognoz daha kötüdür. AKOS'lu hastalarda Th-1 paterninin olduğu (karakteristik KOAH) ve Th-2 paterninin olduğu (astımla karakterize) inflamasyonda rol oynadığı düşünülerek ileri yıllarda yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olabilir. Periostin; 90-kDa ağırlığında hücre dışı matris proteini, akciğer fibroblastlarından ve hava yolu epitel hücrelerinden interlökin (IL) -4 ve IL-13 tarafından indüklenir. Hava yolu eozinofilisi'nin ve TH2 ile ilişkili hava yolu inflamasyonunun başlıca biyomarkeri olarak tanımlanır. Bobolea ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; ciddi astımı olan 62 hastada periostin seviyesi ölçülmüş, persistent hava akımı kısıtlaması olan ve eozinofilik fenotipi olanlarda daha yüksek bulunmuş¹⁶.

Astım, KOAH ve AKOS gibi kronik hava yolu hastalıkları genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi sonucu oluşur. Akciğerlerin uygun ve yeterli gelişmemesi bu hastalıklar için en başta gelen risk faktörlerinden biridir. Akciğerlerin gelişimi doğumdan önce başlar ve üçüncü dekata kadar devam eder. Akciğerlerin büyümesiyle akciğer volümü artar ve akciğer fonksiyonları

gelişir. Bu FEV1 ile ölçülmektedir^{17,18}.

Prenatal ve postnatal risk faktörleri akciğerlerin tam gelişimini engeller. Bu risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, gebelikte sigara içilmesi, çocukluk çağında görülen enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, çevresel sigara maruziyetidir. Bu kişiler erişkin yaşa ulaştınca solunum fonksiyonları düşük olarak gözlenir. Özellikle hava kirliliği, sigara, alerjenler gibi çevresel risk faktörleri ile karşılaşmanın zaten düşük olan solunum fonksiyonlarında hızlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum kronik havayolu hastalıklarının klinik bulgularının ortaya çıkması ile sonuçlanır¹⁹⁻²¹. FEV1 obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda 25-50 ml /yıl azalır. Astımda 80 ml/yıl, KOAH da 150 ml/yıl azalır^{17,18}. Tahmini AKOS prevalansı FEV1 yüksek bağımlıdır²².

Aslında AKOS hakkındaki güncel tartışmalar yeni değildir. Orie ve arkadaşları tarafından 1960'lı yıllarda sunulan "Hollanda hipotezi" astım ve KOAH'ı ayırt etmede sık karşılaşılan sorunların olduğundan bahsedilmiştir²³. İngiliz hipotezi ve Hollanda (Ducth) hipotezi gibi iki farklı hipotezle ortak risk faktörlerine maruziyet sonrası neden bir kısmında KOAH, diğerlerinde astım veya AKOS ortaya çıktığını açıklamaya çalışmışlardır. Dutch hipotezine göre astım, KOAH, AKOS hepsi tek bir hastalıktan köken almaktadır ve tablo "kronik nonspesifik akciğer hastalığı" olarak tanımlanmaktadır²⁴. Yapılan çalışmalar özellikle hızlı FEV1 kaybı olan astımlı hastalarda persistan hava akımı kısıtlamasının geliştiğini göstermiştir.

Atopi; astım için bir risk faktörüdür. Alerjik astımı olan hastalar İKS'lerden fayda görürler. KOAH da atopi mevcut olabilir. KOAH da atopinin varlığına yönelik yapılan iki kohort çalışmasında; atopi'nin prevalansı %18 ve %30 oranında gözlemlenmiştir^{25,26}. EUROSCOP(The European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease), prospektif, randomize bir çalışma olup inhaler kortikosteroid tedavisi alan hafif –orta KOAH'lılarda atopi prevalansı %18 oranında görülmüş. Atopi gençlerde, erkeklerde ve body-mass index (BMI) yüksek olanlarda daha çok görülmüş. Atopi ciddi hava yol obstrüksiyonu ve FEV1 düşüşü ile ilişkilendirilmemiş²⁵. Bu çalışmada öksürük ve balgamın atopi ile ilişkisinin olduğunu ve glukokortikosteroid tedavisi alan atopi'li hastalarda bu semptomların daha az görüldüğü gözlemlenmiş.

ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) çalışması, hafif-şiddetli KOAH hastalarında yapılan bir yıl süren çalışmada erkek cinsiyet, yüksek BMI ve kan eozinofilisi atopi kriterleri olarak belirlenmiş²⁶. Başka bir çalışmada atopisi

olan KOAH'lı hastaların glukokortikosteroid tedavisinden daha fazla fayda gördükleri gözlenmiş²⁷. Sigara içen, sık atak geçiren, uzun süredir astım öyküsü olan, non-atopik, erkek, ağır astımlı ve kalıcı yapısal değişiklikleri yoğun olan hastalarda FEV1 kaybının daha hızlı olduğu ve persistan hava akım kısıtlaması geliştiği gösterilmiştir²⁸⁻³². Bu özellikleri taşıyan astımlılar genellikle AKOS için aday olan hastalardır.

Klinik Özellikler

AKOS tanı kriterlerinden ve astım, KOAH, AKOS' un birbiri ile karşılaştırılması yapılmadan önce tablo 1'de²⁹ obstrüktif havayolu hastalığı olan 4 hasta örneği verilmiştir. Burada özellikle yaşlı hastalarda KOAH ve astım kliniği birbiriyle örtüşebilir ve birbirini taklit edebilirler. 'Tipik Astım' ve 'Tipik KOAH' hastası kolayca tanımlanabilirken, aynı şeyi AKOS için söylemek pek mümkün görünmemektedir.

Burada astım ve KOAH'dan köken alan AKOS'lu iki hasta benzer yaşa sahiptir ve her ikisinde de atopi vardır. Astımdan köken alan AKOS'lu hasta sigara içmese de geri dönüşsüz havayolu obstrüksiyonu ve kronik nefes darlığı, hırıltılı solunum alevlenmeleri ve bronş aşırı duyarlılığı eşlik eder. KOAH'tan köken alan AKOS hastasında hava yolu obstrüksiyonunun, bronkodilatör kullanımından sonra geri dönebildiği, kronik nefes darlığı ve hırıltılı solunum alevlenmeleri, bronş aşırı duyarlılığı eşlik edebilir veya etmeyebilir. AKOS'lu iki hastanın AKOS'un astım veya KOAH'dan köken aldığı fenotiplerinden kolayca anlaşılabilir.

Astım; genellikle çocuklukta başlar ama her yaşta da olabilir, solunum semptomları zamanla değişir, sıklıkla aktiviteyi kısıtlar, egzersiz, stres, gülme, toz veya alerjene maruziyetle solunum semptomları artar. SFT normal veya obstrüktif olabilir. Bronş hiperreaktivitesi vardır. Yeni veya geçmişte reverzibilitesi pozitifdir. Semptomlar arasında SFT normal olabilir. Özgeçmişinde birçok hastanın alerjisi vardır. Çocuklukta astım veya ailede astım öyküsü vardır. Klinik süreç sıklıkla kendiliğinden veya tedaviyle düzeler. Akciğer grafiği genellikle normaldir. Ataklar olur ama tedaviyle atak riski oldukça azalabilir. Hava yolu inflamasyonu eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklıdır.

KOAH'ın başlangıç yaşı genellikle >40-45 yaş civarındadır. Solunum semptomları genellikle sürekli. Özellikle egzersiz sırasında artar. Bazen daha iyi, bazen daha kötü olabilir. Solunum fonksiyon testlerinden FEV1 tedaviyle düzelebilir, ama tedavi sonrasında persistan hava akımı kısıtlaması vardır. Semptomlar arasında SFT' de hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımı

kısıtlaması kalıcıdır. Öyküsünde veya aile öyküsünde zararlı gaz, sigara veya biomass maruziyeti vardır. Klinik süreç yıllar içinde tedaviye rağmen genellikle yavaş yavaş ilerler. Akciğer grafiğinde ciddi hava hapsi ve KOAH'a ait diğer değişiklikler vardır. Ataklar tedaviyle azaltılabilir. Hava yolu inflamasyonu balgamda nötrofil, eozinofil, lenfositler ve sistemik inflamasyon bulguları olabilir.

AKOS'un başlangıç yaşı genellikle ≥ 40 yaş, ama çocuklukta ve gençlikte de hastanın yakınmaları olabilir. Solunum semptomlarından egzersiz dispnesi kalıcıdır, ama değişken olabilir. SFT'de hava yolu obstrüksiyonu reverzibl olmasına karşın persistan hava akımı kısıtlanması ve değişkenlik vardır. Semptomlar arasında SFT'de hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımı kısıtlanması kalıcıdır. Öyküsünde veya aile öyküsünde sıklıkla doktor tanıli astım, allerji, ailede astım, zararlı gazlara maruziyet öyküsü vardır. Klinik semptomlar kısmen veya önemli ölçüde tedaviyle azalır. Ancak genel olarak ilerler ve tedaviye ihtiyacı fazladır. Akciğer grafiği KOAH'a benzerdir. Ataklar KOAH'dan daha sık olabilir ama tedaviyle azalır. Balgamda genellikle eozinofili vardır(nötrofil içerebilir veya içermeyebilir) ¹⁻².

GINA-GOLD ortak kılavuzunda da astım veya KOAH özelliklerinden üç veya daha fazla benzer sayıda özelliğe sahip olanların AKOS olarak tanımlanabileceği belirtilmektedir ¹⁻².

GEMA'a göre AKOS kriterleri; KOAH düşündürücü; solunum semptomları olan ve yetişkin sigara içen ve bronkodilatör sonrası(BD) FEV1/FVC <0.7 . Astım özelliklerini düşündürücü; hava akım kısıklığının reversible olması, sistemik ve bronşiyal eozinofilik inflamasyonun olması, atopi öyküsü veya 40 yaş öncesi astım tanısı olması, bu kriterler kesin kabul edilmiş ve yeni bir yaklaşım olarak prednisone ile yapılan oral kortikosteroid testi (30 mg/24 saat, oral prednizon, 2 hafta) bronşiyal obstrüksiyonun reverzibilitesini değerlendirilmek için kullanılmış. Oral prednizon 2 hafta kullanıldıktan sonra FEV1/FVC <0.7 ve BD sonrası FEV1 $>12\%$ AKOS düşünülür. Eğer FEV1/FVC <0.7 ve BD sonrası FEV1 $<12\%$ ise Metakolin verilir. PC20 FEV1 < 4 mg/ml ise AKOS düşünülür. PC20 FEV1 > 4 mg/ml ise eozinofilik inflamasyon(kanda eozinofil $>300/mm^3$ veya balgamda eozinofil $>3\%$ var ise veya FeNO > 50 ppb) AKOS düşünülür²⁴.

İspanyol KOAH Rehberinde 2 majör veya 1 major+2 minör kriter varlığı AKOS düşündürür. Bu kriterler ³⁵; Majör kriterler;1) geçmişinde astım öykü, 2)FEV1 $\geq 15\%$ ve ≥ 400 mL,3) balgamda eozinofili ve -minör kriterler; 1)geçmişinde atopi öyküsü, 2) FEV1 $\geq 12\%$ ve ≥ 200 mL 3)yüksek total IgE olarak listelenmiştir.

Yeni Finlandiya rehberinde, İspanyol rehberine ek olarak; majör kriterler arasında FeNO seviyesinin artması, minör kriterlerde astım için tipik olan zirve akım (PEF) takibini eklenmiştir³⁶. En son yayınlanan Çek Cumhuriyeti rehberinde AKOS kriterleri İspanyol rehberindeki kriterlerle hemen hemen benzer olarak yayınlanmıştır³⁷.

Solunum Fonksiyon Testleri

KOAH'lı bir hastada reverzibl hava yolu obstrüksiyonu(400 µg salbutamol veya 1000 µg terbutalin sonrası FEV1'de bazal değere göre > %12 ve > 200 mL artış) varsa, astımlı bir hastada ise persistan hava akımı kısıtlaması varsa AKOS akla getirilmelidir^{2,38,40}. Bu olgularda Karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) düşüklüğü, statik hiperinflasyon bulguları, bronş aşırı duyarlılığı ve PEF değişkenliği fonksiyonel duruma eşlik edebilir, ancak şart değildir^{1,38,41-43}.

Radyolojik Özellikler

AKOS'un radyolojik özellikleriyle ilgili çok az veri bulunmaktadır. Bunlara göre AKOS'lu olgularda özellikle erken evrelerde radyolojik bulgularda özellik saptanmayabilir. Ancak hastalık ağırlığı arttıkça hiperinflasyon, hava yolu duvar kalınlığında artış, hava hapsi, saydamlık artışı, büller veya amfizematöz değişiklikler de görülebilmektedir^{1, 2, 43}. Sonuçta radyolojik bulgular ağır astım ve KOAH' daki radyolojik bulgulara benzerdir.

Tedavi

Astım'da bronkodilatör tedavi (özellikle kısa ve uzun etkili beta agonistler (SABA, LABA)) ve inhaler glukokortikoidler (İKS) kombine kullanılır.Lökotrien reseptör antagonistleri hafif astımda alternatif olarak seçilebilir¹. Ciddi astımda anti-IgE, uzun etkili antikolinerjik (LAMA) ilaçlar kullanılır fakat FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamıştır.

KOAH tedavisinde asıl amaç sigaranın bırakılması, uzun etkili betamimetik ve uzun etkili antikolinerjik kullanılmasıdır². İnhaler glukokortikoidler ciddi KOAH olan ve sık alevlenme geçirenlerde kullanılır. Bazı KOAH hastalarında reversibilite, hava yolu obstrüksiyonu, hava yolunda eozinofili ve bronş hiperreaktivitesi olabilir. Bu tür hastalar astım gibi düşünülüp İKS tedavisinden fayda görebilirler.

AKOS tedavisi, aslında ağır astım veya semptomları fazla olan ve sık atak geçiren KOAH grubunun tedavisinden farklı değildir. Bahsedilen her iki hastalıkta olduğu gibi AKOS tedavisinin amacı, semptomları kontrol altına almak veya azaltmak, atak, solunum fonksiyon

kayıpları ve ilaç yan etkilerinden oluşan riskleri azaltmaktır. GINA ve GOLD rehberleri AKOS'da kombine tedavi önerileri sunmuşlardır¹. İspanyol, Finlandiya ve Çek Kılavuzuna göre KOAH tedavisine İKS eklenmelidir^{36, 37, 40}.

Tablo 1. Obstrüktif havayolu hastalığı olan dört hasta örneği²⁹

Karakteristik	Tipik Astım Hastası	Tipik KOAH Hastası	Astımdan köken alan AKOS	KOAH'dan köken alan AKOS
Yaş (yıl)	21	65	45	45
Atopi	Evet	Hayır	Evet	Evet
Sigara içen	Hayır	Evet	Hayır	Evet
Paket-yıl	0	95	0	20
Nefes darlığı	Tekrarlayan	Kronik	Ataklarla seyreden kronik nefes darlığı	Ataklarla seyreden kronik nefes darlığı
Wheezing (hırıltı)	Evet	Hayır	Evet	Evet
Reversible havayolu obstrüksiyonu	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Bronş aşırı duyarlılığı	Evet	Hayır	Evet	Evet veya Hayır

Tedavinin olmazsa olmazı İKS' dir. GINA kılavuzunda önerilen astım tedavisi gibi başlanması ve İKS'ler mutlaka bir uzun etkili bronkodilatör, ilk tercih olarak da LABA ile kombine edilmelidir. Astımlı hastalarda olduğu gibi AKOS'lu olgularda da LABA monoterapisinden mutlaka kaçınmak gerekir. İKS'lerin erken başlanması ve dozun astımda olduğu gibi hastalık kontrolüne, SFT ve/veya balgam eozinofilisine göre ayarlanması önerilmektedir. Ağır olgularda İKS +LABA + LAMA yani üçlü tedavi verilmelidir. İnhaler steroidin kesilmesinin bu grup hastada astımda olduğu gibi atağa neden olabileceği unutulmamalıdır^{1, 2, 38, 40}. Hastanın klinik özelliklerine göre, astım ve KOAH'daki fenotipik tedavide olduğu gibi bu tedavilere diğer ilaçlar da eklenebilir^{1, 2, 38}.

AKOS tedavisi ile ilgili şu ana kadar tek bir klinik çalışma mevcut. Buda eş zamanlı KOAH ve astımı olan hastalarda tiotropiumun spirometrik etkileri araştırılmış. Tiotropiumun akciğer fonksiyonlarında düzelmeye ve kurtarma tedavisine ihtiyaçta azalma olduğu gözlemlenmiştir³⁹. AKOS tedavisi tüm bu farmakolojik tedavilerin yanı sıra diğer tedavi stratejilerini de kapsamalıdır. Bunlar; sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon, aşılar, GINA ve GOLD rehberlerinde belirtildiği gibi komorbiditelerin belirlenmesi, tedavisi ve kontrolüdür¹.

AKOS düşünülen ancak aşağıdaki özelliklere sahip hastalar bu konuda uzmanlık gerektiren bir

üst merkeze sevk edilmelidirler².

1. Tedaviye rağmen semptomların devam etmesi ve atakların varlığı,
2. Tanısal belirsizlik ve başka tanı olasılığı,
3. Astım veya KOAH ile uyumlu olmayan atipik semptomların varlığı,
4. Kronik hava yolu hastalığından kuşulanılması
5. Komorbiditelerin varlığı

Sonuç

AKOS ile ilgili çalışmalar, 1962 yılında astım ve KOAH arasında bazı klinik belirtilerin örtüştüğü ve AKOS terimine ilk olarak bu dönemlerde değinilmiş²³. Şu anda, AKOS tanısı için evrensel kabul edilmiş ve onaylanmış kriterler yoktur. Klinik kılavuzlar arasında farklılıklar vardır (GINA 2015 ve GOLD 2017, İspanyol Çek Cumhuriyeti, Yeni Filandiya). Buradaki kılavuzlarda oldukça kısıtlayıcı kriterler bulunmaktadır. Uzmanların % 76'sı tarafından vurgulanan ana husus, net kriterlerin ve altta yatan mekanizmanın açıklanabilmesi için daha çok prospektif çalışmalar yapılması gerektiğidir⁴⁴.

AKOS tanısı uzman hekim tarafından konulmalıdır. Çünkü KOAH, astım, AKOS heterojen bulgulara sahip hastalıklardır. AKOS'un biyokimyasal özellikleri ve mekanizması büyük oranda bilinmiyor⁴⁵. Bazı hipotezlerde vurgulandığı gibi KOAH, astım, AKOS ortak özelliklerinin olduğu ve bunların tek bir kökenden kaynaklandığı savunulmuştur. Bu hipoteze göre klinik tablolar endojen (kalıtım, yaş, cinsiyet) ve ekzojen (Allerjenler, sigara, virüsler ve hava kirliliği) özellikler tarafından belirlenir⁴⁶. KOAH'lı bir hastada bronşial ve sistemik eozinofilik inflamasyon, reversible hava akım kısıklığı, IKS yanıt artışı gibi bu üç özellik varsa bize AKOS'u düşündürür. AKOS hastalarının özelliklerini daha iyi belirlemek ve tedavisi için daha çok çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KOAH ve astım çeşitli fenotip ve endotipler içeren heterojen hastalıklardır. AKOS da Th1 ve Th2 inflamatuvar özellikleri içerir. Balgamda eozinofilisi olan KOAH, balgamda eozinofil-nötrofil olan astım hastaları AKOS kliniği sunar. Astım-KOAH birlikteliği olan hastalarda altta yatan inflamatuvar mekanizmaları, hastalığın biyobelirteçlerini ve tanı kriterlerini doğrulamak için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. AKOS ileride KOAH'ın bir alt endotipi olarak nitelendirilebilir. AKOS'un en önemli tedavi seçeneği IKS+LABA kombinasyonudur. Ama en iyi tedavisi seçeneklerinin açıklığa kavuşması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Asthma, 2016. Available from: www.ginasthma.org. Accessed at May 2017.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. Available from: www.goldcopd.org. Accessed at May 2017.
3. Şen E, Oğuzülgen İK, Bavbek S, Günen H, Kıyan E, Türkteş H et al. Asthma-COPD overlap syndrome. *Tuberk Toraks*. 2015;63:265-77.
4. Mauad T, Dolhnikoff M. Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:31-8.
5. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma COPD overlap syndrome (ACOS): a diagnostic challenge. *Respirology*. 2016;21:410-8.
6. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways disease. *Lancet Respir Med*. 2015;3:719-28
7. 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. *PLoS One* 2013;8:e62985.
8. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder JD, Make BJ et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
9. Menezes AM, Montes de Oca M, 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;145:297-304.
10. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy (Cairo)* 2011;2011:861926.
11. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Munoz 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;107:1053-60.
12. 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. *Chest*. 2003;124:474-81.
13. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Green R, Berry M, Parker D et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60:193-8.
14. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamauchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest*.

- 1999;115:697–702.
15. Kitaguchi Y, Konatsu 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. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7: 283–9.
 16. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, Romero D, Sanz V, Lopez-Carrasco V et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy.* 2015;70:540–6.
 17. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:109-14.
 18. Tashkin DP. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:116-24.
 19. Shi W, Bellusci S, PhD, Warburton D. Lung development and adult lung diseases. *Chest.* 2007;132:651-6.
 20. Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman G. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? . *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1588-94.
 21. Stocks J, Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7:161-73.
 22. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64:728-35.
 23. Orie NGM, Sluiter HJ. Bronchitis: an International Symposium. Assen, Netherlands, Royal van Gorcum, 1961.
 24. Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch hypothesis: allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest.* 2004;126(Suppl 2):96S-104S.
 25. Fattahi F, ten Hacken NH, Löfdahl CG, Hykema MN, Timens W, Postma DS et al. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study. *Respir Res.* 2013;14:10.
 26. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, McCormack MC, Peng E, Pierre-Louis S et al. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:187-92.
 27. Sahn SA. Corticosteroids in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Chest.* 1978;73:389-96.
 28. Matsunaga K, Ichikawa T, Oka A, Morishita Y, Kanai K, Hiramatsu M et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in patients with controlled asthma at baseline. *Respir Med.* 2014;108:976-82.
 29. Postma DS, Rabe KF. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:1241-9.

30. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007;30:452-6.
31. Amelink M, de Nijs SB, Berger M, Weersink EJ, ten Brinke A, Sterk PJ et al. Non-atopic males with adult onset asthma are at risk of persistent airflow limitation. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:769-74.
32. Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:830-7.
33. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2004;24,122-8.
34. GEMA 40. Guía Española para el manejo del asma. 2015. Available at <http://www.gemasma.com>.
35. Soler-Cataluna JJ, Cosío B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Aqüero R et al, Consensus document on the Overlap phenotype COPD-Asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:331-7.
36. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116:291-307.
37. Kovlizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumanova K, Zatloukal J, Zak J et al. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157:189–201.
38. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AW, Yoneda KY, Avdalovic M, Morrissey BM et al. The asthma-COPD overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6:197-219.
39. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med*. 2008;102:50–6.
40. Soler-Cataluna JJ, Cosío B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Agüero R, et al. Consensus document on the Overlap Phenotype COPD-Asthma in COPD. *Arch Bronchopneumol*. 2012;48:331-7.
41. Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. The Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:509.
42. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtatos D, Kioumisl, Pitsiou G et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis*. 2014;6:146-151.
43. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, Matsumoto T, Eguchi M, Moriwaki A et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:159-66.
44. Miravittles M, Alcázar B, Alvarez FJ, Bazús T, Calle M, Casanova C et al. What pulmonologists think

- about the asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1321-30.
45. Slats A, Taube C. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: asthmatic chronic obstructive pulmonary disease or chronic obstructive asthma? *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10:57-71.
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS), 2015. Available from <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>. Accessed at May 2017.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Talat Kılıç
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Malatya, Turkey
e-mail: talatkilic2013@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 09.04.2017**Kabul tarihi/ Accepted:** 10.05.2017