doi • 10.5578/tt.9885
Tuberk Toraks 2015;63(4):265-277
Geliş Tarihi/Received: 25.06.2015 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 10.07.2015

DERLEME
REVIEW

Astım-KOAH overlap sendromu

Elif ŞEN[1]
Kıvılcım OĞUZÜLGEN[2]
Sevim BAVBEK[3]
Hakan GÜNEN[4]
Esen KIYAN[5]
Haluk TÜRKTAŞ[2]
Arzu YORGANCIOĞLU[6]
Mehmet POLATLI[7]
Füsun YILDIZ[8]
Gülfem ÇELİK[3]
Tunçalp DEMİR[9]
Bilun GEMİCİOĞLU[9]
Dilşad MUNGAN[3]
Sevgi SARYAL[1]
Abdullah SAYINER[10]
Nurhayat YILDIRIM[9]

* İlk üç yazarın yazının hazırlanmasında benzer katkıları olmuştur.

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
1 Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey
2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
2 Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey
3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı Ankara, Türkiye
3 Division of Immunology and Allergy, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey
4 Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
4 Clinic of Chest Diseases, Sureyyapasa Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
5 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
5 Department of Chest Diseases, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey
6 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
6 Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey
7 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
7 Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey
8 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
8 Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey
9 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
9 Department of Chest Diseases, Faculty of Cerrahpasa Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey
10 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
10 Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

ÖZET

Astım-KOAH overlap sendromu

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik hava yolu inflamasyonu ve hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize olan ve toplumda sık görülen akciğer hastalıklarıdır. KOAH ve astımlı olgular arasında her iki hastalık için hava yolu inflamasyonunun ve dolayısıyla klinik, fonksiyonel özelliklerin örtüştüğü "Astım-KOAH Overlap Sendromu" (AKOS) olarak tanımlanan hastalar bulunmaktadır. AKOS; persistan hava akımı kısıtlaması (postbronkodilatör FEV_1/FVC < %70) ve reverzibilite ile karakterize, hem astım hem KOAH'ın bazı özelliklerini taşıyan bir sendromdur. Kırk yaş

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Elif ŞEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA - TURKEY
e-mail: esen@ankara.edu.tr

üzeri, sigara içmiş ve çocukluğunda astım öyküsü veya doktor tanılı astımı olan ve persistan hava akımı kısıtlaması ile birlikte reverzibl hava yolu obstüksiyonu (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin inhalasyonu sonrasında FEV_1'de bazal değere göre > %12 ve > 200 mL artış) olan hastada AKOS düşünülmelidir. AKOS prevalansı farklı hasta serilerinde %11-55 oranlarında bildirilmektedir. Yaşla birlikte AKOS oranı artmakta ve her yaş diliminde kadınlarda daha sık görülmektedir. AKOS'lu hastaların; KOAH'a göre genç ama astıma göre daha ileri yaşta hastalar olduğu ve daha semptomatik oldukları gösterilmiştir. Sık ve ağır atak geçirme, bu nedenle hastaneye yatış veya acile başvuru AKOS'ta sıktır ve bu durum hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Rehberlerde AKOS'un farmakolojik tedavisi astım ve KOAH için var olan en uygun tedavi seçeneklerinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Gelecekte ortaya çıkacak tedaviler endotipe dayalı olmalıdır. Klinik fenotip ve altta yatan endotipe yönelik yapılacak klinik çalışmalar gelecekte yazılacak AKOS rehberlerinin temelini oluşturacaktır.

Anahtar kelimeler: *Astım-KOAH overlap sendromu, tanı, rehberler, tedavi*

SUMMARY

Asthma-COPD overlap syndrome

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common lung diseases characterized by chronic airway inflammation and airway obstruction. Among patient with COPD and asthma; there is a group of patients with an overlap between clinical, functional characteristics and airway inflammation patterns, named "Asthma-COPD Overlap Syndrome" (ACOS). ACOS is a syndrome characterized by reversible but persistant airflow limitation (postbronchodilator FEV_1/FVC < 70%) which has some features of both asthma and COPD. ACOS should be suspected in a patient > 40 years, with smoking history, previous asthma diagnosis or history of childhood asthma who has persistant airflow limitation and reversible ariway obstruction (defined by an increase of > %12 of FEV_1 pred or increase of FEV_1 > 200 mL after inhalation of 400 mcg salbutamol or 1000 mcg terbutaline). The prevalence for ACOS has been reported 11-55% in different case series to date and increases by age and is more frequent in females in different age groups. Patients with ACOS are younger than COPD patients and older than asthma patients. Frequent and severe exacerbations and related hospitalization and emergency room visits are common in ACOS and this causes an impaired quality of life. Current recommendations of guidelines for pharmacologic treatment of ACOS have been composed of a combination with optimal COPD and asthma treatment. Future therapeutic approaches should be based on endotypes. Clinical phenotype and underlying endotype driven clinical studies may be the base of ACOS guidelines.

Key words: *Asthma-COPD overlap syndrome, diagnosis, guidelines, treatment*

GİRİŞ

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik hava yolu inflamasyonu ve hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize olan ve toplumda sık görülen akciğer hastalıklarıdır. Hava yolu obstrüksiyonu; astımda değişken, KOAH'ta ise ilerleyici olup persistan niteliktedir. Ancak kronik hava yolu hastalıklarına ait semptomlarla başvuran hastaların bir kısmı klinik olarak hem astım hem de KOAH özelliklerini taşımaktadır. Ayrıca her iki hastalıkta patolojik ve fonksiyonel olarak örtüşen özellikler bulunmaktadır (1,2). Bu özellikleri taşıyan hastaların tanımlanması gereksinimi ile "Astım-KOAH Overlap Sendromu" (AKOS) kavramı oluşmuştur. Kavramın ortaya çıkışı ve tanımlanmasına rağmen, tedavi yaklaşımında her iki hastalığa özgü klinik araştırmalarda, AKOS özelliklerine sahip hastaların metodolojik olarak dışlanması nedeniyle kanıta dayalı öneriler yapılması için yeterli veri yoktur.

Bu derlemenin amacı kronik obstrüktif hava yolu hastalığı spektrumunda varlığı her zaman bilinen, ancak yakın zamanda yeni bir kavram olarak gündeme gelen AKOS'u tüm yönleriyle ve güncel bilgiler ışığında ele almaktır. Bu nedenle öncelikle genel tanımlar, ardından AKOS tanımı, genetik özellikler, epidemiyolojisi, risk faktörleri ve patogenez, klinik özellikler, tanısal incelemeler, inflamasyon ve biyobelirteçlerden söz edilecektir. Son olarak da uluslararası rehberlerin AKOS'a bakışı ve tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

GENEL TANIMLAR

Overlap: Sözlük anlamı iki şeyin kısmen örtüşmesi veya ortak noktalarının/alanlarının olmasıdır. Tıp literatüründe overlap sendromunun net bir tanımı yoktur. Solunum sistemi hastalıklarında overlap sendromu için en sık rastlanan örnekler; KOAH-obstruktif uyku apne birlikteliği ve astım-KOAH overlap sendromudur (3,4).

Komorbidite: Bir kişide iki veya daha fazla bozukluk/hastalık olması başka bir deyişle primer hastalığa eşlik eden en az bir hastalık veya bozukluğun olmasıdır. Hastalıklar aynı zamanda olabilir veya biri diğerini takip edebilir (5).

Komorbidite varlığında klinik daha ağırdır, yaşam kalitesi daha kötüdür, tedavi daha zordur, sağlık har-

camaları daha fazladır ve mortalite daha yüksektir. Komorbidite yükü çeşitli indekslerle (Charlson komorbidite indeksi, COTE indeksi gibi) değerlendirilebilir (6).

Fenotip: Bir hastalığın izlenebilir, gözlenebilir ve ölçülebilir morfolojik, gelişimsel, biyokimyasal ve fizyolojik özellikleridir. Fenotip, genetik özelliklerin çevresel faktörlerle etkileşimiyle oluşur. Fenotipler; sıklıkla semptomlara, fizyolojik özelliklere, radyolojik bulgulara veya biyobelirteçlere göre belirlenmiştir. En iyi tanımlanmış fenotipler astım fenotipleridir (7). Literatürde astım fenotipleri klinik özelliklere (yaş, hastalık ağırlığı, vücut kitle indeksi, başlangıç zamanı, reverzibilite), tetikleyicilere (allerjen, aspirin, egzersiz, meslek, menstruasyon) ve patolojik özelliklere (eozinofilik, nötrofilik, pausi-granulositik) göre tanımlanmıştır. KOAH'ta da fenotipleme çalışmaları vardır ancak astımdaki kadar net tanımlanmamıştır (8).

Endotip: Bir hastalığın farklı fonksiyonel veya patobiyolojik/patofizyolojik mekanizmalarla tanımlanmış alt grubudur (9,10). Endotipler fenotip kümeleri içerisinde yer alır.

Fenotipler klinik özelliklere göre, endotipler mekanizmalara göre oluşturulan alt gruplardır. Astımda endotiplerle ilgili birçok çalışma olmasına karşın KOAH'ta endotipler henüz çalışılmamıştır (11).

TANIMI ve EPİDEMİYOLOJİSİ

AKOS son yıllarda üzerinde en çok tartışılan obstrüktif akciğer hastalığı fenotiplerinden birisi haline gelmiştir. Bununla birlikte AKOS'un tanımı üzerinde fikir birliği henüz oluşmamıştır. AKOS için, Astım&KOAH fenotipi, spastik bronşit, mikst KOAH&Astım, fiks hava yolu obstüksiyonlu astım, astmatik komponenti olan KOAH, eozinofilik KOAH fenotipi, hiperreaktif KOAH fenotipi gibi değişik tanımlamalar önerilmiştir.

AKOS; persistan hava akımı kısıtlaması (postbronkodilatör FEV_1/FVC< %70) ile karakterize, hem astım hem KOAH'ın bazı özelliklerini taşıyan bir sendromdur (1). Yani, 40 yaş üzeri, sigara öyküsü olan, çocukluğunda astım öyküsü veya doktor tanılı astımı olan ve persistan hava akımı kısıtlaması ile birlikte, reverzibl hava yolu obstrüksiyonu olan hastada AKOS düşünülmelidir (12).

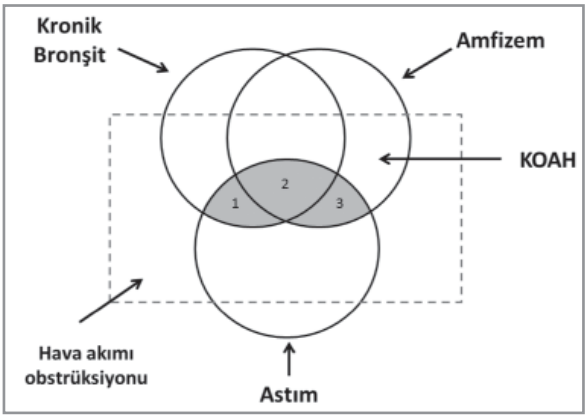
AKOS'un, astımın KOAH özellikleri kazanması sonucu mu oluştuğu, KOAH'ta astım özelliklerinin de bulunması mı olduğu veya AKOS'un en başından itibaren AKOS olarak mı ortaya çıktığı gibi konular tartışılmaktadır.

"AKOS" tanımlaması rehberlerde 2000'li yılların başında kullanılmaya başlanmıştır. Avusturalya-Yeni Zelanda Göğüs Derneklerinin, Kanada Göğüs Derneğinin, Japon Solunum Derneği'nin rehberlerinde konuya değinilmiş, İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneğinin 2014 KOAH Rehberi (GesEPOC)'nde daha geniş olarak vurgulanmış ve ana tedavi şeması ve algoritmasında yer almıştır (13-16).

AKOS ilk defa GINA ve GOLD 2014 rehberlerinde objektif olarak "persistan hava akımı kısıtlaması olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir" şeklinde tanımlanmış ve tanı için kriterler belirlenmiştir (Tablo 1).

Hava akımı kısıtlaması ile seyreden hastalıklar Şekil 1'de Venn diyagramı ile gösterildiğinde AKOS'lu hastalar, 1,2,3 nolu alanlara uymaktadır (17). Başka bir anlatımla; persistan hava akımı kısıtlaması gösteren, aynı zamanda kronik bronşit ve amfizemden biri ya da ikisi olan astımlılar ile değişkenlik ve bronş hiperreaktivitesi (BHR) gösteren KOAH'lılar bu gruba girmektedir. GINA-GOLD ortak kılavuzunda da astım veya KOAH özelliklerinden benzer sayıda özelliğe sahip olanların AKOS olarak tanımlanabileceği belirtilmektedir (Tablo 1) (1).

Değişik serilerde AKOS prevalansı %11-55 oranlarında bildirmektedir. Gene environment interactions in respiratory diseases (GEIRD) çalışmasında (n=8360); doktor tanılı astım-KOAH overlap oranı 20-44 yaş arasında %1.6, 45-64 yaş aralığında %2.1 ve 65-84 yaş arasında %4.5'tir. Her yaş diliminde kadınlarda daha sık bulunmuştur (OR:1.63; 95% CI: 1.15–2.31) (18). KOAH'ın genetik temeli ve fenotiplerini araştıran çok merkezli



Şekil 1. Hava akımı obstrüksiyonu ile giden hastalıkların Venn diagramı (17).

Tablo 1. AKOS tanısında kullanılabilecek Astım&KOAH özellikleri ve tedavi seçenekleri (1)

	Astım	KOAH
Başlangıç yaşı	• < 20 yaş	• > 40 yaş
Semptom özellikleri	• Dakikalar, saatler ve günler içinde semptomlarda değişkenlik	• Tedaviye rağmen semptomların ortadan kalkmaması
	• Semptomların gece ve sabaha karşı kötüleşmesi	• İyi ve kötü günler olabilir ancak her zaman günlük semptom ve egzersiz dispnesi
	• Tetikleyicilerle ortaya çıkan semptomlar	• Kronik öksürük ve balgam çıkarma, tetikleyicilerle ilişkisiz dispne
Solunum fonksiyonları	• Değişken hava yolu obstrüksiyonu (SFT veya PEF ile)	• Persistan hava akımı kısıtlaması (post BD $FEV_1/FVC < 0.7$
Semptomsuz dönemlerde SFT	• Normal	• Anormal
Özgeçmişi ve aile hikayesi	• Önceden doktor tanılı astım	• Doktor tanılı KOAH, kronik bronşit veya amfizem
	• Ailede astım, allerji öyküsü	• Tütün veya biyomass mazuriyeti
Hastalık gidişatı	• Zamanla semptomlarda kötüleşme yok, mevsimsel veya yıldan yıla değişkenlik	• Zaman içinde yavaş progresyon
	• Spontan ya da tedavi ile düzelme, BD'ye hızlı yanıt ya da İKS'ye haftalar içinde yanıt	• SABA kısmi rahatlama sağlar
Akciğer grafisi	• Radyoloji normal	• Şiddetli hava hapsi

Tanı	≥ 3 Astım özelliği	Bazı astım özellikleri	Her iki hastalıktan ≥ 3 ve benzer sayıda özellikler	Bazı KOAH özellikleri	≥ 3 KOAH özelliği
Tanında kesinlik	**Astım**	**Olası astım**	**AKOS**	**Olası AKOS**	**KOAH**
Tedavi	İKS + LABA (Tek başına LABA kullanılmaz) LTRA Tiotropium Omalizumab Teofilin	İKS + LABA (Tek başına LABA kullanılmaz)	İKS + LABA ve/veya LAMA	LABA ve/veya LAMA ± İKS (Tek başına İKS kullanılmaz)	LABA ve/veya LAMA ± İKS (Tek başına İKS kullanılmaz) Roflumilast Teofilin
	Sigaranın bıraktırılması varsa komorbiditelerin tedavisi Yazılı tedavi planı düzenlemesi		Sigaranın bıraktırılması Gerekiyorsa uzun süreli oksijen tedavisi Fiziksel egzersiz/pulmuner rehabilitasyon Aşılama Komorbiditelerin tedavisi		

SFT: Solunum fonksiyon testi, BD: Bronkodilatör, İKS: İnhale kortikosteroid, FEV_1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, SABA: Kısa etkili beta-2 agonist, LABA: Uzun etkili beta agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinerjik.

COPD Gene çalışmasına alınan 915 KOAH'lı hasta içinde 119 (%13) olgu AKOS olarak tanımlanmıştır (19). İki yıl sonra yapılan çok merkezli, kesitsel, ilk popülasyon çalışmasında 3885 kişi arasında spirometrik ölçümler ve öyküye dayanarak olguların %17.4'üne AKOS tanısı konmuştur (20). Soriano'nun çalışmasında ise 50-59 yaş arasında %23, 70-79 yaş arasında %52 oranı verilmektedir (17). 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 hastalar da ortalama yaş 51.3 iken, KOAH'lılarda 72.4, AKOS için 66.7'dir. Yaşla birlikte AKOS oranı artmaktadır (21).

Risk Faktörleri ve Patogenez

Astım, KOAH ve AKOS gibi kronik hava yolu hastalıkları genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi sonrası oluşur. Akciğerlerin uygun ve yeterli gelişmemesi bu hastalıklar için en başta gelen risk faktörlerinden biridir. Akciğerler insanlarda fetusun dördüncü haftasından itibaren belirmeye başlar, önce fetal iletici hava yolları, sonra küçük hava yolları ve daha sonra da alveoller gelişir. Akciğerlerin gelişimi postnatal dönemde de devam ederek yedi yaşlarında tamamlanır, hatta ergenliğe kadar devam edebilir. Akciğerlerin bu gelişim süresince maruz kaldıkları risk faktörleri; gebe annenin sigara içmesi, prematür

doğum, düşük doğum ağırlığı, erken doğum gibi "prenatal" ve çocukluk çağı infeksiyonları, beslenme bozuklukları, çevresel sigara maruziyeti gibi "postnatal" risk faktörleri akciğerlerin tam gelişimini engeller. Düşük solunum fonksiyonları ile erişkinliğe ulaşan kişilerde; sigara, hava kirliliği, allerjenler gibi çevresel risk faktörleri ile karşılaşmanın zaten düşük olan solunum fonksiyonlarında hızlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum kronik hava yolu hastalıklarının klinik bulgularının ortaya çıkması ile sonuçlanır (22-24).

Ortak risk faktörleri ile karşılaşılmasına rağmen neden bazı kişilerde astım, bazılarında KOAH ya da bir kısmında AKOS ortaya çıktığı net bilinmemekte olup, iki farklı hipotez ile bu durum açıklanmaya çalışılmaktadır: Bunlar Hollanda (Dutch) hipotezi ve İngiliz hipotezidir. Dutch hipotezine göre astım, KOAH, AKOS hepsi tek bir hastalıktan köken almaktadır ve tablo "kronik nonspesifik akciğer hastalığı" olarak tanımlanmaktadır (25). Her üç hastalığın genetik alt yapısının ortak olduğu ve çevresel risk faktörlerinin de çok benzer olduğu kabul edilmektedir. Aile öyküsü, sigara, hava kirliliği, biyomass maruziyeti, allerjenler, infeksiyonlar gibi risklerin her üç hastalığın gelişmesinde de rol oynadığı bilinmektedir.

Ortak genetik yapı ile doğan bu kişilerde yıllar içerisinde karşılaşılan çevresel risk faktörlerinin zamanlaması (hangi yaşlarda karşılaşıldığı) ve türünün (allerjen mi, infeksiyon mu, sigara mı, birden fazla mı) ortaya çıkacak klinik tabloyu belirlediği düşünülmektedir. Bu hipotezin kabul edilmesi ve geçerli kılınması, ancak her üç hastalık için ortak genetik risk faktörlerinin gösterilmesi ile mümkün olabilir. Bu amaçla birçok genetik çalışma yapılmıştır. Bunlardan Avrupa ve ABD'de yapılan iki GWAS (Genome Wide Association) çalışmasında astım ve KOAH'lı hastaların gen haritalarında ortak genler araştırılmıştır: 2, 5, 8, 11, 14 numaralı kromozomlarda her iki hastalıkla ilişkili genler saptanmış ancak ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (4,26). Bu araştırmaların sonucunda ortak genetik altyapı gösterilmemiştir. Bu nedenle günümüzde var olan kanıtların ışığında Dutch hipotezi tam geçerli kabul edilmemektedir.

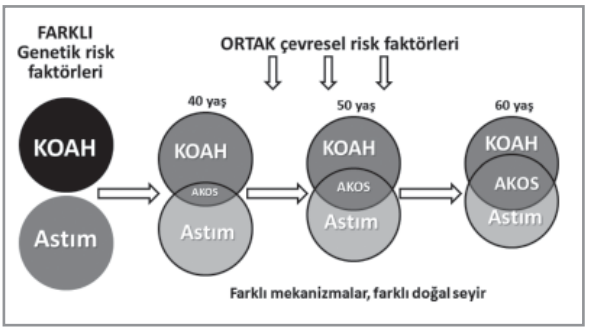
İkinci hipotez ise İngiliz hipotezidir. Bu hipoteze göre astım ve KOAH'ın farklı genetik altyapıların neden olduğu, farklı mekanizmalarla oluşan, ancak benzer risk faktörlerinin rol oynadığı ayrı hastalıklar olduğu varsayılmaktadır (Şekil 2).

Yıllar içerisinde bu iki hastalığın özelliklerinin birbirleri ile örtüşmeye başladığı ve her iki hastalığın özelliklerini taşıyan bir hasta grubunun oluştuğu, bu grup hastaya da AKOS denildiği kabul edilmektedir. Bu hastaların temel özelliği KOAH'lı hastalarda görülen persistan hava akımı kısıtlaması ile astımlı hastalarda görülen reverzibl hava yolu obstrüksiyonu kriterlerinin her ikisini birlikte taşımalarıdır. Yukarıda sözü edilen risk faktörlerinin yanı sıra astım varlığı ve BHR, KOAH gelişmesinde rol oynayan önemli risk faktörleridir. Uzun dönem izlemde KOAH gelişimi; asemptomatik BHR'si olan kişilerde, BHR'si olmayanlara göre dört buçuk kat daha fazla saptanmıştır (27). Çocukluktan elli yaşlarına kadar izlendiğinde, ağır astımlı çocukların erişkin yaşta KOAH olma olasılığı dokuz kat daha fazla bulunmuştur (28). Ortalama 11 yıl izlenen genç erişkin astımlılarda KOAH olma riskinin on iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (29).

Burada yanıtlanması gereken temel soru hangi astımlı hastalarda persistan hava akımı kısıtlanmasının gelişeceğidir. Diğer bir deyişle hangi astımlı hastalarda AKOS oluşacağıdır. Yapılan çalışmalar özellikle hızlı FEV_1 kaybı olan astımlı hastalarda persistan hava akımı kısıtlamasının geliştiğini göstermiştir. Sigara içen, sık atak geçiren, uzun süredir astım öyküsü olan, non-atopik, erkek, ağır astımlı ve kalıcı yapısal değişiklikleri yoğun olan hastalarda FEV_1 kaybının daha hızlı olduğu ve persistan hava akımı kısıtlaması geliştiği gösterilmiştir (30-34). Bu özellikleri taşıyan astım hastaları genellikle AKOS için aday olan hastalardır.

KLİNİK BULGULAR

AKOS prevalansı ile ilgili popülasyon çalışmalarının çokluğuna karşın hastalığın klinik özellikleri hakkında veriler oldukça kısıtlıdır. Yaş çok temel bir özelliktir ve AKOS kliniğine bakıldığında öyküde astımı



Şekil 2. Astım ve KOAH gelişiminde İngiliz hipotezi.

olan ve sigara içmiş/içmekte olan ileri yaş hastalarda olduğu görülür. KOAH'ta progresyon kaçınılmaz olmakla birlikte uzun süreli astımı olan, erkek, sık atak geçiren, sigara içen astımlılarda, akciğer yaşlanmasına sekonder FEV_1'deki fizyolojik azalma hızlanır ve bu durum reverzibl ve persistan hava akımı kısıtlaması ile sonlanır (35). Ortaya çıkan bu fonksiyonel kayıplara semptomlar eşlik eder.

Fonksiyonel bozukluklar temel alındığında AKOS, "artmış hava yolu duyarlılığı, reverzibl hava yolu obstrüksiyonu ve persistan hava akımı kısıtlanmasına eşlik eden semptomlar" olarak da tanımlanabilir. Semptomlar bir solunum hastalığı olduğunu gösterir ama astım, AKOS veya KOAH ayırıcı tanısında semptomlar ve niteliklerinin sensitivite ve spesifisitesi düşüktür.

KOAH'ın genetik temeli ve fenotiplerini araştıran kesitsel ve çok merkezli COPD Gene çalışmasına; 10 paket/yıl'dan fazla sigara içen, 45-80 yaşlarında, 915 KOAH'lı hasta alınmıştır. Öyküde; 40 yaşından önce doktor tanılı astımı olan 119 (%13) olgu AKOS olarak tanımlanmış ve bu grubun KOAH'lılara göre daha genç, daha az sigara içmiş oldukları ve bir önceki yıla göre üç kat fazla atak, iki kat fazla da ağır atak geçirdikleri görülmüştür (19). Benzer bir bulgu 2 yıl sonra yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (20). Çok merkezli, kesitsel, ilk popülasyon çalışması olan bu değerlendirmede (EPI-SCAN), 40-80 yaş arası 3885 kişi arasında spirometrik ölçümler sonucu 385 kişi (%10.1), $FEV_1/FVC< 0.70$ bulunarak KOAH tanısı almış ve bunlar içinde öyküde 40 yaşından önce astım tanısı alan 67 kişi (%17.4) de AKOS grubuna alınmıştır. Her iki grubun karşılaştırılmasında AKOS tanılı hastaların daha çok kadın, daha az sigara içmiş, daha çok komorbiditesi ve daha yüksek BMI olan hastalar olduğu görülmüştür. Ayrıca AKOS tanılı hastalarda dispne ve wheezing gibi semptomların daha sık ve atakların daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Tüm bu veriler son olarak çok merkezli bir başka popülasyon çalışmasıyla da desteklenmiştir ve AKOS'un KOAH'a göre atak riskini iki kat, hastaneye yatışları dört kat arttırdığı bulunmuştur (36). AKOS'lu hastaların astımlılara göre daha ileri yaşta, daha çok sigara içen/içmiş hastalar olduğu bildirilmiştir (37). Hastalar açısından önemli bir parametre yaşam kalitesidir. Bu açıdan yapılan bir değerlendirmede astım, KOAH ve AKOS karşılaştırmasında yaşam kalitesinin en bozulduğu hastalar AKOS'lu hastalar olmuştur (38). Bu sonuçlar daha yeni çalışmalarla da desteklenmiştir ve hem genel hem de solunumsal yaşam kalitesi bozukluğu, hastaların genel sağlıklarını kötü algılamaları en yoğun olarak AKOS grubunda dikkati çekmiştir (20,39,40). Bu durum artmış solunumsal yakınmalar, sık ataklar ve hastane başvuruları ile ilişkilendirilmiştir.

Az sayıda çalışma olmakla birlikte AKOS'un yüksek sağlık harcamalarına neden olduğu görülmüştür. Mevcut veriler AKOS'taki artmış ek hastalık prevalansı, sık ataklar ve sık hastane başvurularına uygun olarak astımlı ve KOAH'lı hastalardan çok daha yüksek oranda tıbbi olanakları kullandıklarını, hem yıllık hem de hasta başına düşen maliyetlerin anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir (40,41).

AKOS'ta hastalığın doğal seyri ve uzun dönem prognozu çok iyi bilinmemektedir. Uzun dönem izlem çalışmalarında hava yolu obstrüksiyonundan bağımsız olarak AKOS varlığının artmış mortalite ile birlikte olduğu görülmüştür (42). Yine uzun izlem çalışmalarında FEV_1, 6 dakika yürüme testi, Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) skorları ve BODE indeksinde en anlamlı bozulmalar KOAH grubunda olmakla birlikte AKOS grubunda astımlılara göre daha anlamlı kötüleşmeler olmuştur (43). Sonuç olarak mevcut veriler AKOS'lu hastaların; KOAH'a göre genç ama astıma göre daha ileri yaşta hastalar olduğunu, daha semptomatik olduklarını ve eşlik eden hastalıklarının sık olduğunu göstermiştir. Bu hastalar daha sık ve ağır atak geçirmektedir, bu nedenle hastaneye yatış veya acile başvuru da sıktır ve tüm bunlar hastaların yaşam kaliteleri ve iş performansları oldukça olumsuz etkilemektedir. Önemli bir başka sonuç ise tüm bunlara artmış maliyet ve yüksek mortalitenin eşlik etmesidir.

Astım, KOAH ve AKOS farklı fenotipik özellikler göstermektedir. Ancak bu fenotiplerin altında yatan fonksiyonel ve patolojik mekanizmalar yani endotipler henüz bilinmemektedir. AKOS'ta endotipi/endotipleri tanımlamadan önce astım ve KOAH'ta endotipin/endotiplerin tamamen aydınlatılmış olması gereklidir. Bu yapıldığında bunu izleyen AKOS endotipik özellikleri, tedavi yaklaşımları açısından yol gösterici olacaktır (44,45).

FONKSİYONEL ÖZELLİKLER

AKOS'lu olgularda solunum fonksiyon testleri ile ilgili özellikler aslında hastalığa ait farklı tanı kriterlerinin içinde tanımlanmıştır (21). KOAH'lı bir hastada reverzibl hava yolu obstrüksiyonu (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin sonrası FEV_1'de bazal

değere göre > %12 ve > 200 mL artış) varsa, astımlı bir hastada ise persistan hava akımı kısıtlaması varsa AKOS akla getirilmelidir. (44,45). Bu olgularda DLCO düşüklüğü, statik hiperinflasyon bulguları, bronş hiperreaktivitesi ve PEF varyasyonu fonksiyonel duruma eşlik edebilir, ancak şart değildir. (12,17,21,35, 44,46,47).

Kauppi ve arkadaşlarının Finlandiya'da yaptıkları 1546 olgunun dahil edildiği, astım, KOAH ve AKOS'lu olguları karşılaştıran bir çalışmada, FEV_1 değerinin astımlı olgularda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu, post bronkodilatör FEV_1 değerinin ise yine diğer iki grupla karşılaştırıldığında KOAH'lı olgularda anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (pre ve post bronkodilatör FEV_1 değerleri, astım, AKOS ve KOAH'lı olgularda sırasıyla %85.7-86.5, %62.9-67.4, %59.5-61.4) (38), PEF ve FEV_1/FVC değerlerinin de AKOS ve KOAH'lı olgularda birbirine benzer ancak astımlı olgulardan anlamlı düşük oldukları gösterilmiştir. Avustralya'da yapılan sağlıklı kontrol, astım, KOAH ve AKOS'lu olguları değerlendiren başka bir çalışmada da FEV_1, FEV_1/FVC açısından önceki çalışma sonuçlarına çok yakın değerler elde edilmiştir (48). Aynı grubun bu hastalarda yaptığı uzun dönem izlemde astım, KOAH ve AKOS'lularda 4 yıllık takipte FEV_1 kaybının ortalama yıllık 19 mL olduğu ve gruplar arası fark olmadığı gösterilmiştir (43). Ancak gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde hastalık progresyonunun KOAH'lı grupta, astım ve AKOS'a göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise AKOS'lu olgularda yıllık FEV_1 kaybının sigara içmeyen astımlı veya astımı olmayan sigara içen olgulardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (35).

AKOS'un radyolojik özellikleriyle ilgili çok az veri vardır. Bunlara göre AKOS'lu olgularda özellikle erken evrelerde radyolojik bulgularda özellik saptanmayabilir. Ancak hastalık ağırlığı arttıkça hiperinflamasyon, hava yolu duvar kalınlığında artış, hava hapsi, saydamlık artışı, büller veya amfizematöz değişiklikler de görülebilmektedir (47,48). Sonuçta radyolojik bulgular ağır astım ve KOAH'taki radyolojik bulgulara benzerdir.

İNFLAMASYON, BİYOBELİRTEÇ ve GENETİK ÖZELLİKLER

AKOS'ta inflamasyon hakkında yeterli veri olmaması nedeniyle astımda KOAH'a özgü ve KOAH'ta astıma özgü inflamasyon saptanan durumlar ve araştırmalardan, elde edilen bulgulardan bahsedilecektir. Astımda kronik inflamasyon çoğunlukla eozinofiliktir ve CD4 hücreler tarafından yönlendirilir. KOAH'ta inflamasyon nötrofiliktir, yönlendiren ise CD8 hücrelerdir. Ancak her iki hastalıktaki kronik inflamasyon heterojendir ve astımlı hastalarda KOAH ile benzer, KOAH'lılarda ise astıma benzer inflamatuvar hücresel özellikler saptanmıştır (49). Steroidlere dirençli, non-eozinofilik, nötrofilik astım olguları bildirilmiş olup, sigara içen veya ciddi astım olup fiks hava yolu obstrüksiyonu olan astımlıların hava yollarında nötrofil artışı gösterilmiştir (50). Hem astım hem de KOAH'ta, sigara nötrofilik inflamasyonu tetikler ve steroid direncine yol açar (51,52). KOAH'ta eozinofilik inflamasyon bazı hastaların hava yollarında saptanmakta ve bu hastalar kortikosteroid tedaviyle daha fazla reverzibl olmaktadır (53). Astım semptomları olan KOAH'lı hastalarda periferik kanda ve indükte balgamda eozinofil sayılarının arttığı görülmüş ve inhale kortikosteroid (İKS) tedavisine FEV_1 yanıtı ile balgam eozinofil sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (54). Yine bazı KOAH hastalarında Th2 inflamasyonla ilişkili gen ekspresyonunun astımlı hastalarla overlap yaptığı gösterilmiştir. Bu KOAH'lı hastaların Th2 inflamasyonla ilişkili gen ekspresyonu olmayan KOAH'lılara göre solunum fonksiyonlarının daha bozuk olduğu, hava yolu duvarında ve serumda anlamlı olarak daha fazla eozinofiliye sahip oldukları, reverzibilitenin fazla olduğu ve steroid tedavisiyle hiperinflasyonda belirgin düzelmelerinin olduğu gösterilmiştir (55). Yukarıda bahsedilen araştırmalarda tanımlanan hastaların en azından bir kısmının AKOS tanımı ile uyumlu özellikte hastalar olma olasılıkları bulunmaktadır ve dolayısıyla AKOS'ta inflamasyon hakkında fikir vermektedir.

Astım ve KOAH'ta tipik inflamatuvar özellikten sapmaların görüldüğü bir başka durum da astım ve KOAH ataklarıdır. Ataklar sıklıkla viral infeksiyonlarla ortaya çıkan, akciğer fonksiyonlarında azalmayla ilişkili ve semptomatik kötüleşmeye yol açan durumlardır. Kronik astımda atakta nötrofiller artmaktadır. Fatal astımda eozinofiller olmaksızın daha çok nötrofilik inflamasyon görülmekte ve status astmatikusta nötrofil sayıları artmaktadır (56). KOAH'ta ataklar sırasında allerjik inflamasyona benzer özellikler saptanabilir. Kronik bronşit ataklarında hava yollarında eozinofili ve hava yolu epitelinde RANTES artışı olduğu gösterilmiştir (57). Eozinofilik hava yolu inflamasyonunun azaltılması ile ağır KOAH ataklarında azalma sağlanmaktadır (58). Sonuç olarak, astım ve KOAH'ta inflamatuvar özelliklerin değişebildiği

görülmektedir. Bu bulgular ışığında her iki hastalık için hava yolu inflamasyonunun ve dolayısıyla klinik, fonksiyonel özelliklerin örtüştüğü AKOS olarak tanımlanan hastalar bulunmaktadır.

Astımda hava yolu remodelingi ve KOAH'ta amfizem, inflamasyonun diğer önemli sonuçlarıdır. Amfizematöz değişiklikler KOAH'ın bulgusudur, ancak ağır astımda amfizemdekine benzer şekilde değişikliklerin görülebildiği bildirilmiştir. Alveolar tutamakların etkilendiği, elastik liflerde azalma olduğu ve bu bulguların özellikle peribronşiyoler alanlara lokalize olduğu gösterilmiştir (59). Ayrıca astım patogenezinde önemli bir rolü olan IL-13'ün farelerde aşırı ekspresyonunun amfizem gelişimini ortaya çıkardığı ve matriks metalloproteinaz salınımını arttırdığı saptanmıştır (59). Hava yolu remodelingi astımın karakteristik özelliğidir, ancak KOAH'ta epitel, retiküler bazal membran, hava yolu düz kası, mukoz glandları içine alan hava yolu duvarında kalınlaşma görülmektedir. Eozinofili, hava yolu aşırı duyarlılığı gibi astım özelliklerini taşıyan KOAH'lı hastalarda, bazal membran kalınlaşması, küçük hava yollarında düz kas artışının olduğu saptanmıştır (53). Tanımlanan bu bulgular AKOS'taki olası patolojik değişiklikler yönünden dikkat çekicidir.

Iwamoto ve arkadaşlarının KOAH ve AKOS'ta pnömositler tarafından üretilen sürfaktan protein A (SP-A)'nın plazma düzeylerinin, balgamda nötrofillerin ürettiği miyeloperoksidaz (MPO)'ın arttığını, pnömosit kaynaklı "plazma soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE)" düzeylerinin ise düşük olduğunu bildirmiştir. Çalışma da bu üç biyobelirteç AKOS ve KOAH'ı astımdan ayırt etmede yardımcı bulunmuştur. AKOS'ta nötrofil kaynaklı balgam "nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)" düzeyleri KOAH'tan yüksektir. KOAH ve AKOS'ta ortak patolojik sürecin hava yollarında nötrofilik inflamasyon ve periferik akciğer hasarı olduğuna işaret eden bu çalışmada, AKOS'ta NGAL düzeylerinin daha yüksek oluşu nötrofilik hava yolu inflamasyonu ve epitelyal hasarın artmış olduğunu düşündürmektedir (60).

AKOS'ta sistemik inflamasyon KOAH'a benzemektedir (61). KOAH ile karşılaştırıldığında AKOS'ta; serum nitrik oksit düzeylerinin daha düşük, CRP, IL-6, IL-8, fibrinojen, TNF-α düzeylerinin ise benzer olduğu gözlenmektedir. Bu bulgular AKOS'ta oksidan aktivitenin azaldığını düşündürmektedir (20). Balgamda sitokinlerin ölçümüyle ağır astım ve KOAH arasında ayrım yapmayı sağlayan üç hasta kümesi belirlenmiştir; birinci grupta astımlılar, eozinofilik inflamasyon, yüksek Th2 sitokinler, ikinci grupta KOAH'lılar, eozinofil-nötrofil karışık hava yolu inflamasyonu, üçüncü Grupta ise AKOS, nötrofilik inflamasyon, balgamda IL-1β, IL-8, IL-10, TNF-α düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgulara göre balgamda mediatörlere, hücresel özelliklere bakarak overlap grubu tanımlamak mümkün olabilir (62).

COPD Gene kohortunda, AKOS olarak tanımlanan hastalar ve KOAH'lılarda tüm genomun analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren bir SNP (single nucleotide polymorphism) saptanmamıştır. Aynı çalışmada AKOS'ta beyaz ırktan hastalarda 8. kromozomda yer alan CSMD1 ve 12. kromozomda bulunan SOX5 geninde SNP'ler ve tüm grupta (beyaz ırk ve Afrika kökenli Amerikalı) 14. kromozomda bulunan GPR65 geninde SNP'lerin olduğu belirlenmiştir. CSMD1 geni amfizemle ilişkilidir. SOX5 geni KOAH ile ilişkili, akciğer gelişiminde rolü olan bir gen olabilir. GPR65 geni ise eozinofil aktivasyonunda rolü olan, proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunda rol alan bir gendir (4). Astım ve KOAH'ta fonksiyonel ve düzenleyici yolaklarda rol alan ortak genleri belirlemek üzere yapılan bir başka analizde ise astım ve KOAH ile ilişkili olan 58 gen belirlenmiş ve yatkınlık genlerinin fonksiyonel özelliklerine göre astımda 12 gen, KOAH'ta 11 gen saptanmıştır. İki hastalık arasında bağlantı analizi yapıldığında 229 örtüşen molekül olduğu ve bu moleküllerin ise "aril hidrokarbon reseptör sinyalizasyonu", "sitokin aracılı immün hücreler arası bağlantı iletimi", "glukokortikoid reseptör sinyalizasyonu" ve "makrofajlarda IL-12 sinyalizasyonu ve üretimi" yolaklarında yer aldıkları gösterilmiştir. Sonuçta bu iki hastalık arasında bağlantılarda örtüşme gösteren ve hastalıkların patobiyolojisiyle ilişkili ortak özellikler olabilir (63). Kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında çok sayıda gen farklı fonksiyonel yolları kullanarak ve etkileşimde bulunarak hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır. Çevresel faktörler (allerjenler, infeksiyonlar, sigara), bu genlerin ekspresyonu ve aralarındaki bağlantıların düzenlenmesine etki edebilir. Obstrüktif akciğer hastalıklarının ortaya çıkışına neden olan gen-çevre etkileşimleri, gelişen lokal ve sistemik inflamasyona ait belirteçler hem ayırıcı tanıda ve fenotiplerin belirlenmesinde hem de bireyselleştirilmiş tedavilerin oluşturulması için gelecek yıllarda araştırmalardan klinik uygulamaya yansıma potansiyeli taşımaktadır (Şekil 3).

REHBERLERDE AKOS TEDAVİSİ

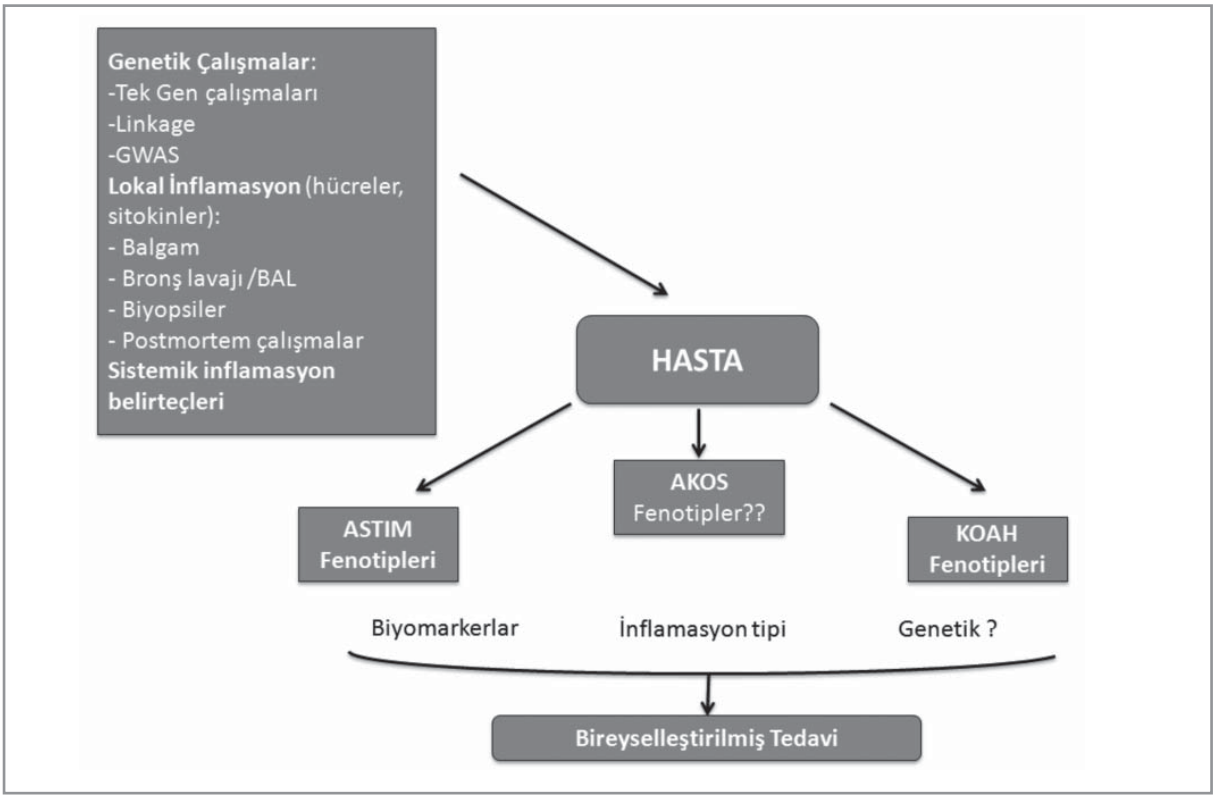
Aslında belli bir tanımı olsun veya olmasın AKOS, göğüs hastalıkları ve allerji ve klinik immünoloji uzmanlarının çok sık karşılaştıkları ve teşhis-tedavi aşamalarında da sorun yaşadıkları sendromlardan biridir. Astım, KOAH ayırıcı tanısı yapılması ve tanı koymak için yeterince çaba gösterilmemesi durumunda; bazı astım hastalarına yeterli tedavi verilmemesi, bazı KOAH hastalarına ise rehberlerin önerilerine uygun olmayan tedavilerin verilmesi söz konusu olabilir.

AKOS tedavisinin amacı semptomları kontrol altına almak veya azaltmak ve atak, solunum fonksiyon kayıpları ve ilaç yan etkilerinden oluşan riskleri azaltmaktır. AKOS morbiditesi, öksürük, balgam, egzersiz dispnesi ve bunun klinik yansımaları ile ilaçların yan etkileridir. Mortalite ise sık ataklar ve bununla ilişkili akut solunum yetmezliği sonucu görülür. Ataklar hem morbiditeyi, hem de mortalite ve hastalık maliyetini artırır. Tedavi hedeflerine güvenli ve iyi tolere edilebilen yaklaşımlar ile ulaşılmalıdır (44).

AKOS'ta tedavi yaklaşımı ile ilgili en erken veriler Avusturalya-Yeni Zelanda Göğüs Derneklerinin TSANZ 2002 rehberinde yer almıştır. Bu rehberde; astım olduğu düşünülmeyen KOAH hastaları arasında tam olmasa da anlamlı bronkodilatör yanıtı olanların İKS'den fayda görebileceği belirtilmiştir. Bu hastalardan uzun süreli bronkodilatörlerle ve/veya İKS'lerle tedavi sonrası hava yolu fonksiyonlarında belirgin düzelmesi olanlarında İKS kullanımının devamı önerilmiştir (13).

Daha sonra 2007 Kanada Göğüs Derneğinin rehberinde, kombine KOAH ve astım için tedavi olarak ilk etapta uzun etkili beta agonist (LABA) + uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti (LAMA) kombinasyonu ve eğer astım bileşeni belirginse İKS başlanması ve daha da önemlisi, bu tip hastalarda eğitim ve tedavinin kişiye özel hale getirilmesi ve tedavi hedeflerinin ve beklentilerin tek başına astım veya KOAH'tan farklılaştırılması önerilmektedir (14).

Japon Solunum Derneğinin 2009 tedavi rehberinde astımla komplike olan KOAH hastalarında KOAH'ın ağırlığından bağımsız olarak İKS başlanması önerilmektedir (15). Bu rehberde İKS'ye ek olarak LAMA veya LABA başlanmasından sonra semptomlar kontrol altına alınamazsa İKS + LAMA + LABA'nın birlikte kullanılması gerektiği ve bu tip hastalarda lökotrien



Şekil 3. Ayırıcı tanı, fenotiplendirme, bireyselleştirilmiş tedavi belirlenmesinde genetik incelemeler, inflamasyon belirteçlerinin gelecek uygulamalarda olası yeri.

reseptör antagonistleri (LTRA) kullanımının da etkili olduğu vurgulanmıştır (16). Bu açıdan yeni ve ayrıntılı veri sunan rehberlerden birisi olan İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneğinin KOAH rehberinde, AKOS'ta solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve atakları azaltmak amacıyla İKS + LABA kombinasyonu kullanılması önerilmektedir. İlerleyen evrelerde daha etkili olma adına bu ikili tedaviye LAMA'nın eklenebileceği belirtilmektedir. Bu üçlü tedavinin KOAH'lı hastalarda sağladığı yararların, klinik gidişin daha ağır olduğu AKOS'lu hastalarda da görüleceği düşünülmektedir. Yine İKS kesilmesi noktasında çok dikkatli olunması gerektiği çünkü bu durumun ataklara yol açabileceği üzerinde durulmuştur. Son olarak da sık atak geçiren ve balgam çıkaran daha ağır olgulara teofilin veya fosfodiesteraz-4 inhibitörü (PDE4-I)'nün tedaviye eklenebileceği belirtilmiştir (16).

Bugüne kadar en kapsamlı AKOS tanı ve tedavi önerilerine sahip rehberler 2014 GINA ve GOLD rehberleridir (1,47). GINA ve GOLD rehberleri AKOS için ilk defa basit ve öncül tedavi önerileri getirmiştir (Tablo 1). GINA ve GOLD, astım ve KOAH karmaşası yaşanan hastaların çok iyi incelenmesi gerektiğini ve aslında birçoğunda astım ve KOAH ayırımının yapılabileceğini belirtmektedir. AKOS'un tanısı birinci basamakta konabilirse de, klinik gidişinin tek başına KOAH ve astımdan kötü olduğu düşünülerek bu olguların ileri bir merkeze tanının doğrulanması amaçlı gönderilmesi önerilmektedir. Bu rehberlerdeki algoritmik ve basitleştirilmiş AKOS tanımlaması çok sık görülen bu sendromu daha iyi anlamayı ve tedavi etmeyi hedefleyen yeni ve ileri araştırmaları cesaretlendirmeyi amaçlamaktadır.

GINA ve GOLD 2014 rehberlerinde AKOS'a basamaklı tanı yaklaşımı sunulmuştur (1). Bu basamakları izleyerek tanı konulduktan sonra tedavi yaklaşımı da basamaklandırılmıştır. Buna göre;

- Sendrom bazlı ilk değerlendirmede AKOS, astım veya KOAH ayırımı yapılamıyorsa başlangıç tedavisi astım gibi olmalıdır. Bunun nedeni kontrolsüz astımı olan hastalarda İKS'lerin morbidite ve hatta mortaliteyi azaltıcı etkisinin dikkate alınmasıdır.
- Benzer şekilde ilk değerlendirme AKOS veya astımı düşündürüyor veya KOAH olma olasılığı düşükse yine tedavi astım gibi olmalıdır. Bu durumda ilk tedavi seçeneği semptomların ağırlığına göre düşük-orta doz İKS olmalıdır. Bu tedaviye LABA eklenmeli veya hasta kullanıyorsa buna devam etmelidir. Unutulmaması gereken nokta LABA'nın tek başına yani monoterapi olarak verilmemesi gerektiğidir.
- Eğer sendrom bazlı ilk değerlendirme KOAH düşündürüyorsa başlangıç tedavisi bronkodilatörlerle ve gerekiyorsa İKS'yle kombine tedavi ile yapılmalıdır. Tedaviye tek başına İKS'yle başlanmamalıdır.
- AKOS tedavisi tüm bu farmakolojik tedavilerin yanı sıra diğer tedavi stratejilerini de kapsamalıdır. Bunlar; sigaranın bıraktırılması, pulmoner rehabilitasyon, aşılar, GINA ve GOLD rehberlerinde belirtildiği gibi komorbiditelerin belirlenmesi, tedavisi ve kontrolüdür (1).
- Tedaviye rağmen persistan semptomlar ve ataklar, tanıda belirsizlik ve başka tanı olasılığı varsa ve bunların dışlanması gerekiyorsa, astım veya KOAH olan hastada ateş, kilo kaybı gece terle-

Özet olarak;

- ✔ Astım-KOAH overlop sendromu (AKOS) sigara ve atopi gibi ortak risk faktörleriyle ortaya çıkar. KOAH'a göre daha genç yaştaki hastalarda görülür, daha az sigara içimine karşın daha sık ataklarla ve hastaneye yatışlarla seyreder.
- ✔ Doktor tanılı astım ve KOAH öyküsü olan hastada;
  - Atopi varlığı,
  - > 40 yaş,
  - > 10 paket-yıl sigara içimi,
  - Postbronkodilatör FEV_1 < %80, FEV_1/FVC < %70
  - Postbronkodilatör > %12 ve 200 mL FEV_1 artışı olduğunda AKOS tanısı düşünülebilir.
- ✔ Tanısal kriterler, klinik çalışmalar ve tedavi algoritması oluşturulması için uluslararası uzlaşı gereklidir.
- ✔ Şu anki farmakolojik tedavisi astım ve KOAH için var olan en uygun tedavi seçeneklerinin kombinasyonundan oluşmaktadır.
- ✔ Gelecekte ortaya çıkacak tedaviler endotipe dayalı olmalıdır. Klinik fenotip ve altta yatan endotipe yönelik yapılacak klinik çalışmalar gelecekte yazılacak AKOS rehberlerin temelini oluşturacaktır.

mesi, hemoptizi gibi atipik semptomlar varsa ve tedaviyi etkileyen yoğun komorbiditeler varsa, hastalar bir üst merkeze sevk edilmelidirler.

Bugüne kadar çok az sayıda rehberde AKOS tanım, tanı ve tedavi yaklaşımına yer verildiği açıkça görülmektedir. Başta GINA ve GOLD olmak üzere tüm rehberler AKOS için henüz yolun başındadırlar. Önerilerin birçoğu zaman zaman ya kendi içinde veya diğer rehberlerdeki önerilerle çelişmektedir. Şimdilik tüm bu bilgileri AKOS için sadece başlangıç olarak kabul etmek faydalı olacaktır. Bu konuda yapılacak çalışmalar ve bunların sonuçları, AKOS'a bakışı büyük oranda geliştirecek ve etkileyecektir.

KAYNAKLAR

1. *Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) GINA, GOLD. Available from: http://www.goldcopd.org*
2. *Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. Am Board Fam Med 2013;26:470-7.*
3. *Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, Enz C, Dürr S, Maier S, et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2014;88:451-7.*
4. *Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. Eur Respir J 2014;44:341-50.*
5. *Jakovljevic M, Ostojic L. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. Psychiatr Danub 2013;25(Suppl 1):S18-S28.*
6. *Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:155-61.*
7. *Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012;18:716-25.*
8. *Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. Clin Chest Med 2014;35:1-6.*
9. *Agustí A. Phenotypes and disease characterization in chronic obstructive pulmonary disease. Toward the extinction of phenotypes? Ann Am Thorac Soc 2013;(Suppl 10):S125-S30.*
10. *Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. Lancet 2008;372:1107-19.*
11. *Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol 2011;127:355-60.*
12. *Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. The Asthma COPD overlap syndrome (ACOS) Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:6-10*
13. *The Asthma Foundation. Available from: www.asthmafoundation.org.nz/wp-content/uploads/2012/03/COPD. Available date: 26.03.2015.*
14. *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):5B-32B.*
15. *Committee for the Third Edition of the COPD Guidelines of the Japanese Respiratory Society. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of COPD 3rd ed. Available date: 26.03.2015. Medical Review Co, Tokyo, 2009.*
16. *Miravitlles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol 2014;50(Suppl 1):S1-S16.*
17. *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.*
18. *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;10;8:e62985.*
19. *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 Research 2011;12:127.*
20. *Miravitlles 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.*
21. *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.*
22. *Shi W, Bellusci S, PhD, Warburton D. Lung development and adult lung diseases. Chest 2007;132:651-6.*
23. *Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman G. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease common genes, common environments? Am J Respir Crit Care 2011;183:1588-94.*
24. *Stocks J, Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis 2013;7:161-73.*
25. *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;126:96S-104S.*
26. *Smolonska J, Koppelman GH, Wijmenga C, Vonk JM, Zanen P, Bruinenberg M, et al. Common genes underlying asthma and COPD? Genome-wide analysis on the Dutch Hypothesis. Eur Respir J 2014;44:860-8.*

27. *Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. Thorax 2006;61:671-7.*

28. *Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2014; 69:805-10.*

29. *Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest 2004;126:59-65.*

30. *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 controlledasthma at baseline. Respir Med 2014;108:976-82.*

31. *Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. Eur Respir J 2007;30:452-6.*

32. *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;42:769-7.*

33. *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.*

34. *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.*

35. *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.*

36. *Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype COPD-Asthma. Chest 2014;145:297-304.*

37. *Lee HY, Kang JY, Yoon HK, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature. Yonsei Med J 2014;55:980-6.*

38. *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;48:279-85.*

39. *Chung JW, Ae Kong K, Lee JH, Lee SJ, Ryu YJ, Chang HJ. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. Int J COPD 2014;9:795-804.*

40. *Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. Chest 2008;134:14-9.*

41. *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. COPD 2014;11:163-170.*

42. *Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. COPD 2011;8:400-7.*

43. *Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. Respiration 2014;87:63-74.*

44. *Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AW, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The astma- COPD overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. Expert Rev Clin Pharmacol 2013;6:197-219.*

45. *Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izguierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Aguero R, et al. Consensus document on the Overlap Phenotype COPD-Asthma in COPD. Arch Bronconeumol 2012;48:331-7.*

46. *Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyratos D, Kioumis I, Pitsiou G, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. J Thorac Dis 2014;6:S146-S51.*

47. *Global Initiative for Asthma. Accesed date: 2015. Available from: www.ginasthma.org.*

48. *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;26:159-16.*

49. *Kim SR, Rhee YK. Overlap between asthma and COPD: Where the two diseases converge. Allergy Asthma Immunol Res 2010;2:209-14.*

50. *Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non- eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax 2002;57:643-8.*

51. *Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002;57:226-30.*

52. *Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1308-11.*

53. *Chanez P, Vignola AM, O'Shaugnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1529-34.*

54. *Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2007;29:906-13.*

55. *Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:758-66.*

56. *Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol 1995;95:843-52.*

57. *Zhu J, Qiu YS, Majumdar S, Gamble E, Matin D, Turato G, et al. Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:109-16.*

58. *Mauad T, Silva LF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FD, Martins MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:857-62.*

59. *Zheng T, Zhu Z, Wang Z, Homer RJ, Ma B, Riese RJ Jr, et al. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. J Clin Invest 2000;106:1081-93.*

60. *Iwamoto H, Gao J, Koskela J, Kinnula V, Kobayashi H, Laitinen T, et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. Eur Respir J 2014;43:421-9.*

61. *Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, Simpson JL. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. Allergy Asthma Immunol Res 2014;6:316-24.*

62. *Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, Cohen SE, Newbold P, Rapley L, et al. Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2015;135:63-72.*

63. *Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, et al. The search for common pathways underlying asthma and COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2013;8:65-78.*