

### Bölüm 3: Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (Havayolu Hastalıkları)

**Bölüm Editörü:** Arzu Mirici

KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) <i>Arzu Mirici</i> .....	C1-C9
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Akut Atak Tedavisi <i>Mukadder Çalkoğlu</i> .....	C10-C19
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tedavisi <i>Gazi Gülbaş</i> .....	C20-C33
KOAH ve Komorbiditeler <i>Nurhan Sarıoğlu</i> .....	C34-C57
Kronik Bronşit ve Bronşiolitler <i>Özge Tapan</i> .....	C58-C76
Büllöz Akciğer Hastalıkları <i>Evrin Eylem Akpınar</i> .....	C77-C87
Kistik Fibrozis <i>Tuğba Ramaslı Gürsoy, Ayşe Tana Aslan</i> .....	C88-C103
Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonları <i>Özge Çağlar Çil</i> .....	C104-C108
Astım <i>Zeynep Ferhan Özşeker</i> .....	C-109
Astım Etyoloji ve Epidemiyolojisi <i>Sinem Güngör</i> .....	C110-C120
Astım İmmunopatogenezi <i>Arzu Didem Yalçın</i> .....	C121-127

Astım Tanısı	
<i>Funda Aksu</i> .....	C128-C134
Astımda Fenotip ve Endotip Kavramları	
<i>Zeynep Ferhan Özşeker</i> .....	C135-C139
Astımda Kontrol Kavramı	
<i>Zeynep Ferhan Özşeker</i> .....	C140-C141
Astım Tedavisi	
<i>Müge Olgaç, Zeynep Ferhan Özşeker</i> .....	C142-C148
Astımda Erişkinde Atak Tedavisi	
<i>Sinem Güngör</i> .....	C149-C161
Özel Durumlarda Astım Tedavisi	
<i>Sinem Güngör</i> .....	C162-C171
Zor Astım	
<i>Kurtuluş Aksu</i> .....	C172-C180
Mesleki Astım	
<i>Nejdiye Mazıcan</i> .....	C181-C192

# KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

Arzu Mirici

KOAH, hava yolu obstrüksiyonu ve parenkim harabiyetinin neden olduğu kalıcı ve ilerleyici bir hava akımı kısıtlanmasıyla kendini gösteren kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünyanın her yerinde milyonlarca kişiyi etkisi altına alan bu hastalık hem mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir, hem de sağlık harcamaları ve işgücü kaybı nedeniyle toplumları olumsuz yönde etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütünde gelecek yıllarda hastalığın durumu hakkında yaptığı tahmini değerlendirmeler endişe vericidir. Bu nedenle hastalığın tedavi edilmesi kadar önleme ve erken tanı stratejilerinin de önemli ilgi ve uğraşı alanları olduğu bilinmektedir. Bundan 15-20 yıl öncesine kadar neredeyse ihmal edilmiş, ve sadece akciğerin hastalığı olduğu düşünülen KOAH'ın bugün organizmanın tüm organ ve sistemlerini etkilediğinin anlaşılması önemini artırmaktadır (1–5).

Hastalığın görülme sıklığı yaş ile artsa da, 2010 yılı verilerine göre tüm dünyada 384 milyon KOAH hastası olduğu, hastalığın küresel prevalansının ise %11.7 olduğu tespit edilmiştir. Kırk yaş üstü nüfusta her 4-5 kişiden biri KOAH hastası olduğu hesaplanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl yaklaşık 3 milyon kişi hastalık nedeniyle ölmekte ve KOAH'a bağlı ölümlerin %90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (6).

Yapılan ulusal epidemiyoloji çalışmaları ışığında ülkemizde 3.5-4 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen 50 bin hane halkını kapsayan 2004 yılında yayımlanan Ulusal Hastalık Yükü Maliyet Etkililik Çalışması'na göre KOAH en sık 3. ölüm nedenidir.

KOAH, yol açtığı erken maluliyetler nedeniyle ciddi sosyal yüküdür. Hastalık aynı zamanda iş gücü kaybı ve yüksek tedavi maliyetleriyle ciddi ekonomik yük oluşturur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık doğrudan ve dolaylı tedavi maliyeti 50 milyar doları aşmaktadır. Dünya Bankası'nın 2010 yılı verilerine göre ise, KOAH'ın yıllık küresel maliyeti 2.1 trilyon dolar olarak hesaplanmıştır. Bu rakamın 2030 yılında 5 trilyon dolara yaklaşacağı tahmin edilmektedir (1–6).

## Etyoloji

Genetik faktörlerin KOAH'taki rolünün %40-77 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ancak KOAH gelişiminde rolü kanıtlanmış tek genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Fakat KOAH oluşumunda genetiğin etkisi, hastaların sadece % 1-3'ünde tespit edilen AAT eksikliği ile izah edilemez. Erken yaşta KOAH tespit edilen ve başka belirgin risk faktörü olmayan amfizemli hastalarda AAT eksikliği akla gelmelidir. Son yıllarda pek çok durum için tartışılan epigenetik değişiklikler KOAH içinde geçerlidir. Çevresel faktörler nedeniyle DNA ve histon değişikliklerin daha önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bu modifikasyonlar hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında ve yeni tedavi hedefleri açısından ilgi uyandırmaktadır (7).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte, özellikle 60 yaşından sonra prevalans belirgin artmaktadır. Bu artış ilerleyen yaşla birlikte risk faktörlerinin kümülatif etkisinden kaynaklanabileceği gibi savunma mekanizmalarının giderek zayıflaması ile de ilgili olabilir.

Gelişmiş ülkelerden elde edilen verilere göre KOAH sıklığı kadın ve erkeklerde birbirine yakındır. Bu değişiklik son 50 yılda kadınlar arasında da artan sigara içme alışkanlığına bağlanmaktadır. Hatta bazı çalışmalar sigaranın etkilerine kadınların daha hassas olduğunu göstermektedir.

Gebelik süresince annenin sigara içiciliği, pasif sigara içiciliği, intrauterin ve çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar, çocukluk çağı astımı ve bronş aşırı duyarlılığı, akciğer büyüme ve gelişimini olumsuz yönde etkiler. Bu durum erişkin yaşta KOAH gelişme riskini artırır.

KOAH'ın en sık ve en önemli nedeni sigaradır. KOAH'lı hastaların %80'i sigara içicisidir. Sigara içmeyen sağlıklı erişkinlerde solunum fonksiyonlarındaki yıllık kayıp 20-30 ml ile sınırlı iken, sigaraya duyarlı kişilerde 80-100 ml'ye kadar çıkmaktadır.

Son 15-20 yılda önemi fark edilen risk faktörü iç ortam hava kirliliğidir. Biyoyakıt denildiğinde "odun, kömür, tezek, çalı, çırpı gibi ısıveren biyolojik ürünler" akla gelir. Biyoyakıtların havalandırması yetersiz ortamlarda, "ısınma veya yemek pişirmek için kullanımı esnasında yayılan zararlı duman ve parçacıkların solunması" biyoyakıta maruz kalma olarak tanımlanabilir. Dünya nüfusunun yaklaşık %50'si biyoyakıtların dumanına maruz kalmaktadır. Kapalı ortamlarda pasif sigara dumanı, bina yapımında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler, binanın bulunduğu

zeminden yayılan radon gazı ve mantar, akar, küf gibi biyolojik ajanlar iç ortam hava kirliliğinin diğer nedenleridir.

KOAH gelişiminde mesleki maruziyetin rolünün yaklaşık %20 olduğu tahmin edilmektedir. Plastik, tekstil, kauçuk, deri üretimi, gıda mamullerinin üretimi ve taşıması, otomotiv tamiri, kozmetik ürünlerinin üretimi gibi pek çok tozlu ve dumanlı iş sahasında çalışanlar risk altındadır. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, bronş aşırı duyarlılığının da KOAH oluşumu için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Astım varlığı, KOAH gelişim riskini 12 kat artırabilir.

Düşük sosyo-ekonomik durum ile KOAH gelişimi ilişkilidir. Ancak düşük sosyo-ekonomik durum, irritana maruz kalma, yetersiz beslenme, enfeksiyonlar, akciğerin büyüme ve gelişimini olumsuz etkileyen faktörler gibi KOAH oluşumunda rol oynayabilecek diğer nedenleri de içerebileceğinden tek başına değerlendirme yapmak güç olabilir.

Solunum yoluyla alınan irritan maddelere sürekli olarak maruz kalmak, KOAH etyolojisindeki en önemli noktadır. Özellikle sigaranın bu konudaki belirgin yeri pek çok çalışmada vurgulanmaktadır. Benzer şekilde iç/dış ortam hava kirliliği ve mesleki nedenli irritan solunması hastalığın önemli nedenleri arasındadır. Ancak sigara dışındaki nedenlerin hastalığa neden oluşu, hücrenel ve klinik farklılıkları hakkında yeterince detaylı araştırma bulmak zordur. Bu nedenle bugün KOAH hakkında konuşulan herşey sigara dumanı maruziyetine bağlı akciğerin yapısal ve inflamatuvar hücrelerinin aktivasyonu etrafında gelişmektedir.

Ana hatlarıyla bakıldığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı solunum yolunun sürekli ve yeterli miktarda irritana maruz kalması halinde gelişen hava yolu inflamasyonu, parenkim harabiyeti ve buna bağlı gelişen fizyopatolojik süreçlerin bir sonucudur. Ayrıca son yıllarda etkin bir mekanizma olsa bile, tüm gelişmelerin yalnızca inflamasyonla açıklanamayacağı, başka temel patogenetik mekanizmalarında olaya katıldığı ileri sürülmektedir. Bunlar proteaz-antiproteaz, oksidan-antioksidan mekanizmaların dengesizliği yanında immün disfonksiyon, oto-immün süreçler ve yaşlanmadır. Oksidan-antioksidan ve proteaz-antiproteaz dengesizliklerinin önemli ölçüde inflamatuvar süreçlerle içiçe olduğu bilinmektedir. Yakın zamana kadar bu dengesizliklerin koruyucu ve tedavi edici olarak yaklaşımların hedefi olarak yeterince kullanılmadığı görülse de son yıllarda daha fazla ilgi çekmektedir (8).

21. yy başlarında KOAH'ın artan yüküne dikkat çeken ve daha iyi tıbbi uygulamalar için öneriler getiren GOLD kılavuzları, başlangıçta KOAH'ı "anormal inflamasyon" ile karakterize bir hastalık olarak tanımlamakta idi. Bunu takip eden yıllarda söz konusu olanın "anormal inflamatuvar immün yanıt" olduğu çok açık bir şekilde ortaya konuldu. Gerçekten de bugün KOAH'ta bir immün disfonksiyon varlığından

söz etmek yerinde olur. Başlangıçta yani solunum yolu mukosasına ulaştığında, irritanlar epitel hücrelerini ve diğer yapısal hücreleri aktive eder. İnflamatuar hücrelerin salgıladığı ve diğer inflamatuar hücreleri çağıran mekanizmaların devreye girmesiyle hava yolu mukosasında, lümende ve parenkimal dokudaki değişiklikler, özellikle ekspiratuar hava akımının kısıtlanmasıyla sonuçlanır. Hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkan alevlenme dönemlerinin sorumlusu genellikle enfeksiyonlardır. Her iki durumda da immün sistemin işlevini yeterince yerine getirmedeğini gösteren çalışmalar artmaktadır. Hem doğuştan (innate) hem de adaptif ümmün yanıt etkilenmektedir.

## KOAH'ın İmmünpatogenezi

Akciğerler, patogen mikroorganizmaların alt solunum sistemine invazyonunu önlemek için mukosilier klirens ek olarak bazı hücrel (Makrofaj, dendritik hücre, monosit, doğal katil hücreler-natural killer-mast hücresi, nötrofil) ve hümorale (sümfaktan, kompleman vb.) faktörlere sahiptir. Hem enfeksiyöz hem de immün sistemi steril doku yanıtının anlaşılmasında; alveolar makrofajlarda, dendritik hücreler ve epitel hücrelerinde bulunan patern tanıyan reseptörler (pattern recognition receptors-PRR) önemlidir. PRR'ler iki farklı türde olabilir. Bunlar patogen ilişkili moleküler patern (PAMP) ve hasar ilişkili moleküler patern (DAMP) dir. Patogen mikroorganizmanın tanınması için devreye giren PAMP yanında, hücrelerin hasar görmesi ya da ölmesi sonucu hücre dışına çıkan bazı endojen molüküller de patern tanıyan reseptörleri aktive ederler. Bu durumda hasar ilişkili patern den (DAMP) söz edilir.

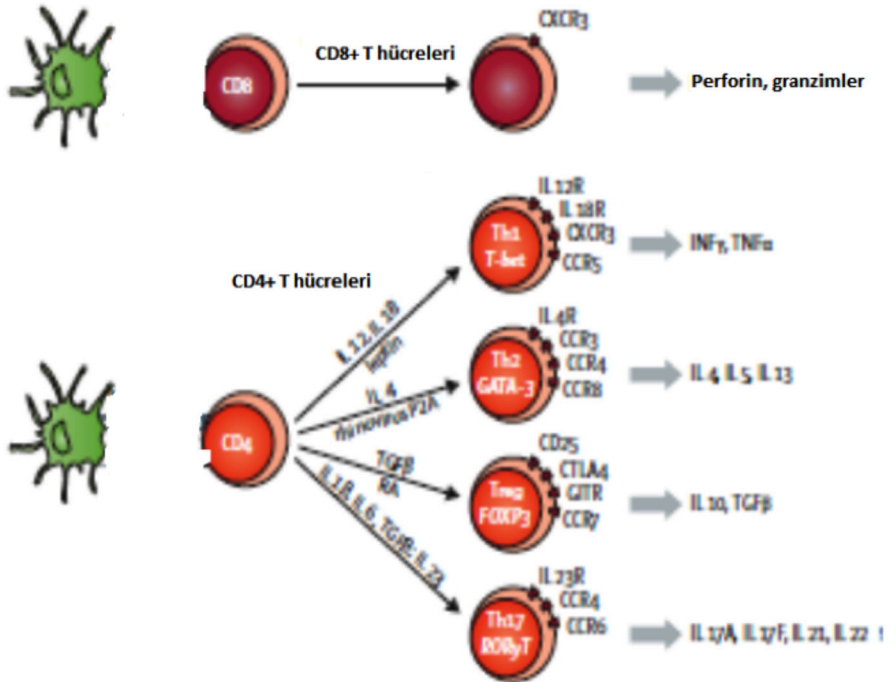
Sigara dumanına maruz kalındığında patern tanıyan reseptörler hem doğrudan dumanın içeriğinden hem de epitel hücrelerine verdiği zarar nedeniyle ortaya çıkan DAMP yani hasar ilişkili molüküller yoluyla aktive olurlar. Doğuştan immün yanıtın başlangıcında, hem bronş epiteli hem alveolar makrofajların salgıladığı proinflammatuar sitokinler ve tümör nekroz faktör gibi kemokinler, akciğerlerde nötrofillerin ve makrofajların toplanmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofiller serbest oksijen radikallerini ve proteolitik enzimleri (nötrofil elastaz ve matriks metalloproteinazlar) salgılayarak doku yıkımına neden olurlar. Nötrofil elastaz doku yıkımı dışında mukus yapımı ve salgılanmasında önemli rol oynar. KOAH da yüzey epitelinin harabiyetine ek olarak azalan mukosilier klirens nedeniyle de aşırı mukus sekresyonu ve yetersiz temizlenme ortaya çıkmaktadır.

Buraya kadar gelişen yanıt spesifik antijen yanıtı içermez ancak bu noktada dendritik hücreler devreye girmektedir.

Dendritik hücreler, doğuştan immün sistem ile adaptif immün sistem arasında adeta bir köprü görevi gören ve antijen sunan hücrelerdir. Bu hücrelerin aldıkları

uyarılarla T lenfosit farklılaşmalarına yol açtığı bilinmektedir. KOAH ta hem hava yolunda hem de alveolar alanda artan T lenfosit alt grubu, CD+8 sitotoksik T hücreleridir. Bu hücrelerin sayısı hava yolu obstrüksiyonu ve amfizem düzeyi ile de ilişkili bulunmuştur. Aktive olan CD+8 hücreleri salgıladıkları perforin ve granzimler ile akciğer yapısal hücrelerinin ölümüne neden olurlar. CD+8 hücrelerine göre daha az sayıda olsa da CD+4 T helper lenfositlerinde sayısı artmıştır. Özellikle Th 1 ve Th 17 altgruplarının artışı dikkat çekici düzeydedir. Th1 inflamasyonun devamını sağlayacak bazı kemokinlerin reseptörlerini salgılayarak, Th 17, inflamasyonu düzenleyen interlökin 17A ve 17F üretiminden sorumludur. Bu interlökinler, hem hücre dışı patojenlere karşı geliştirilen immüniteden hem de otoimmüniteden sorumlu tutulmaktadır. KOAH immün patogenezinde bir diğer önemli lenfosit alt grubu CD+4 altgruplarından regülatör T lenfositleridir (Treg). Bu lenfosit sub grubunun otoimmüniteyi önleme ve inflamasyonu baskılama görevi vardır. KOAH'lı hastalarda regülatör T hücrelerinin azaldığı bildirilmektedir.

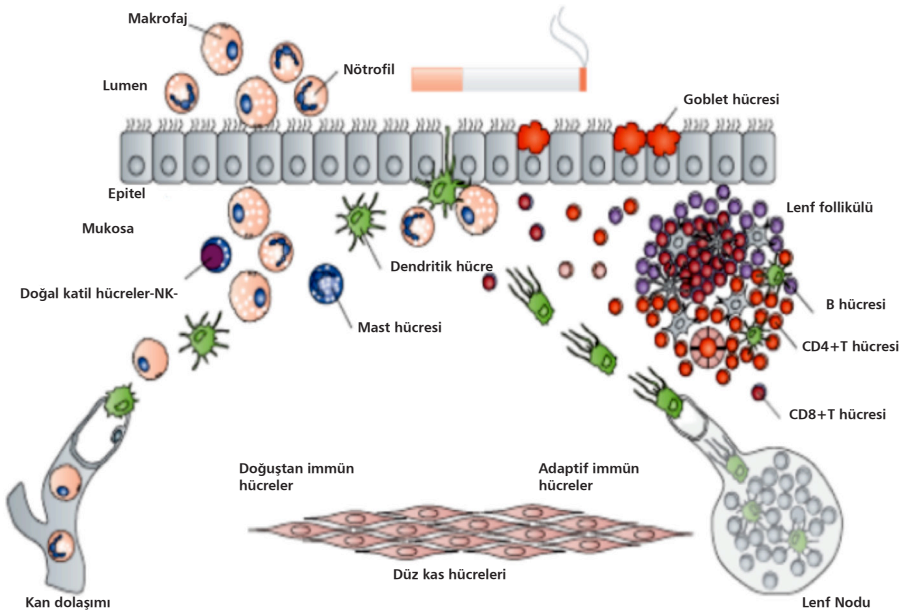
B lenfositlerine bakılacak olursa; bilindiği gibi bu hücreler, KOAH'lı hastaların büyük hava yollarında, hatta küçük hava yolu ve alveol çevresinde de varlığı gösterilen lenfoid folliküller içinde yer alırlar. Diğer dokularda olduğu gibi esasen ektopik timüs yapısı olup, enfeksiyon ve inflamasyon halinde aktive olarak, adeta yeniden



çalışmaya başlayan lenfoid doku niteliğindedirler. Hava yolundaki antijene karşı lokal immün yanıtı başlatır ve bellek hücrelerini oluştururlar. Doğuştan immün yanıtın aksine B lenfositleri tarafından ortaya konulan adaptif immün yanıt aşaması spesifikdir. Doğası gereği B lenfositler oligoklonal yapıda olup, antigene özgü üretildiği düşünülmektedir. KOAH'ta bu antijen mikrobiyal, sigara kaynaklı, ekstrasellüler yıkımdan kaynaklanan antijenler ya da otoantijenler olabilir. B hücre fonksiyonları mikrobiyal etkenlere yönelik ise alt solunum yolu enfeksiyonları önleyecek ve bakteri kolonizasyonunu engelleyecektir. Ancak akciğerin kendisinden kaynaklanan antijenlere yönelik ise doku yıkımına neden olacaktır.

KOAH'ın gelişimine ve ilerlemesinde akciğer enfeksiyonlarının rolü üzerinde durulmaktadır. Özellikle alevlenme nedenleri arasında viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ilk sırada yer almaktadır. Hem monositten oluşan makrofajların hem de alveolar makrofajların fagositoz etkinlikleri azalmıştır. Hastalığın ağırlığı arttıkça alevlenme sayısının artması ve kolonizasyonun artışı fagositozun azalması ile ilişkili bulunmaktadır. Üstelik tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonun havayolundaki ve sistemik olarak varolan inflamasyonu arttırdığı bilinmektedir.

Son olarak KOAH'lı hastalarda B hücre lenfoid folliküllerinin varlığı ve bazı KOAH hasta gruplarında kimi hücre ve proteinlere karşı antikor saptanmış olması otoimmün hastalık tezini düşündürmüştür. Başlangıçta ortaya atılan antielastin tezi ispatlanamasa da epitel hücreleri ya da başka bir akciğer kaynaklı yapısal hücrenin B





hücrelerinin hedefinde olabileceği düşünülmektedir. Sigara bırakıldıktan sonra inflamasyonun tamamen kesilmemesi ve Th 17 gibi otoimmün mekanizmaya yönelik bir alt grubun daha fazla diferansiye olması da KOAH'ın gelişiminde otoimmüniteyi destekler niteliktedir.

## Fizyopatoloji

KOAH temel olarak değişen oranlarda küçük hava yollarının ve parenkimal alanın etkilendiği bir hastalıktır. Hava yollarındaki inflamasyonun bronşit, alveolar alandaki doku kaybının ise amfizem olarak tanımlanması mümkündür. Tarihsel süreçte; siyanozu belirgin, kor pulmonale gelişiminin erken olduğu bronşit ağırlıklı olguların bluebloater-mavi şişman-, siyanoz görünümü olmayan ve kor pulmonalenin geç ortaya çıktığı nefes darlığı ile karakterize amfizem ağırlıklı KOAH formunun pink puffer-pembe üfleyen- olarak tanımladığı bir dönem olmuştur. Bu tanımlar uzun yıllar klinik uygulamada önemli bir fark yaratmazken günümüzde fenotip kavramı ile güncellenmektedir.

Esasen KOAH'ta yapısal ve fonksiyonel değişiklikler içiçe değerlendirilmelidir. Patogenezde ortaya çıkan iki temel patoloji mukus sekresyonunun artışı ve doku harabiyetidir. Hava yolu mukosasında var olan inflamasyon bronş ve bronşiollerde ödem, düz kas kitlesinde artış, epitel dökülmesi ve peri bronşial fibrozis ile sonuçlanmaktadır. Tüm bu oluşumlar hava yolu lümenini daraltacaktır. İrritanların gerek doğrudan alveoler makrofajlar üzerinden oluşturduğu, gerekse küçük hava yollarından alveollere yansıyan infalmatuar süreç doku kaybı ile sonuçlanmaktadır. Kollagen, elastin ve genel olarak ekstrasellüler matrisin harap olması akciğer dokusunun elastikiyetini kaybetmesine neden olur. Hem daralan hava yolları hem de onu açık tutmaya yarayacak olan akciğer dokusunun bozulması nedeniyle havayolu basıncı artacaktır. (Raw) Akciğerler inspirasyonda kolayca dolabilse bile ekspirasyonda hava yollarının açık kalması zorlaşacağından, eşit basınç noktası alveollere doğru kayacak ve hava yollarının erken kapanması meydana gelecektir. Bu durumda her solukta akciğerde kalan hava miktarı artacak ve alveoller tamamen boşalmadan kalacaktır. Bu mekanik baskı, hem lokal küçük hava yollarında hem de kapiller damarlarda olumsuz etki yaratarak bronşiollerde daralmaya ve kan akımının azalmasına yol açmaktadır. Ekspirasyonun kısıtlanması, havayolu fizyopatolojisindeki en temel olaylardan biridir. Bununla birlikte alveoler alanda gaz değişiminin nitelikli bir şekilde yapılamaması hipoksi ve daha sonrada hiperkapniyi beraberinde getirir. Hipoksi pulmoner arteriyel epitelini uyararak, hipoksik vasokonstriksiyon refleksini çalıştırır ve pulmoner arterler daralır. Hipoksi sürekli olursa bu durum pulmoner hipertansiyon ve onun klinik ifadesi olan Kor Pulmonale ile sonuçlanır.

KOAH'taki değişiklikler akciğer ile sınırlı değildir. Solunum merkezi, normalde karbondioksit miktarına göre solunum sayısında artış göstererek çalışırsa da KOAH'ta başka uyarılara da yanıt verir hale gelir. Bunlar Hering-Breuer refleksi, Solunum kaslarındaki gerilme resptorleri ve Oksijen parsiyel basıncının 60 mmHg'nın altına düştüğünü algılayan periferik kemoreseptrlerden kalkan uyarılardır. Ancak solunum merkezi çok aktif olsa bile aşırı havalanma nedeniyle hedef organ olan solunum kasları gerilmiş olduğundan uyarılara düşük yanıt verebilirler. Bu durum hastanın düşen oksijen ve hatta artan karbondioksit miktarına rağmen yeterli solunum yapamamasına ve nefes darlığı hissetmeye devam etmesine yol açabilir.

## Klinik ve Tanı

KOAH, artan mukus sekresyonu nedeniyle öksürük, balgam çıkarma; hem parenkimdeki patoloji hem de solunum merkezi iletişimi nedeniyle ortaya çıkan dispne ile karakterize bir hastalıktır. Solunum iritanlarına maruz kalanlar ilk yıllarda önce öksürük, sonra sadece sabahları balgam çıkarma, daha sonra da gnboyu öksürük ve gnboyu balgam çıkarmadan oluşan bir senaryoyu yaşarlar. Genelde KOAH'lı hastaların en sık rastlanan öyküsü bu şekildedir. Amfizem ağırlıklı olgularda öksürük ve balgam çıkarma değil nefes darlığı ön planda olabilir. Genellikle bu klinik tablo sigara içenlere göre olup iritan faktörün cinsine göre farklılık gösterebilir. Özellikle mesleki maruziyet ve biomass kullanımı daha çok amfizeme yol açabilir, öksürük ve balgam çıkarma yakınması olmaksızın dispne ortaya çıkabilir. Ancak dispne yaklaşık solunumsal fonksiyonun yaklaşık yarısı kaybedildikten sonra ortaya çıktığından risk gruplarından solunum fonksiyon testi takibi önemlidir. KOAH tanısı gerek tarama gerekse semptom bazlı hekimlik yapıldığında Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) ile konulmaktadır. Polikliniğe KOAH semptomları olan öksürük, balgam çıkarma ve dispne ile başvuran ve sigara, hava kirliliği ve mesleki/çevresel maruziyet tanımlayan 40 yaşını geçmiş bireylerde solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Temel alışma "zorlu vital kapasite manevrası"dır. Buna göre; hastaya tidal volüm ile soluk alıp verirken total akciğer kapasitesine kadar nefes alması söylenir, ardından zorlu ve sonuna kadar nefesini vermesi istenir. Burada llen FVC (Forse Vital kapasite) ve FEV<sub>1</sub> (Forse vital kapasite birinci saniye) ile FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri hesaplanır. Bu değer %70 ve daha altında ise bir hava yolu obstrüksiyonu olduğu kabul edilir. Eski bilgilerimizin aksine bu obstrüksiyonun bronkodilatör ile düzelmesi hali, yani reversibiliteste testi tek başına hastanın astım olduğunu göstermez. Ancak yine de hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda tek doz bronkodilatör ile yeniden FEV<sub>1</sub> llr. Bu değerin %12'den az düzelmesi KOAH'a daha uygundur.

Basit spirometrik testler dışında, gerekli olgularda solunum fonksiyonlarının ölçülmesi amacıyla akciğer volümleri, karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO); uykuda solunum bozuklukları açısından polisomnografi; pulmoner hipertansiyon açısından sağ kalp kateterizasyonu ile hemodinamik değerlendirme yapılabilir. KOAHın ayırıcı tanısında astım, konjestif kalp yetmezliği başta olmak üzere benzer semptomlara sahip akciğer hastalıkları bulunmaktadır. Kronik solunum hastalıkları açısından bu ayırım çoğu kez ancak hastanın takibi ile mümkün olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
2. Pauwels R, Rabe K. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613-20.
3. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-43.
4. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010; 65: 930-36.
5. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooij JH. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 638-47.
6. Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, Thanavala Y. Immune Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: S169-75.
7. Zong DD, Ouyang RY, Chen P. Epigenetic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 844-56.
8. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: S322-8.

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Akut Atak Tedavisi

Mukadder Çalıkoğlu

KOAH atakları solunum yolu semptomlarından dispne, öksürük, balgam hacim ve pürülansında akut kötüleşme ile karakterize ve mevcut tedavide değişiklik gerektiren olaylardır (1). Ataklar akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırıp, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ve prognozu olumsuz yönde etkilerken (2), mortalite, morbidite ve KOAH'la ilişkili sağlık harcamalarında en büyük paydan sorumludur (3).

Çok sayıda hastanın ele alındığı Dokuz Asya-Pasifik bölgesini kapsayan bir araştırmada KOAH hastaların %46'nın son bir yıl içinde en az bir atak geçirdiği ve %19'nun atak nedeniyle hastane yattığı bildirilmektedir (4). Atak ile hastaneye yatan her 5 hastadan biri taburculuktan sonraki 30 gün içinde yeniden hastaneye başvurmaktadır (5). Atak nedeniyle hastaneye kabulden sonraki prognoz oldukça kötü olup, bu hastaların %5'inin henüz hastanede iken kaybedildiği, %11'nin ilk 90 gün içinde öldüğü ve %35'inin de 90 gün içinde yeniden hastaneye kabul edilmek zorunda kalındığı bilinmektedir (6). Tekrarlayan hastaneye yeniden kabuller KOAH nedeni ölümleri büyük ölçüde arttırmaktadır (7).

KOAH'ın patofizyolojik farklılıkları ve heterojen özelliği değişik klinik fenotiplerin tanımlanması gereğini doğurmuştur (8). ECLIPSE kohortunun kullanıldığı bir çok çalışmada sık atağa sahip fenotip ve özellikleri ile ilgili bir çok veri elde edilmiştir (9,10). "Sık atak geçiren fenotipin" daha yaşlı, daha uzun hastalık süresine sahip, sigara yükü daha yüksek, daha düşük akciğer fonksiyonlarına ve daha yüksek CAT, mMRC ve bronşial duvar kalınlaşmasına sahip, daha fazla komorbiditesi olan hastalardan oluştuğu ortaya koyulmuştur (11).

Akut atakların büyük bir çoğunluğu viral/bakterial solunum yolu enfeksiyonlarınca tetiklenmekle beraber (12), KOAH'a sıklıkla eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarındaki kötüleşme de atakların yaklaşık %20'sinden sorumlu tutulmaktadır (13).

KOAH atakları hafif, orta ve ağır atak olarak sınıflandırılmaktadır ve atak şiddeti hastanın yönetimi ve atağın tedavi yöntemi için belirleyicidir. Tedavi için sadece kısa etkili bronkodilatörlerin eklenmesi yeterli ise hafif atak; kısa etkili bronkodilatörlere ilave olarak, sistemik steroid ya da antibiyotik tedavisi gerektiriyorsa orta atak; acil başvurusu ya da hastane yatışı ile sonuçlanıyorsa da ağır atak olarak sınıflandırılmaktadır. Hafif ataklar genellikle evde hastanın kullandığı kısa etkili kurtarıcı ilaçları arttırması ile çözümlenirken, daha karmaşık ve dirençli semptomlarla seyreden orta/ağır şiddetteki ataklar pnömoni, pulmoner emboli ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bir çok önemli hastalıkla ayırıcı tanıya gitmek için hastanede tanısallık testler yapılmasını ve daha geniş kapsamlı tedavileri gerektirir (1).

KOAH akut atağında yaklaşım klinik duruma ve atağın ciddiyetine göre değişir. Başlangıç değerlendirmesi alevlenmenin sebebi ve ağırlığını belirlemek, eşlik eden hastalıkları dışlamak ve ayırıcı tanı yapmak için kapsamlı anamnezi, fizik muayeneyi ve gerekli tanısallık testleri içerir.

KOAH akut atağı sırasındaki semptomlar özgül olmamakla beraber, olgular özellikle, öksürük, nefes darlığı, balgam miktarı ve renk değişikliği açısından değerlendirilmelidir. Nefes darlığında artış atağın en önemli göstergesidir ve artmış inflamasyon, azalmış ekspiratuar akım ve hiperinflasyon ile ilişkilidir. Balgam miktar ve pürülansında artış genellikle enfeksiyona işaret etmektedir (14–16). Şikayetlerin kötüleşme süresi, yeni gelişen bulgular, önceki atak ve hastaneye yatış öyküsü, hastanın kullandığı mevcut tedaviler ve önceki mekanik ventilasyon ihtiyacı hızlı bir şekilde sorgulanmalıdır (1). Hastanın eşlik eden hastalıkları ile atağın şiddeti arasında etkileşim olabileceği ve atak şiddetini ağırlaştırabileceği için hasta bu bakımdan da değerlendirilmeli ve eşlik eden hastalıkların gereken tedaviler yapılmalıdır (17).

Fizik muayenede öncelikle atağın hemodinamik etkileri değerlendirilmeli, solunum sistemi ve özellikle kardiyovasküler sistemi de içerecek şekilde tüm sistemler değerlendirilmelidir. Atağın ağırlığını belirlemek için yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketi, yeni gelişen veya kötüleşen santral siyanoz, periferik ödem varlığı, hemodinamik ve/veya mental durumda değişiklik olup olmadığı hızla kontrol edilmelidir.

Öykü ve fizik muayeneden sonra pulse oksimetre ile saturasyon ölçümü ve gerekli durumlarda arter kan gazı değerlendirmesi, posteroanterior akciğer grafisi, EKG, kan biyokimyasal testleri atak şiddetinin ve solunum yetmezliğinin değerlendirilmesinde yararlı olur, balgam kültürü hastaneye yatış gerektiren ve/veya tedaviye yanıt vermeyen ataklarda değerlendirilebilir (18).

Akut atak nedeni ile acil servise başvuran ve gözlem altına alınan hastalar, atağın ciddiyeti, hastane yatış endikasyonları ve yoğun bakım ihtiyacı bakımından hızla değerlendirilmelidir. Atakta hastaneye yatış endikasyonları **Tablo 1**'de, hastaneye yatırılan hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularına göre atak sınıflaması **Tablo 2**'de verildi (1).

Akut atağın yönetimi ve tedavi seçimi bu değerlendirmenin sonuçlarına dayanarak belirlenir. Atak yönetiminin temel hedefi; hastayı hızla stabil döneme çevirmek, atağın olumsuz etkilerini minimize etmek ve hastanın yeniden atak geçirmesini önlemektir. Bu amaçla tedavide bronkodilatörler, steroidler, antibiyotikler, oksijen ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği kullanılabilirken, şiddetli alevlenmelerde hastane veya yoğun bakım yatışı ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gerekebilir.

**Tablo 1:** KOAH akut atakta hastaneye yatış endikasyonları

Ciddi semptomların varlığı (istirahat dispnesinde ani kötüleşme, solunum sayısında artma, oksijen saturasyonunda azalma, konfüzyon, uyuklama)
Akut solunum yetmezliği
Yeni gelişen fiziksel bulgular (siyanoz, periferel ödem)
Başlangıçta verilen medikal tedaviye yanıt alınamaması
Ciddi ek hastalıkların varlığı (kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmi vs)
Evde bakımın yetersiz olması

**Tablo 2:** Hastaneye yatırılan hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularına göre KOAH atak sınıflaması

Semptomlar	ASY yok	ASY var (yaşamı tehdit etmeyen)	ASY var (yaşamı tehdit eden)
Solunum sayısı (/dakika)	20–30	>30	>30
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı	–	+	+
Mental değişiklik	–	–	+
Venturi maskesi ile oksijenizasyonda düzelme (%FiO <sub>2</sub> )	28–35	25–35	>40*
Hiperkarbi (mmHg)	–	50–60	>60**

ASY: Akut solunum yetmezliği. \*Venturi maskesi ile oksijenizasyonda düzelme olmaz, \*\*veya asidoz varlığı (pH<7.25).

Gelecekteki atak riskini azaltmak için ise uzun etkili bronkodilatörler (özellikle LAMA), inhale steroidler, mukolitikler, aşılar ve seçilmiş hastalarda roflumilast ve uzun vadeli makrolid kullanımı önerilen tedavilerdir (19). Ataklar sırasında uygulanan mevcut farmakolojik tedavilerin gelecek alevlenmeleri önlemedeki etkisi maalesef hala yetersiz ve yüksek maliyetlidir; bu durum nonfarmakolojik tedaviye olan ilgiyi giderek artmaktadır.

Atakların önlenmesinde "sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon (PR), non-invaziv mekanik ventilasyon, uzun süreli oksijen tedavisi gibi ülkemizde de klinik pratiğe girmiş nonfarmakolojik tedavilerin yanında, çalışmalar "hastalık-spesifik self management (öz yönetim), desteklenmiş taburculuk kapsamında solunum sağlığı çalışanlarınca ev ziyaretleri, erken tıbbi izlem, gelişmiş bakım koordinasyonu ve evde hastane destekli tele-sağlık vb.", entegre bakım programlarının klinik sonuçları iyileştirdiği yönündeki kanıtları ortaya koymaktadır (20,21). Bu müdahalelerin bir kısmı yaygın olmamakla beraber son yıllarda ülkemizde de uygulanmakta olup, etkinliği ve maliyet etkinliği konusunda daha çalışmaya gereksinim vardır (18).

KOAH akut ataklarının bu kötü sonuçları nedeniyle dikkatler büyük ölçüde atakların öngörülebilmesi, önlenmesi ve tedavisi üzerine odaklanmış ve son on yılda yapılan araştırmalar ile geniş bir bilgi birikimi sağlanmıştır.

## KOAH Akut Atağında Farmakolojik Tedaviler

KOAH atağında sıklıkla kullanılan ilaçlar kısa ve uzun etkili bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler olarak 3 grupta toplanabilir.

### Bronkodilatörler

KOAH akut atağında başlangıç tedavisi olarak kısa etkili inhaler beta<sub>2</sub>-agonistler (SABA) tek başına veya kısa etkili antikolinerjiklerle (SAMA) birlikte kullanılır. Atak sırasında evde veya hastanede öncelikle kullanmakta olduğu SABD ilacın dozu ve/veya sıklığı artırılır, yeterli olmadığı durumda ikinci bir SABD ajanı tedaviye eklenir. İlaçlar, hastanın durumuna göre nebulizatör veya el tipi inhalasyon cihazı ile uygulanabilir (22). Bu ilaçların spacer ile kullanılan ölçülü doz inhaler (MDI) veya nebulizatör aracılığı ile uygulanması arasında etkinlik farkı yoktur (23). Akut atak sırasında hasta tarafından daha kolay uygulanması nedeniyle gerekli durumlarda nebulizatör tercih edilebilir. İlaçların nebulizatör aracılığı ile verileceği durumlarda sürekli nebulizasyon önerilmemekte, genellikle 4-6 saatte bir uygulama yeterli olmaktadır. MDI kullanımını başlangıçta 2-3 doz için saat başı bir puf, sonrasında hastanın cevabına

göre 2-4 saat ara ile 1-2 puf şeklindedir. Atak sırasında uzun etkili bronkodilatörlerin (LABD) tek başına ya da inhaler kortikosteroidler (İKS) ile beraber kullanımı tartışmalı olmakla beraber, LABD kullanımına atak sırasında devam edilmesi ya da en kısa sürede ve taburculuk öncesinde başlanması önerilmektedir. Metilksantinler ciddi yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir.

### **Kortikosteroidler**

KOAH akut atağında sistemik steroidlerin kullanılmasının FEV<sub>1</sub> ve oksijenasyonda düzelme sağladığı, hastanede kalış süresini kısalttığı bilinmektedir. Ancak mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır. Önerilen süre ve doz, 5 gün günde 40 mg prednisolon uygulanması şeklindedir. Kortikosteroidlerin kısa (3-7 gün) veya uzun süreli kullanımının ataklarda relaps ya da tedavi yetersizliği bakımından herhangi bir risk artışına yol açmadığı gösterilmiştir (24,25). Sistemik steroid kullanımının genellikle 5-7 günü geçmemesi önerilmekle beraber, ERS/ATS raporunda atak sırasında 14 güne kadar uzatılabileceği de bildirilmektedir. Uygulama yolu olarak oral veya İV kullanım arasında etkinlik farkı yoktur, oral kullanım tercih edilmektedir (25).

### **Antibiyotikler**

Bakteriyel enfeksiyonu düşündüren balgam pürülansında artışın eşlik ettiği ataklarda klasik yaklaşım tedaviye antibiyotik eklenmesidir (26). Atak tedavisinde antibiyotiklerin kısa dönem mortaliteyi, tedavi yetersizliğini ve balgam pürülansını azalttığı bilinmekle beraber rutin kullanımı halen tartışılmaktadır. Günlük pratiğimizde sıklıkla kullandığımız C-reaktif protein düzey tayininin viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında yetkin olmaması nedeniyle antibiyotik tedavisi kararında tek başına kullanımı önerilmemektedir (27). Bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik olan Prokalsitonin tayini ise oldukça pahalı olup, kolay ulaşılabilir bir test değildir (28). Akut ataklarda başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi olarak lokal bakteriyel direnç paterni dikkate alınmak koşulu ile "aminopenisilin/klavulonik asid, makrolid ya da tetrasiklin" seçilebilir. Sık atak geçirenler, ağır hava akımı kısıtlaması olan, hastane yatış ve/veya MV gerektiren hastalarda balgam ya da diğer materyallerin kültürlerinin yapılması önerilmekte, ayaktan tedavi edilen ataklarda balgam kültürü önerilmemektedir. Antibiyotik tedavi uygulamasında da öncelikle oral yol tercih edilmeli, gerektiğinde seçim hastanın durumu ve antibiyotiğin farmakokinetik özelliğine göre yapılmalıdır (1,29). Antibiyotik tedavisi için önerilen süre 5-7 gündür (19).



## Nonfarmakolojik Tedaviler

### Oksijen Tedavisi

Akut atak nedeniyle başvuran KOAH hastalarında oksijen saturasyonu %88-92 olacak şekilde oksijen desteği sağlanmalıdır. Akut atakta oksijen tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi aşırı oksijen tedavisinin hiperkapniye yol açması ve solunumun deprese edilmesidir. Bu süreçte hasta, karbondioksit (CO<sub>2</sub>) retansiyonu ve/veya asidoza kayma olmaksızın, yeterli oksijen desteğinin sağlandığından emin oluncaya kadar arter kan gazı ile takip edilmelidir (1). Takipte arter kan gazı yerine venöz kan gazı kullanılması önerilmemektedir. Venöz kan gazı örneklerinin, pH ve bikarbonat düzeylerini doğru yansıtırken, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) düzeylerinin tayininde yeterince hassas olmadığına dikkat çekilmiştir (30).

Atak sırasında oksijen tedavisini uygulamada farklı yollar tercih edilebilir. Pratikte en sık uygulama yolu nazal kanül ile oksijen desteğinin sağlanmasıdır. Nazal maskeler de atak sırasında sık kullanılmaktadır ancak, daha doğru ve kontrollü bir dağılım sağlaması nedeniyle Venturi maskesi ile nazal maskeye tercih edilmelidir (22).

Nazal kanül aracılığı ile yüksek akımlı oksijen tedavisinin (HFNC), KOAH atağına bağlı akut solunum yetmezliğinde kullanımı ile ilgili olumlu veriler giderek artmaktadır.

Alevlenmelerin çoğunda uygun oksijen desteği ile hipoksemi düzelmektedir. Çok ağır ve/veya dirençli hipoksemilerde eşlik edebilecek pulmoner emboli, pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu ve ciddi pnömoni gibi durumlar akılda tutulmalıdır.

## Ventilatuar Destek

### Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIV)

KOAH ataklarında NIV'in oksijenizasyonu ve respiratuar asidozu iyileştirdiği, PaCO<sub>2</sub>, solunum sayısı, solunum işi, nefes darlığı, ventilatör ile ilişkili pnömoni sıklığı, hastanede kalış süresi, mortalite ve entübasyon oranlarını azalttığı bilinmektedir. Bu nedenlerle NIM atağına bağlı akut solunum yetmezliğinde başlangıçta ve uygun hastalarda invaziv ventilasyona tercih edilmektedir (22). Tedaviye genellikle acil serviste başlanıp, gereksinime göre hastalar servis ya da yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. KOAH atağına bağlı solunum yetmezliğinde NIV endikasyonları **Tablo 3'**de izlenmektedir (1).

### İnvaziv Mekanik Ventilasyon (IMV)

KOAH akut atağı nedeni solunum yetmezliğinde invaziv solunum desteği, NIMV'nu tolere edemeyen, bu tedavi için kontrendikasyona sahip olan veya NIMV tedavisinin yetersiz/başarısız olduğu hastalarda uygulanmalıdır.

**Tablo 3:** KOAH akut atağında NIMV endikasyonları**Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;**Respiratuar asidozis ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  ve arterial  $\text{pH} \leq 7.35$ )

Solunum kas yorgunluđu ve /veya artmıř solunumsal iř yůkő bulguları ile birlikte řiddetli dispne varlıđı

Oksijen desteğine rağmen devam eden hipoksemi

**Tablo 4:** KOAH alevlenmesinde IMV endikasyonları

NIV'ın başarısız olması ya da tolere edilememesi

Solunumsal veya kardiyak arrest

Bilinç bozukluğu, sedasyon ile kontrol edilemeyen psikomotor ajitasyon

Masif aspirasyon ya da devam eden kusma

Solunum sekresyonlarının ıkarılamaması

Sıvı ve vazoaaktif ilaçlara yanıt vermeyen ağır hemodinamik instabilite

Ciddi ventrikőler veya supraventrikőler aritmi

NIV'ı tolere edemeyen hastalarda hayatı tehdit eden hipoksemi

İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları **Tablo 4'**de izlenmektedir (1).

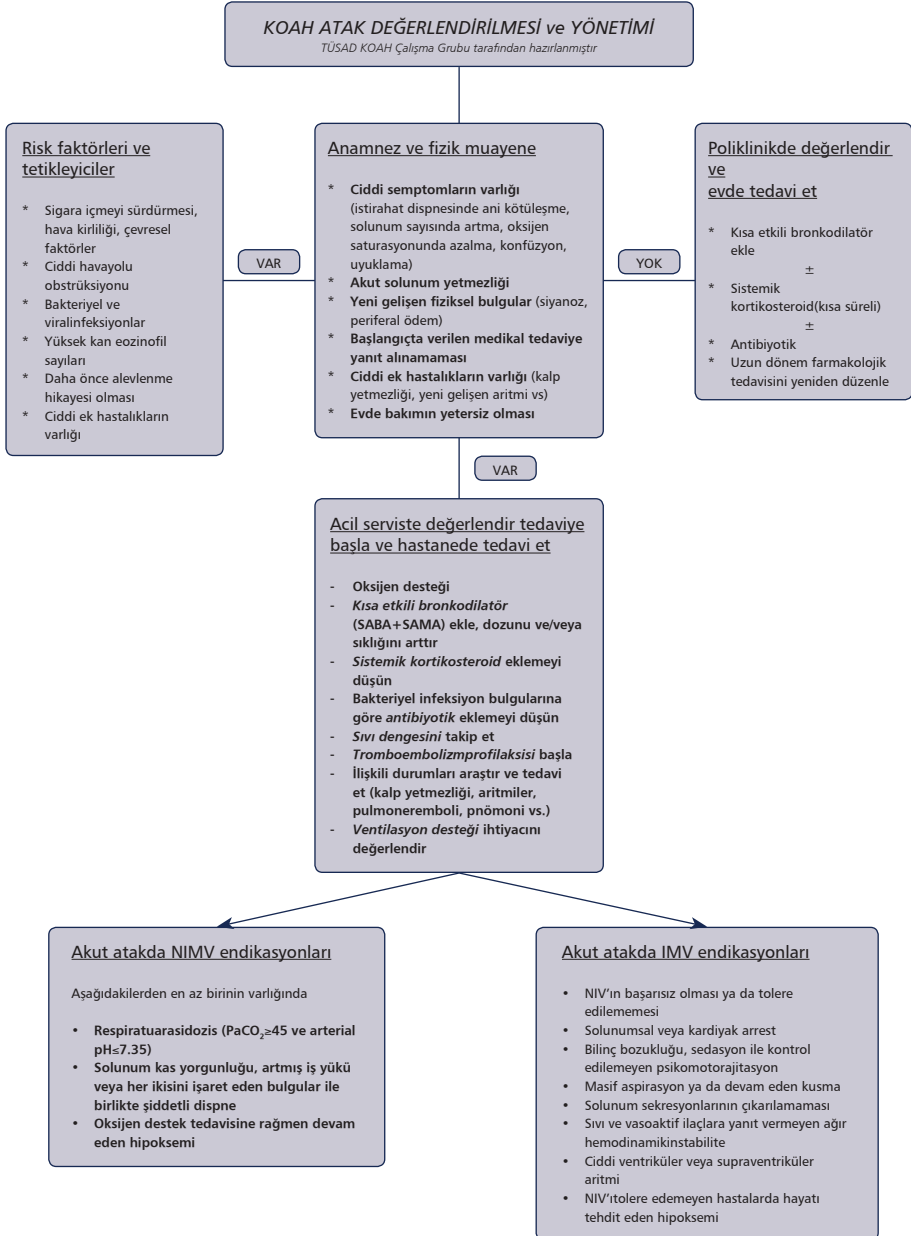
### Pulmoner Rehabilitasyon

KOAH akut atağına bağlı hastanede yatış esnasında planlanan ve taburculuğu takiben ilk ũ hafta içinde başlatılan pulmoner rahabiliteasyonun etkin ve gővenli olup, hastane yatışlarını azalttığı, egzersiz kapasitesini arttırdığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (31). Öte yandan yatış sırasında erken pulmoner rehabilitasyonun artmış mortalite ile ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtların da bildirilmiş olduğu unutulmamalıdır (32). Bu nedenle pulmoner rehabilitasyonun atak sonrası planlanması önerilmektedir.

### Ev Temelli Akut Atak Yönetimi (“Home Based Management Programme” Hospital – At – Home)

Ev koşulları uygun olan hastalarda hekim, hemşire, fizyoterapist, sosyal hizmetler memuru ile birlikte, evde hastane koşulları oluşturularak akut atak ile hastanede yatan hastanın erken taburculuğu sağlanabilmektedir. Hatta uygun koşullar sağ-

landığında bu yöntem atağın hastanede tedavisine bir alternatif olarak da önerilmektedir (22). Bu programın hastaneye yeniden yatışları ve mortaliteyi azalttığı da bildirilmiştir (32).



## KAYNAKLAR

- <http://goldcopd.org/gold-2018-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (accessed Nov 26, 2017).
2. Klaus F Rabe, Henrik Watz. *Chronic obstructive pulmonary disease*. *Lancet* 2017; 389: 1931-40.
  3. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. *Prevention of Acute Exacerbations of COPD American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline*. *CHEST* 2015; 147: 894-942.
  4. Lim S, Lam DC, Muttalif AR, Yunus F, Wongtim S, Lan le TT, et al. *Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey*. *Asia Pac Fam Med* 2015; 14: 4.
  5. Deepa Raghavana, Thaddeus Barttera and Manish Joshi. *How to reduce hospital readmissions in chronicobstructive pulmonary disease?* *Curr Opin Pulm Med* 2016, 22: 106-12.
  6. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. *Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit*. *Eur Respir J* 2016; 47: 113-21.
  7. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. *Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality*. *Thorax* 2012; 67: 957-63.
  8. Cheng Y, Tu X, Pan L, Lu S, Xing M, Li L, et al. *Clinical characteristics of chronic bronchitic, emphysematous and ACOS phenotypes in COPD patients with frequent exacerbations*. *International Journal of COPD* 2017; 12: 2069-74.
  9. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. *Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines*. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 86-98.
  10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
  11. McGarvey L, Lee AJ, Roberts J, Gruffydd-Jones K, McKnight E, Haughney J. *Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population*. *Respir Med* 2015; 109: 228-37.
  12. Wedzicha JA, Seemungal TA. *COPD exacerbations: defining their cause and prevention*. *Lancet* 2007; 370: 786-96.
  13. Mac Donald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. *Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Lancet respir med* 2016; 4: 138-48.
  14. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. *Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD*. *Eur Respir J* 2005; 26: 420-8.
  15. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. *Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 2003; 58: 73-80.
  16. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
  17. Celli BR, Barnes PJ. *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-38.
  18. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. *Acute Exacerbation of COPD*. *Respirology* 2016; 21: 1152-65.
  19. GOLD 2019 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD; <http://goldcopd.org/gold-2019-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>

20. Harrison SL, Goldstein R, Desveaux L, Tulloch V, Brooks D. Optimizing nonpharmacological management following an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2014; 9: 1197-205.
21. Fromer L. Implementing chronic care for COPD: planned visits, care coordination, and patient empowerment for improved outcomes. *International Journal of COPD* 2011; 6: 605-14.
22. Wedzicha JA Ers Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017; 15; 49.
23. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Cd011826.
24. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223-31.
25. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; 132: 1741-7.
26. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004403.
27. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 76-86.
28. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; 48: 40-5.
29. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD010257.
30. McKeever TM, Hearson G, Housley G, Reynolds C, Kinnear W, Harrison TW, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; 71: 210-5.
31. National Clinical Guideline Centre (2010). *Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
32. Echevarria C, Brewin K, Horobin H, Bryant A, Corbett S, Steer J, et al. Early supported discharge/hospital at home for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a review and meta-analysis. *COPD* 2016; 13: 523-33.

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tedavisi

Gazi Gülbaş

KOAH teşhisi, risk faktörleri ve semptomları olan bireylerde akım kısıtlanmasının gösterilmesi esasına dayanır. Ancak KOAH hastaları birbirinden farklı seyir ve davranış özellikleri gösteren hasta kümelerinden (fenotip) oluşur (1). Bu sebeple tedavi bireyselleştirilmiş ve hastaya özgü olmalıdır. Tedavinin amaçları; semptomları ve riski azaltmaktır (**Tablo 1**) (2). KOAH tedavisinin 4 bileşeni vardır (2,3).

1. Eğitim ve kendi kendine yetebilme
2. Risk faktörlerinin azaltılması
3. Stabil KOAH tedavisi
4. Alevlenme tedavisi

## Eğitim ve Kendine Yetebilme

Hasta eğitimi, hastanın becerilerinin, hastalıkla başa çıkabilme kabiliyetinin ve sağlık durumunun iyileştirilmesinde önemli rol oynar. Eğitim hastanın ihtiyacına göre şekillendirilmelidir. Tedavinin her aşamasında ve hastalığın her evresinde eğitimin önemli yeri vardır. Hastanın, yakınlarının ve/veya bakıcısının sosyokültürel düzeyine uygun eğitim programı yapılmalıdır. Eğitim programı; hastalık hakkında detaylı bilgileri, sigara veya diğer risk faktörlerine yönelik eğitim, farmakolojik tedavi uyum ve beceri eğitimi ve kendine yetebilme becerisi, profesyonel yardım alma zamanı gibi başlıkları içermelidir (4).

Hasta ve yakınları, hastalık hakkında detaylı bilgilendirmeli. Hastalığını doğal seyri ve gelecekteki riskler, risklerin doğru yönetimi ve yaşam sonu ile ilgili konular tartışıl-

**Tablo 1:** KOAH tedavisinin amaçları

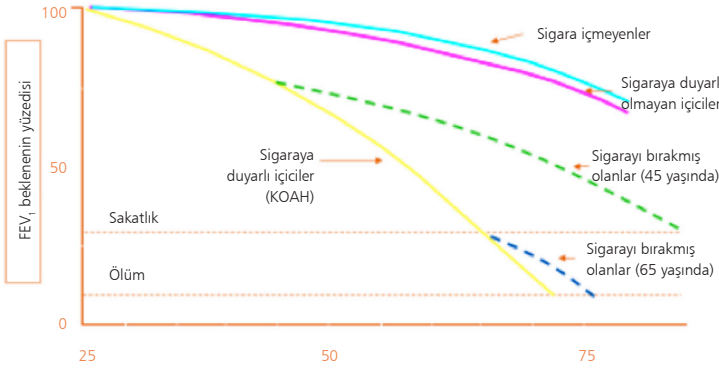
Semptomların azaltılması
Semptomların giderilmesi
Sağlık durumunun iyileştirilmesi
Riskin azaltılması
Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
Alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi
Mortalitenin azaltılması

malıdır. Hastanın uzun dönem yaşam kalitesinde olumlu katkılar sağlayacak yaşam tarzı değişiklikleri, diyet alışkanlıkları konusunda eğitim verilmelidir. Hastanın mümkün olduğunca aktif yaşam sürmesi konusunda motive edilmesi, düzenli yürüyüş ve egzersiz yapması önerilmelidir. Hasta ve yakınları, ilaç ve ilaç dışı tedavilerin zamanında ve doğru şekilde yapılması hakkında bilinçlendirilmelidir. Özellikle inhaler ilaçları doğru kullanma becerisi kazandırılmalıdır. Sadece bir defa eğitim verilerek hastaya inhaler ilaç kullanım becerisi kazandırılmayacağı akılda tutulmalıdır. Hastanın her ayaktan başvurusu veya yatışı esnasında tekrarlanmalıdır. Tedavi değişikliği kararı verilmeden önce mutlaka inhaler ilaç kullanım becerisi gözden geçirilmelidir (2).

KOAH'da kendine yetebilme girişimi "yapılandırılmış ancak bireyselleştirilmiş ve motivasyonu, kavramayı, hastaların sağlık davranışlarını olumlu yönde desteklemeyi, hastalığını daha iyi yönetebilme yeteneğini geliştirme hedefleri ile sıklıkla çok bileşenli olan yaklaşımdır" olarak tanımlanmıştır (5). Yaklaşım sağlık çalışanı ile hasta arasında interaktif etkileşimi gerektirir. Hastanın motivasyonunu, güvenini, yeteneğini ortaya çıkaran davranış değişikliği teknikleri kullanılır. Sonuç olarak, kendi kendine yetebilme girişimi ile hastanın günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırıcı, semptomları azaltıcı ve gelecekte karşılaşılabileceği sorunlarla baş edebilme davranışları kazandırılır.

## Risk Faktörlerinin Azaltılması

Sigara, hastalığın oluşumunda anahtar role sahip risk faktörüdür. Hastalığın prognozunda da önemli yere sahiptir. Olabildiğince erken dönemde sigaranın bırakılması önemlidir. Hastalığın ileri evresinde dahi sigaranın bırakılması FEV<sub>1</sub> düşüş hızında önemli azalma ile sonuçlanır (**Şekil 1**) (6). Framingham çalışması, ara ara sigara içenlerde sigara içmeye devam edenlere yakın FEV<sub>1</sub> kaybı olduğunu göstermiştir (7). Ancak nikotin bağımlılığı ve yoksunluk belirtilerinden dolayı sigarayı bırakmak o kadar da



**Şekil 1:** Sigara içimi ile akciğer fonksiyonu ve yaş arasındaki ilişki (Fletcher-Peto Eğrisi). 5 no'lu kaynaktan alınmıştır.

kolay olmamaktadır. Herhangi bir sebeple başvuran hastada sigara alışkanlığı sorgulanmalıdır. Üç dakikalık kısa bir görüşme bile sigarayı bırakma oranını artırmaktadır. Sigara bağımlılığının derecesini tayin etmek için Fagerstrom anketi kullanılabilir. Her hastaya mümkünse davranışsal bilişsel tedavi, orta ve yüksek bağımlılık derecesine sahip hastalarda ilaveten farmakolojik tedavi uygulanmalıdır. Sigaraya bırakmaya istekli bireylerde 5A modeli [Sor (Ask), Öner (Advice), Değerlendir (Asses), Yardım et (Assist), İzle (Arrange)], istekli olmayan bireylerde 5R modeli [Cesaretlendir (Relevance), Riskleri vurgula (Risk), Yararlar konusunda bilgilendir (Reward), Engelleri belirle ve çözüm yolları geliştir (Roadblocks), Her ziyarette motivasyonu sağlayıcı desteği tekrarla (Repetition)] uygulanmalıdır. Sigarayı bırakmış bireylerde nükse neden olabilecek faktörlerin belirlenip, çözüm önerileri planlanmalıdır. Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında nikotin replasman tedavileri (sakız, pastil, transdermal bant, nazal sprey, dilaltı tablet), bupropion, vareniklin ve nortriptilin yer almaktadır.

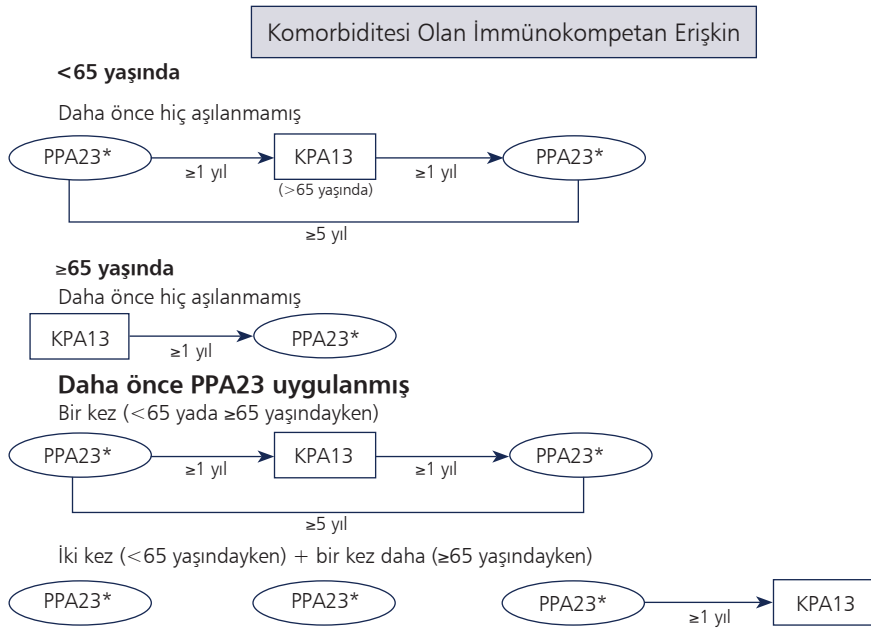
Mesleksi maruziyet ve iç ortam hava kirliliğinin önlenmesine yönelik tedbirler alınmalıdır.

Alevlenmelerin azaltılması için hastalara aşı yaptırmayı önerilmelidir. Aşı önerilecek hastalara mutlaka yumurtaya karşı alerjisi olup olmadığı sorulmalıdır. Yumurtaya karşı alerjisi olan hastalara aşı önerilmemelidir. KOAH hastalarında influenza ve belli durumlarda da pnömokok aşısı önerilmektedir. GOLD, KOAH hastalarında aşılama endikasyonlarını açıklasa da, yerel rehberlerin de dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir.

Mevsimsel influenza enfeksiyonları genel popülasyonla karşılaştırıldığında KOAH hastalarında mortaliteyi 10 kat artırır. KOAH'lı hastalarda, influenza aşılarının gribe bağlı mortaliteyi %50 oranında azalttığı tahmin edilmektedir. Her hastaya kışa girmeden mevsimsel influenza aşısının yapılması ve her yıl tekrarlanması önerilmelidir (2).



Pnömonokok aşısı ise, seçilmiş olgularda önerilmelidir. Polisakkarit aşı (PPSV23) ve konjüge aşı (PCV13) olmak üzere iki tür pnömonokok aşısı mevcuttur. Yaşın ilerlemesiyle PPSV23'nin koruyuculuğu düşmektedir. GOLD tarafından FEV<sub>1</sub> değeri %40'ın altındaki 65 yaşından küçük hastalarda ve ek hastalığı olan KOAH hastalarına PPSV23 yaptırılması tavsiye edilmektedir. Altmış beş yaş ve üzeri tüm hastalara ise PCV13 uygulanması önerilmektedir (2). Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu yayımladığı Uzlaşa Raporu'nda altta yatan bir komorbiditesi (yani kronik kalp, akciğer ya da karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, alkolizm, tütün kullanımı) olan immünokompetan erişkinlere önerdiği aşı takviminde her iki aşığı da tavsiye etmektedir (8). Uzlaşa raporunda 65 yaşından küçük hastalarda ilk olarak PPSV23 ve 65 yaşından sonra PCV13 yapılması önerilir. PPSV23 ile PCV13 arasında en az 1 yıl süre olması gerekmektedir. Altmış beş yaş ve üzeri hastalarda daha önce aşı yapılmadı ise ilk seçenek PCV13 olmalı ve en az 1 yıl sonra PPSV23 yapılmalıdır. Uzlaşa raporunun aşı takvimi **Şekil 2'**de yer al-



**Şekil 2:** Altta yatan bir komorbiditesi (yani kronik kalp akciğer ya da karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, alkolizm, tütün kullanımı) olan immünokompetan erişkinlere uygulanacak pnömonokok aşılarının zamanlaması. PPA23: Polisakkarit pnömonokok aşısı; KPA13: Konjüge pnömonokok aşısı. \*İmmün sistemi zayıflamış ya da baskılanmış erişkinlerdeki gibi önce KPA13 uygulaması daha yararlı olabilir. 8 no'lu kaynaktan alınmıştır.

maktadır. İnfluenza ve pnömokok aşularının her ikisi de yapılacaksa, farklı bölgelere uygulanmak kaydıyla eş zamanlı uygulanabilir (8).

## Stabil KOAH Tedavisi

Stabil KOAH tedavisi ilaç ve ilaç dışı tedavi olmak üzere iki gruba ayrılır.

İlaç tedavi stratejileri, GOLD'un 2001 yılındaki ilk uzlaşısı raporlarından günümüze kadar oldukça değişime uğramıştır. İki bin on bir yılına kadar hastalar akım kısıtlanmasının derecesi esas alınarak ilaç tedavi planlanıyordu. GOLD 2011 yılında yayımladığı uzlaşısı raporunda ise bir önceki yılda geçirilen alevlenmelerin sayısını, semptomların derecesini [KOAH değerlendirme testi (CAT) veya modifiye medical research council (mMRC) dispne skalası] ve spirometrik evreyi dikkate alarak (Bileşik değerlendirme veya ABCD kategorizasyonu) tedavinin planlanması öneriliyordu. Aynı uzlaşısı raporunun 2017 yılı güncellemesinde ise, tedavi planlaması yapılırken spirometrik evreyi bileşik değerlendirmenin dışında tutarak sadece alevlenmelere ve semptomlara göre hastalar gruplandırılıyordu. GOLD uzlaşısı raporunun 2019 yılı güncellemesinde ise, stabil KOAH tedavisi başlangıç ve takip olmak üzere iki bölüme ayrılıyordu. Başlangıç aşamasında tedavi planlaması bileşik değerlendirmeye göre yapılması tavsiye ediliyor. Ancak takip aşamasında bileşik değerlendirme dikkate alınmaksızın tedavi edilmesi öneriliyordu. Bu aşamada hastaların tedavisi "alevlenme" veya "nefes darlığı" olmak üzere iki farklı algoritma üzerinden yürütülmektedir. Hem alevlenmesi hem de nefes darlığı olan hastalar "alevlenme algoritması" kullanılarak takip edilmesi tavsiye ediliyor. Hem başlangıç hem de takip tedavilerin düzenlenmesinde kan eozinofil sayısının dikkate alınması öneriliyor.

## İlaç Tedavisi

Semptomları hafifletme, alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltma, sağlık durumunu iyileştirme amacıyla kullanılmaktadır. Ancak sigaranın bırakılması dışında ilaç tedavileri hızlı fonksiyon kaybını veya hastalığın gelişimini önleyememektedir. Kullanılan ilaçlar; bronkodilatörler, antienflamatuvarlar ve diğer ilaçlar olmak üzere 3 gruba ayrılabilir (**Tablo 2**).

*Bronkodilatörler:* Hava yolu düz kas tonusunu azaltmak suretiyle etki ederler. İstirahat ve egzersizde dinamik hiperinflasyonda azalamaya ve egzersiz performansında iyileşmeye yol açarlar. Kısa ve uzun etkili Beta2 agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinler bu gruba dâhildir.

$\beta$ 2 agonistler, havayolu düz kas hücrelerinin membranındaki Beta2 reseptörleri uyarmak suretiyle hücre içi sıklık adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırırılar.

**Tablo 2:** İlaç tedavisinde kullanılan ajanlar

<b>Bronkodilatörler</b>	Beta2agonistler	Kısa etkili (SABA): Salbutamol, terbutalin, fenoterol, levalbuterol
		Uzun etkili (LABA): Formoterol, Salmeterol
		Ultra-LABA: İndakaterol, vilanterol, olodaterol
	Antikolinergikler	Kısa etkili (SAMA): İpratropiyum bromid, oksitropiyum bromid
		Uzun etkili (LAMA): Tiotropiyum, Aklidinyum, Glikoproniyum, Umeklidinyum
	Metilksantinler	Aminofilin, teofilin
<b>Antienflamatuvarlar</b>	Steroitler	Oral: Prednizon, Prednizolon, metil prednizolon
		İnhaler: Budesonid, flutikazon, mometazon
	Fosfodiesteraz inhibitörü (PDE 4-I)	Roflumilast
	Makrolitler	Azitromisin, eritromisin
<b>Diğerleri</b>	Mukolitikler, diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri	
SABA: Kısa etkili Beta-2 agonist; LABA: Uzun etkili Beta-2 agonist; SAMA: Kısa etkili antimuskarinik; LAMA: Uzun etkili antimuskarinik.		

Sonuçta hücre içi kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) düzeyi azalır ve düz kas relaksasyonu olur (9). Salbutamol, terbutalin, fenoterol, levalbuterol kısa etkili Beta2 agonistlerdir. Etkileri 4–6 saat içerisinde kaybolur ve ihtiyaç halinde veya düzenli kullanımları  $FEV_1$  ve semptomları iyileştirir (10). Formoterol ve salmeterol 12 saat etkilidir. Uzun etkili  $\beta_2$  agonistler (LABA)  $FEV_1$ , akciğer hacimleri, dispne, alevlenme ve hastaneye yatış sayılarında anlamlı iyileşmeye neden olurken, akciğer fonksiyon düşüş hızı ve mortalite üzerine etkileri yoktur. Vilanterol ve indekaterol, 24 saat etkili ultra uzun etkili  $\beta_2$  agonistlerdir (2). Tremor, çarpıntı, baş ağrısı, hipokalemi, hiperglisemi, hiperkoles-terolemi, kas krampı, bronkospazm, ürtiker, aritmi, kan basıncı değişiklikleri (erken sistolik kan basıncı artışı, diyastolik kan basıncı azalması)  $\beta_2$  agonistlerin yan etkileri arasında yer alır (11).

Antikolinergikler, M3 reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler (2). M1 ve M3 reseptörleri bronkokonstrüksiyon ve submukozal bezlerin uyarılmasından sorumlu

iken, M2 reseptörleri nöral iletide negatif "feedback" etki gösterir. M2 reseptörlerin inhibisyonu asetilkolin salınımını artırır (11). İdeal bir antikolinergik M1 ve M3 reseptörleri bloke ederken, M2 reseptörleri bloke etmemelidir. Kısa etkili antimuskarinik olan ipratropium ve oksitropium M3 reseptörlerinin yanı sıra, M2 reseptörlerine bağlanarak potansiyel olarak bronkokonstrüktör etki de yapabilir. Tiotropium, aklidinyum, glikopromyum bromid, umeklidinyum gibi uzun etkili antimuskarinikler (LAMA) M3 reseptörlerine daha uzun süre bağlanırken, M2 reseptörlerinden daha hızlı şekilde ayrılır. Böylece daha uzun bronkodilatör etki gösterirler (2). Tioptropium, semptomları ve sağlık durumunu iyileştirir. LAMA'lerin birbirleri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda FEV<sub>1</sub>, solunum anketi, geçiş dispne indeksi, kurtarıcı ilaç kullanma ihtiyacı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Halen klinik araştırmaları devam eden LAMA'ler de mevcuttur. Ayrıca dual antimuskarinik ve B2 agonistlerin (MABA) klinik araştırmaları umut vericidir (**Tablo 3**) (12). Antimuskarinikler mukozadan minimal oranda emildikleri için sistemik yan etkileri az görülür. Yan etkiler arasında ağız kuruluğu ve metalik tat (%6), hafif öksürük (%10), prostatizm semptomları, konstipasyon, glokomda artış bildirilmiştir (11).

Metilksantinler, KOAH tedavisinde en eski bronkodilatör etkili ilaçlardır. Yeni bronkodilatörlerin klinik pratiğe dahil olması, teofilinin bronkodilatör etkisinin nis-

**Tablo 3:** Uzun etkili antimuskarinik ajanlar

		Reseptör afinitesi	Doz	Sıklık
Klinik Kullanımdaki Antimuskarinikler	Tiotropiyum	M1, M3	18 mcg (KTİ) 5 mcg (ÖDİ)	1x1 1x1
	Aklidinyum bromid	M3	400 mcg	2x1
	Glikopronyum bromid	M1, M3	50 mcg	1x1
	Umeklidinyum bromid	M1, M3	62.5 mcg	1x1
Çalışma aşamasındaki Antimuskarinikler	VO162; (R) mequitazine AZD9164 CHF-5407 Bencycloquidium bromide AZD8683 TD-4208			
MABA (Klinik araştırma aşamasında)	GSK-961081 THR-200495 AZD8871			

KTİ: Kuru toz inhaler; ÖDİ: Ölçülü doz inhaler; MABA: Muskarinik antagonist B agonist.

peten az, tedavi aralığının dar ve yan etkilerinin fazla olmasından dolayı tedavideki önemi azalmıştır. En yaygın kullanılan formu, teofilindir. Fosfodiesteraz enzimini nonselektif olarak inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır ve düz kas relaksasyonu sağlarlar (11). Bronkodilatör etkisinin yanı sıra, diyafram kontraktilesini artırır. Ayrıca düşük doz kullanımlarının fosfodiesteraz 4 (PD4) enzimini zayıf inhibe etmek ve histon deasetilaz aktivitesini artırmak suretiyle antiinflamatuvar etki gösterdiğine dair kanıtlar vardır (13). Yan etkiler arasında gastirik irritasyon, reflü, ishal, tremor, baş ağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk, epileptik nöbet, aritmi sayılabilir (11).

*Antienflamatuvarlar:* Bu grup ilaçlar arasında kortikosteroidler, fosfodiesteraz (PDE4) inhibitörü ve makrolitler yer alır.

KOAH ile ilişkili enflamasyonun kortikosteroid tedavisine yanıtı sınırlıdır. Sistemik kortikosteroidlerin faydasına dair kanıt yoktur ve yan etkisi çok fazladır. Alevlenme dönemlerinde 5–7 günlük kısa süreli tedavi dışında sistemik kortikosteroidler önerilmez.

İnhaler kortikosteroidler (IKS) ve LABA'lar arasında çift yönlü sinerjistik etki olduğu gösterilmiştir (14). Bu nedenle KOAH tedavisinde LABA'lerle kombine formları kullanılır. Yapılan bir çalışmada, orta KOAH hastalarında plasebo veya vilanterolle karşılaştırıldığında, tek başına flutikozan furoat veya vilanterol ile kombinasyonu FEV<sub>1</sub> düşüş hızında yıllık ortalama 9 ml'lik yavaşlama sağlar (15). Bir önceki yıl en az bir alevlenme geçiren hastaların dahil edildiği bir çok çalışmada tek başına LABA ile karşılaştırıldığında sabit doz LABA ve IKS kombinasyonunun faydalı olduğu bulunmuştur (16). The Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) çalışması, plasebo ile karşılaştırıldığında LABA ve IKS kombinasyonunun ölüm riskini %17.5, alevlenmeleri ise %25 azalttığını göstermiştir (17). Kan eozinofil sayısı, IKS tedavisinden fayda görece hastaların belirlenmesine kılavuzluk yapabilir. Kan eozinofil sayısı <100 hücre/ $\mu$ L olan hastaların IKS tedavisinden hiç veya çok az fayda gördüğü tespit edilmiştir. IKS tedavisinden en fazla fayda görenler ise kan eozinofil sayısı >300 hücre/ $\mu$ L hastalardır. IKS'lerin diğer endikasyonları arasında; Astım-KOAH örtüşmesi, IKS'siz tedavi rejimleriyle sık alevlenme geçiren ve hızlı FEV<sub>1</sub> kaybı olan hastalar yer alır. IKS'lerin uzun dönem kullanımları neticesinde ortaya çıkan yan etkiler arasında, kandidiyazis, disfoni, osteopeni, katarakt, glokom, adrenal süpresyon, mikobakteri enfeksiyonları ve pnömoni yer alır (18). Uzun süre yüksek doz, daha potent IKS kullanımı, daha önce pnömoni veya alevlenme geçirmiş, 55 yaşından büyük, vücut kitle indeksi 25 kg/m<sup>2</sup>'den küçük ve ağır obstrüksiyona sahip olmak pnömoniyle ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır (19).

Selektif PDE-4 inhibitörü olan roflumilast, hücre içi cAMP düzeyini artırarak hücrel enflamatuvar aktiviteyi azaltır (20). Spirometrik olarak ağır ve çok ağır evre

(FEV<sub>1</sub> <%50) kronik bronşitli ve optimal tedaviye rağmen alevlenmeleri devam eden hastalarda roflumilast tedavi endikasyonu vardır. Özellikle ilk 4 hafta içerisinde bulantı, ishal, iştahsızlık, uykusuzluk, baş ağrısı, depresyon ve kilo kaybı gibi yan etkilere rastlanabilir (18).

Makrolitler, antienflamatuvar ve immünmodülatuvar etkilerinden dolayı kullanılabilirler. Ayrıca, makrolitler biyofilm üretimini değiştirirler ve alveolar makrofajların bakteriyel klirens ve fagositoz yeteneğini artırır (21–23). Altı çalışmanın dahil edildiği meta-analiz, plasebo ile karşılaştırıldığında makrolitlerin uzun dönem kullanımının alevlenme riskini %37 azalttığını ortaya koymuştur (24). Alt grup analizlerinde sigara içmeyenlerin daha fazla fayda gördüğü tespit edildiği için, sigarayı bırakmış olanlara tavsiye edilmektedir. Azitromisin'in her gün 250 mg/gün veya haftada 3 gün 500 mg/gün, eritromisin'in ise 2x500 mg/gün, 1 yıl süreyle kullanılması önerilmektedir. Bir yıldan daha uzun süreli etkinliğini değerlendiren veri yoktur. Azitromisin kullanımı, artmış bakteriyel direnç, QTc intervalinde uzama ve işitme kaybı gibi yan etkilerle ilişkilidir (2).

*Diğer İlaçlar:* N-asetil sistein, karbosistein, erdosteine gibi mukolitik ajanlar, sağlık durumunda kısmi iyileşme ve alevlenmelerde azalma sağlayabilir.

## İlaç Dışı Tedaviler

İlaç dışı tedaviler, pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), uzun süreli Non-invaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) tedavisi, cerrahi tedaviler ve bronkoskopik volüm azaltıcı tedavilerden (BVAT) oluşmaktadır.

*Pulmoner Rehabilitasyon:* KOAH'ta etkinliği kanıtlanmış, yapılandırılmış egzersiz programı, eğitim, sigara bırakma ve beslenme desteğini içeren multidisipliner tedavi yöntemidir. B, C ve D grubunda, hastaya özel hazırlanmış programlarla uygulanabilir (bakınız pulmoner rehabilitasyon bölümü) (2).

*USOT:* Stabil dönemde kronik hipoksemisi olan hastalarda, günlük en az 15 saat uygulanan tedavi yöntemidir. İstirahatte ciddi hipoksemisi olan hastalarda sağ kalım üzerine olumlu etkisi vardır. Arter kan gazında parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) <50 mmHg veya oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) <%88 olan hastalara önerilir. Yine pulmoner hipertansiyon, polisitemi (hematokrit >%55), periferik ödem veya kalp yetersizliği bulunan hastalarda PaO<sub>2</sub> 55–60 mmHg ve/veya SaO<sub>2</sub> <%89 olması durumunda USOT verilmelidir (2).

*Uzun Süreli NIMV Tedavisi:* Alevlenmelerin tedavisinde kısa süreli NIMV tedavisi hayat kurtarıcıdır ve hastaların invaziv mekanik ventilatöre bağlanmasını önler. Stabil dönemde obstrüktif uyku apnenin eşlik ettiği KOAH hastalarında devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisinin faydası tartışmalıdır.

KOAH'lı hastalarda stabil dönemde seçilmiş olgularda uzun dönem NIMV tedavisi faydalı olabilir. Uyku apne hastalığı olmayan ağır KOAH'lı hastalarda uzun dönem NIMV kriterleri:

- Optimal tedaviye rağmen semptomatik hastalar
- PaCO<sub>2</sub> ≥55 mmHg veya
- PaCO<sub>2</sub> 50–54 mm-Hg ve noktürünel hipoventilasyon bulguları (oksijen tedavisi altında 5 dakikadan uzun süreli satürasyonun %89'un altında olması)
- Tekrarlayan hastaneye yatış olarak belirlenmiştir (24).

**Cerrahi Tedaviler:** Seçilmiş olgularda büllektomi, akciğer hacim azaltıcı cerrahi (LVRS) ve akciğer nakli cerrahi tedaviler arasında yer alır (2). Üst lobda hakim, ağır amfizemli hastalarda medikal tedavi ile karşılaştırıldığında LVRS, sağ kalımı iyileştirir. FEV<sub>1</sub> ≤%20 ve homojen amfizemli veya DLCO ≤%20 olan hastalarda LVRS'nin daha yüksek mortaliteyle sonuçlandığı gösterilmiştir (25).

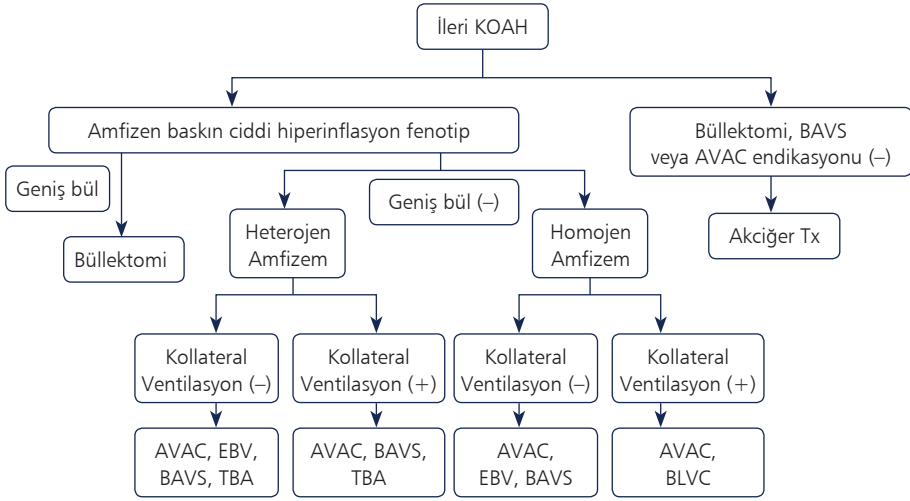
Bin dokuz yüz seksen beş yılında tüm dünyada yılda 5 hastayla başlayan akciğer nakli, donör kıtlılığına rağmen 2016 yılında 4554'e ulaşmıştır. Perioperatif hasta yönetimi ve immünsüpresif tedavi ajanlarındaki gelişmelere paralel olarak sağ kalım oranları artmıştır. Tüm akciğer naklinin %40'ını oluşturması hesaba katıldığında, KOAH (α-1 antitripsin eksikliği dışı) akciğer naklinin en yaygın endikasyondur. Nakil yapılmadığı takdirde ölüm riski yüksek (2 yıllık >%50) olan, nakil yapıldıktan sonra en az 90 gün yüksek sağ kalım (>%80) beklenen ve uygun greft fonksiyonu olduğu takdirde genel medikal yaklaşımlarla 5 yıllık transplantasyon sonrası yüksek sağ kalım (>%80) beklenen hastalarda akciğer nakli endikasyonu vardır. Akciğer nakline aday olan hastaların listeye alınmadan önce nakil merkezine sevk edilmesi gerekir. Sevk ve listeye alınma kriterleri **Tablo 4**'de yer almaktadır (26).

**Tablo 4:** Akciğer nakli için sevk ve listeye alınma kriterleri

Sevk Kriterleri	Listeye Alınma Kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt;%25,</li> <li>• Optimal maksimal tedaviye (USOT, PR, medikal) rağmen hızlı progresif hastalık,</li> <li>• Cerrahi veya endoskopik volüm azaltıcı tedaviye uygun olmayan hastalar,</li> <li>• Kan gazında PCO<sub>2</sub> &gt;50 mmHg PO<sub>2</sub> &lt;60 mm-Hg,</li> <li>• BODE indeksi: 5-6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt;%15–20,</li> <li>• BODE indeksi ≥7,</li> <li>• Son 1 yılda 3 veya daha fazla şiddetli alevlenme geçiren hastalar,</li> <li>• 1 defa akut hiperkapnik solunum yetmezliğine yol açan alevlenme geçiren hastalar,</li> <li>• Orta-ağır pulmoner HT</li> </ul>

*USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, PR: Pulmoner rehabilitasyon, HT: Hipertansiyon, BODE indeksi: BMI, Obstrüksiyon (FEV1), Dispne (mMRC), Egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi). 26 nolu referanstan alınmıştır.*

*Bronkoskopik Volüm Azaltıcı Tedaviler:* Amfizemli hastalarda endobronşiyal valf (EBV), bronkoskopik volüm azaltıcı sarmal (BVA) ve termal buhar ablasyon (TBA)



**Şekil 3:** Bronkoskopik volüm azaltıcı tedavi yöntemleri. AVAC: Akciğer volüm azaltıcı cerrahi; EBV: Endobronşiyal Valf; BAVS: Bronkoskopik akciğer volüm azaltıcı sarmal; TBA: Termal buhar ablasyon; Tx: Transplantasyon. 2 no'lu kaynaktan alınmıştır.

**Tablo 5:** Bronkoskopik volüm küçültücü tedavilerin genel endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• KOAH-Amfizem</li> <li>• FEV<sub>1</sub> %20–45</li> <li>• RV &gt;%175 ve RV/TLC &gt;%58</li> <li>• Optimal medikal tedavi</li> <li>• Sigarayı bırakmış olmak</li> <li>• Pulmoner rehabilitasyon sonrası</li> <li>• Semptomatik (mMRC &gt;1)</li> <li>• 6 dakika yürüme mesafesi: 100–500 m</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronşiektazi (klinik anlamlı)</li> <li>• Akciğer cerrahisi: Lobektomi, pnömonektomi, akciğer tx</li> <li>• Ağır hiperkapni (PaCO<sub>2</sub> &gt;60 mmHg) ve/veya hipoksemi (PaO<sub>2</sub> &lt;45 mmHg)</li> <li>• DL<sub>co</sub> &lt;%20</li> <li>• Pulmoner HT (PAB &gt;50 mmHg)</li> <li>• Konjestif Kalp Yetmezliği (EF &lt;%40)</li> <li>• Komorbidite varlığı (sağ kalım ve performansı etkileyen)</li> <li>• Antikoagülan veya antiagregan tedavi</li> </ul>

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, RV: Rezüdüel volüm, TLC: Total akciğer kapasitesi, mMRC: Modifiye medical research concil, HT: Hipertansiyon, PAB: Pulmoner arter basıncı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu. 27 nolu kaynaktan alınmıştır.



BVAT arasında yerini almıştır. BVAT'in tedavi algoritması **Şekil 3'**de özetlenmiştir. Yüksek maliyetli olan bu yöntemlerin seçilmiş hastalarda uygulanması gerekir. Aday hastaların kesinlikle sigarayı bırakmış olması gerekir. Optimal medikal tedavi alıyormalıdır. Tedaviye aday hastalar mutlaka PR programını tamamlamalıdır. BVAT öncesi değerlendirmeye, tam tıbbi öykü, solunum fonksiyon testleri, toraks tomografisi, 6 dakika yürüme mesafesi ölçümü dahil edilmelidir. BVAT'in genel endikasyonları ve kontrendikasyonları **Tablo 5'**de özetlenmektedir.

EBV tedavisi, genel endikasyonların yanı sıra kollateral ventilasyonu olmayan, heterojen veya homojen amfizemli hastalarda uygulanabilir. Komplikasyonlar arasında, alevlenme sıklığında artış, hemoptizi, pnömotoraks, göğüs ağrısı, migrasyon, granülasyon oluşumu sayılabilir.

BVAS tedavisi, heterojen veya homojen amfizemli hastalara uygulanabilir. EBV tedavisinden farklı olarak kollateral ventilasyonun değerlendirilmesine gerek yoktur. Ancak tedavinin uygulanacağı hastaların yeterli akciğer parankimine sahip olması şarttır. İşlem genel anestezi altında, floroskopi eşliğinde uygulanır. Alevlenme sıklığında artış, alt solunum yolu enfeksiyonları, hemoptizi, göğüs ağrısı, pnömotoraks ve pnömonitis gibi komplikasyonlara yol açabilir.

TBA yöntemi, GOLD uzlaşısı raporunun 2019 yılı güncellemesinde yerini aldı. Kollateral ventilasyonu olan veya olmayan heterojen amfizemlilerde önerilir (2,28). Hedef segmenttin hava-doku yoğunluğuna göre buhar enerji dozu hesaplanır. Sıcak buharın uygulanması, artmış lokal enflamatuvar yanıt, geri dönüşsüz parankimal fibrozis ve hacim kaybıyla sonuçlanır. Artmış lokal enflamatuvar yanıtla bağlı ateş, öksürük, balgam, dispne ve hemoptizi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (27). BVAT'lerin seçilmiş olgularda etkinliğini gösteren kontrollü çalışmalar olsa da, uzun dönem sonuçlarına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirlcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761-7.
2. Global Strategy For The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019 Report. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
3. Kocabaş A, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA). In: *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*, Ed: Prof. Dr. Orhan Arseven Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.2011; 135-45.
4. Erginel S, Stabil KOAH'da Tedavi. In: *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*, Ed: Prof. Dr. Sevgi Bartu Saryal, Prof. Dr. Turan Acıcan, bilimsel tıp yayınevi 2003; 145-55.
5. Effin TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, Trappenburg J, Lenferink A, Cafarella P, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J*

- 2016; 48(1): 46-54.
6. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.
  7. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):111-22.
  8. Şenol E, Azap A, Erbay A, Alp-Çavuş S, Karakuş R, Acar A. Erişkin Bağışıklamasının Hedefindeki Aşılardan Biri Olarak Pnömonokok Aşısı: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. *Klimik Derg*. 2018; 31(Suppl. 1): 2-18.
  9. Rossi A, Khirani S, Cazzola M. Long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABA) in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *International Journal of COPD* 2008;3(4) 521-9
  10. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert JR. Sex related differences in COPD in five Latin American cities: The PLATINO study. *Eur Respir J* 2010;36(5): 1034-41.
  11. Akkoca Ö, Bronkodilatör Tedaviler. In:Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Ed:Prof. Dr. Sevgi Bartu Saryal, Prof. Dr. Turan Acıcan , bilimsel tıp yayınevi 2003; 107-27.
  12. Mastrodicasa MA, Droegge CA, Mulhall AM, Neil E, Ernst NE, Ralph J. et al. Long acting muscarinic antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 26:2, 161-74.
  13. Ford PA, Durham AL, Russell RE, Gordon F, Adcock IM, Barnes PJ. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest*. 2010;137(6):1338-44.
  14. Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, Ito M, Johnson M, Barnes PJ, et al. Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(6):704-12.
  15. Calverly PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197 (1): 47-55.
  16. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9(9): CD006829.
  17. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.
  18. Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA, Fritscher CC, Costa CHD, Pereira EDB, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):290-301.
  19. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):27-34.
  20. Taegtmeyer AB, Leuppi JD, Kullak-Ublick GA. Roflumilast--a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13628.
  21. Maraffi T, Piffer F, Cosentini R. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4(3):135-42.
  22. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect*. 2013;67(6):497-515.
  23. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, Kadota J, Tamaoki J, Kudoh S. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2012;40(2):485-94.
  24. COPD Working Group. Noninvasive Positive Pressure Ventilation for Chronic Respiratory Failure

- Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2012; 12(9): 1–51.*
25. *National Emphysema Treatment Trial Resaerch Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. N Engl J Med 2001; 345(15): 1075-83.*
  26. *Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplantreport—2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant2013;32:965-78.*
  27. *Herth FHF, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. Respiration 2016;91: 241-50.*
  28. *Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah PL, Herth FJF, et al. Lung Volume Reduction with Vapor Ablation in the Presence of Incomplete Fissures: 12-Month Results from the STEP-UP Randomized Controlled Study. Respiration 2016;92:397-403.*

# KOAH ve Komorbiditeler

Nurhan Sarioğlu

## Giriş

KOAH primer akciğerleri etkilemekle birlikte eşlik eden kronik sistemik inflamasyon nedeniyle çok bileşenli bir hastalık olarak karşımıza çıkmakta ve eşlik eden diğer durumlar komorbiditeler olarak adlandırılmaktadır (1). KOAH ve komorbid hastalıklar arasındaki ilişki halen tam olarak anlaşılamamıştır ancak bazı potansiyel risk faktörleri öne sürülmektedir. Örneğin yaşlanma, bir çok kronik hastalık gelişimine zemin hazırlayan önemli bir faktördür (2). Yaşlanma hafif derecede sistemik inflamasyonla karakterizedir ve bu durum yaşla ilişkili hastalıkların büyük çoğunluğunda ortak bileşendir (3). Genetik yatkınlık bir diğer faktör olarak tanımlanmıştır (4). Örneğin akciğer kanseri ve KOAH ilişkisini ortaya koyan aday genler tanımlanmıştır ve bunlar her iki hastalık için ortak risk faktörü olan sigaranın bilinen etkisinin ötesindedir. Hem KOAH hem de akciğer kanseri ile ilişkili olduğu tanımlanan aday genler FAM13A, HHIP, ADAM19, CHRNA genleridir (5).

Sigara içmek, fiziksel inaktivite, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon gibi ortak yolaklar, KOAH ve komorbid hastalık ilişkisini açıklayan diğer muhtemel mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (4,6,7).

Komorbiditeler KOAH'ın her evresinde bulunabilir ve ayırıcı tanısı güçtür (1,8). Ayrıca KOAH'ın kendisi de diğer hastalıklar için olumsuz sonuçlara neden olabilen önemli bir komorbid durumdur (8). Örneğin kalp yetmezliği ya da By-pass nedeniyle hastanede yatmakta olan bir hastada aynı zamanda KOAH'ın var olması durumunda mortalite KOAH olmayana göre artmaktadır (9-11). Bu yazıda KOAH'la birlikte sık görülen komorbid durumlar irdelenmiştir.

## Kardiyovasküler Hastalıklar

Bir metaanalizde KOAH'lı hastalarda iskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği, pulmoner dolaşım bozuklukları ve arteryel hastalıkların 2 ila 5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (12). Sigara ve yaşlanma gibi bilinen risk faktörlerinin ötesinde bir takım farklı mekanizmalar da kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde rol oynamaktadır. Bunlardan biri KOAH'ta zaten var olduğu bilinen sistemik inflamasyondur (13). Örneğin kardiyovasküler hastalığı olan KOAH'lılarda IL-6, fibrinojen gibi belirteçlerin artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (14). IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  nın damar endotelinde ateromatöz plak oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (1). Özellikle alevlenme döneminde fibrinojen düzeyinin artması ile kardiyovasküler olayların görölme riskinin arttığı gösterilmiştir (15,16).

Öte yandan KOAH'ta var olan oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir. Bir diğer mekanizma KOAH'ta istirahatte ya da egzersizle olan hipoksinin aterogenezini etkilemesidir. Hipoksi hücre adezyon moleküllerini arttırmakta ve hemodinamik strese neden olmaktadır (17). KOAH'ta artmış olan arteryel sertlik ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalık riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Sadece orta çaplı damarlar değil aorta gibi büyük damarların endoteli de etkilenmektedir (13). Proteaz/anti-proteaz dengesinin bozulması hem KOAH hem de kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (13). KOAH patogenezinde yer alan matrix metalloproteinaz (MMPs), serin ve sistein proteazlar ateroskleroz gelişiminde de görev almaktadır. Sonuç olarak pek çok ortak mekanizma her iki hastalığın gelişiminde sorumlu tutulmaktadır.

KOAH ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisi KOAH fenotiplerine göre çeşitlilik göstermektedir (18,19). Özellikle kronik bronşit ve sık alevlenen fenotipte kardiyovasküler olaylar (aritmi, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliği) daha fazla görülmektedir ve bu durum altta yatan hipoksik inflamatuvar süreçle ilişkilendirilmiştir. Amfizematöz fenotipte ise akciğerdeki hiperinflasyonun ventrikül doluşu ve kardiyak outputu etkilemesinden dolayı diastolik disfonksiyon daha çok görülmektedir (18).

KOAH tedavisi için kullandığımız  $\beta$ 2-agonist ve antikolinergiklerin kardiyovasküler yan etkileri (iskemi, aritmi) olduğu gibi,  $\beta$ -bloker ilaçların da solunum semptomları ve bronkodilatör yanıt üzerine istenmeyen etkileri vardır. Bu yüzden KOAH ve kardiyovasküler komorbiditeleri yönetmenin güç olacağı açıktır (18).

## Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği ve KOAH semptom ve bulguları bir arada bulunabilmektedir. Egzersizle nefes darlığı, çabuk yorulma her iki hastalıkta sık rastlanan semptomlardır ve

önemli derecede aktivite kısıtlamasına neden olabilir (20). Bununla birlikte ortopne, gece öksürükleri, paroksizmal noktürnal dispne bizi kalp yetmezliği tanısına yönlendirir (20). Eğer belirgin sistolik disfonksiyon yoksa EKG'de bulgu olmayabilir. Kalp yetmezliği hastalarında obstrüktif ya da restriktif solunum fonksiyon bozukluğu bulunabilir, bu durum tanıda belirsizliğe yol açabilmektedir (21). Kalp yetmezliğinin tedavisi ile akciğer fonksiyonlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir (21,22). Brenner ve arkadaşları kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yaptıkları seri spirometrik incelemelerde 6. ayda, uygun yetmezlik tedavisi ile daha önce var olan KOAH tanısının %50 oranında ortadan kalktığını göstermişlerdir (23).

Kalp yetmezliğinde kronik pulmoner konjesyon, septal kalınlaşma, kalbin büyümesinin verdiği kompresyon gibi bir çok faktör restriksiyona neden olur, total akciğer kapasitesi (TLC) azalır (24-27). Akciğer kompliansının azalması FVC ile koreledir ve bu da akciğerdeki ekstrasvasküler ödemin güçlü belirleyicisidir (28,29). Daha az hava akciğere girer ve çıkar. FEV<sub>1</sub> de genellikle azalır. Çoğu hastada FEV<sub>1</sub>/FVC oranı korunur. Ancak akut dekompensasyon durumunda hava yolu obstrüksiyonu belirgin hale gelebilir (23,30).  $\beta$ -bloker kullanan hastalarda bu ilaçların bronkokonstrüksiyon yapabileceği ve bunun neticesinde FEV<sub>1</sub>'in FVC'ye oranla daha fazla düşeceği, yanlış KOAH tanısına neden olabileceği göz önüne alınmalıdır (29,30).

Natriüretik peptidler basınç ya da volüm yükünün artmasına sekonder kalp tarafından üretilen hormonlardır (21). ESC Kalp Yetmezliği kılavuzuna göre NTproBNP seviyesi 125'in altında olduğuunda kalp yetmezliği dışlanabilir (31). Kalp yetmezliği semptomlarını destekleyen bulgular varlığında yapısal kardiyak değişiklikler (örneğin dilate sol atrium) veya diastolik disfonksiyon eşlik ediyorsa NTproBNP >125 olması kalp yetmezliği tanısına işaret eder (31).

KOAH ve kalp yetmezliği birbiriyle örtüşen hastalıklar olduğu gibi iki hastalığın birlikte tedavisi de oldukça zor olabilmektedir.

Mortalite üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle  $\beta$ -blokerler kalp yetmezliği tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır (18,24,32). Kılavuzlar kalp yetmezliği ve KOAH birlikteliği olan hastalarda kardioselektif  $\beta$ 1-blokerlerin kullanımını tavsiye etmektedir (18,20,24,32). Bunun için metoprolol, bisoprolol, nebivolol en iyi adaylardır (18). Bir çalışmada, orta ve ağır hava yolu obstrüksiyonu olan kalp yetmezliği hastalarında bisoprolol ve karvedilol karşılaştırılmış, solunum fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir ancak bisoprolol diğerine göre daha üstün bulunmuştur (33).

Diüretik kullanımı kalp yetmezliği hastalarında diğer önemli bir konudur. KOAH ve Kalp yetmezliğinde yüksek doz loop diüretiklerinin kullanımı metabolik alkalozu neden olmakta, kompensatuar mekanizma olarak gelişen hipoventilasyon ise hi-

poksi ve hiperkapninin kötüleşmesine yol açmaktadır (34,35). Son dönem KOAH hastalarında da sağ kalp yetmezliği geliştiği bilinmektedir (36). Hiperkapni tercihen prekapiller sfinkterleri gevşetmekte bu durum sıvının ekstrasvasküler alana kaçıışı ve arteryel doluşun azalmasına yol açmaktadır. Ekstrasellüler volümün artması ve sürekli intravasküler volümün tazelenmeye çalışılması düşük arteryel volüme eşlik eden periferik ödeme neden olmaktadır ve böylece hastalık daha karmaşık hale gelmektedir (24,36).

Diüretiklerin beklenen etkisi sağ ventrikül ardyükünü azaltmak pulmoner venöz hipertansiyonu azaltmak ve böylece pulmoner arter basıncını düşürmektir (24). Ancak bunu yaparken venöz geri dönüş, sağ ventrikül stroke volüm ve kardiak outputu kritik düzeyde azaltabilir. Ayrıca özellikle steroid ve teofilin alan hastalarda diüretiklere bağlı gelişen hipokalemi ciddi aritmileri de tetikleyebilmektedir (24,37). Kalp yetmezliği-KOAH birlikteliği olan hastalarda diüretikler dikkatli kullanılmalıdır. Kardiak output ve venöz geri dönüşü koruyan, akciğerde konjesyonu ve dispneyi rahatlatan en düşük ve etkili diüretik dozu "ideal" doz olmalıdır (38).

Öte yandan KOAH'ın temel ilaçlarından olan inhale  $\beta$ 2-agonistler özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda yan etkilere neden olabilmektedir. Uzun dönem kullanımında  $\beta$ 2-agonistler taşikardi, hipokalemi (özellikle diüretiklerle beraber kullanımda), QT sürelerinde uzama, myokad iskemisine yol açabilmektedir (39).  $\beta$ -agonist ilaçların özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda potansiyel proaritmik etkileri olduğu gösterilmiştir (39,40). Bu etkileri hipoksi, hiperkapni, asidoz ve aşırı sempatik aktivitenin olduğu KOAH hastalarında daha da artmaktadır (39,41).  $\beta$ 2-agonistlerin proaritmik etkileri LABA dan ziyade daha çok SABA ilaçlarla ilişkilendirilmiştir (42).

Hiperkapnik KOAH alevlenmeleri veya kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödeminde noninvaziv ventilasyonun klasik tedaviye eklenmesi ile olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Noninvaziv ventilasyonun gaz değişimini düzelttiği endotrakeal entübasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (20).

## İskemik Kalp Hastalıkları

Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan bireylerde iskemik kalp hastalıkları, özellikle akut koroner sendrom gelişme riski genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksektir (43). Ölümünün üçte biri iskemik kalp hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur. FEV1 de her %10 luk azalmada kardiyovasküler mortalite %28, ölümle sonuçlanmayan kardiyak hadise riski de %20 artmaktadır (44,45). Özellikle akut alevlenmelerden sonra MI görülme riskinin 2.3 kat arttığı bildirilmiştir (46). KOAH'ta artmış

olan sistemik inflamatuvar mediatörler (CRP, IL-6, fibrinojen) endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunmaktadır (44,47,48). Hipoksi, taşikardi, artmış arteryel sertlik, nörohumoral sempatik stres, koagülasyon faktörlerinin artışı patogeneizde sorumlu tutulan diğer mekanizmalardır (44,47,49). Ayrıca akut alevlenmeler myokard hasarını arttırmaktadır (47,49). KOAH alevlenmelerinde EKG de akut iskemi bulguları (ST-segment depresyonu ya da elevasyonu) ve önceki MI izleri (T dalga negatifliği, patolojik Q-dalgası, sol dal bloğu) değerlendirilmelidir (49).

KOAH'lı hastalarda akut koroner sendrom atipik semptomlarla (göğüs ağrısı yerine dispne) ortaya çıkabilir (50). Özellikle sol dal bloğu, sağ dal bloğu, yüksek kalp hızı ve QT uzaması KOAH'lılarda sık görülen bulgulardır ve eşlik eden akut koroner sendromun erken saptanmasını engelleyebilir (51). Retrospektif klinik çalışmalar akut alevlenmeler sırasında kardiyak troponinlerin sıklıkla arttığını göstermiştir (44). Myokard hasarını göstermede vazgeçilmez olan troponinler, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, renal disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon, taşiaritmi, sepsis gibi eşlik eden bir çok duruma bağlı olarak da yükseklenmektedir (44,49). Akut alevlenmelerde görülen troponin yüksekliği taburculuk sonrası tüm nedenlere bağlı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (51).

KOAH'lı hastalarda iskemik kalp hastalıklarının tedavisi kardiyovasküler kılavuzlara göre yapılmalıdır. Gözlemsel çalışmalar, KOAH'lı akut MI nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda özellikle myokardın revaskülarizasyonuna yönelik cerrahi ya da perkutan koroner müdahalelerin daha az yapıldığını (50), kılavuzlara uyumun zayıf olduğunu ortaya koymuştur (50,52). Kılavuzlar KOAH varlığına bakılmaksızın bu müdahalelerin geciktirilmemesini önermektedir (44).

## Aritmiler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kardiyak aritmi prevalansının yüksek olduğu ve kardiyovasküler prognoz üzerinde önemli etkisi olduğu bilinmektedir (53). Multifokal atrial taşikardi (MAT) özellikle KOAH'la ilişkilendirilen, sık görülen ritm bozukluğudur ve ortaya çıkmasında alevlenmelerin en sık tetikleyici olduğu bildirilmiştir (54). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada, KOAH'lı hastalarda, KOAH olmayanlara göre atrial fibrilasyon (AF)/atrial flutter görülme olasılığının arttığı (%23.3, %11,  $p < 0.001$ ), sürekli olmayan (non-sustained) ventriküler taşikardi (NSVT) ve sürekli ventriküler taşikardi (SVT) görülme oranının da (%13, %1.6) yine yüksek olduğu bildirilmiştir (55).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında aritmiden sorumlu mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve aritmi tiplerine göre çeşitlilik göstermektedir (55). KOAH'lı hastalarda



atrial depolarizasyon süresi anlamlı şekilde uzamıştır ve sağ atrial iletideki gecikme ile FEV<sub>1</sub> arasında negatif korelasyon saptanmıştır (56). Kopenhag Kalp Çalışması'nda da FEV<sub>1</sub>'in AF gelişmesinde bağımsız belirleyici olduğu ortaya konmuştur (57). Yine başka bir çalışmada, akut alevlenmeler, akciğer fonksiyonlarında bozulma, hiperkapni, yüksek pulmonar arter basıncı AF'nin ortaya çıkmasında bağımsız belirleyiciler olarak saptanmıştır (58). Önceki bölümlerde bahsi geçen inflamasyon, oksidatif stres, hipoksi ve hiperkapni gibi tetikleyicilere ek olarak pulmoner hipertansiyon, ventriküler diastolik disfonksiyon, kullanılan bronkodilatör ilaçlar da AF'nin gelişmesinde rol oynamaktadır (53,59).

$\beta$ -agonist ilaçlar,  $\beta$ -adrenerjik reseptör aracılığıyla; kronotropi, depolarizasyon, repolarizasyon ve hücrel potasyum dağılımı üzerindeki etkileri nedeniyle potansiyel aritmojenik etkiye sahiptir (60). Antikolinergik ilaçlar da kalp hızı üzerindeki parasempatik kontrolü baskıladıkları için taşiaritmi riskini arttırmaktadır (61). Teofilinin AF'yi tetiklemesinden sorumlu mekanizmalar ise depolarizasyon üzerindeki etkileri ve üriner yoldan potasyum ve magnezyum gibi elektrolitlerin atılmasına bağlı olarak elektrolit açığına neden olmasıdır (63). Güncel kanıtlar uzun etkili  $\beta$ -agonist, antikolinergik ve inhale kortikosteroidlerin kabul edilebilir güvenlik profili olduğu yönündedir (63,64). Ancak kısa etkili  $\beta$ -agonistler ve teofilinin, AF'yi tetikleyebilme ve ventriküler hız kontrolünü kötüleştirebilme gibi yan etkileri göz önüne alınarak dikkatle kullanılmaları tavsiye edilmektedir (59,60,65,66).

KOAH'lı bir hastada AF geliştiğinde ilk yapılması gereken altta yatan hastalığı tedavi etmek, hipoksi ve asit baz dengesini düzeltmek olmalıdır (67). Propafenon ve adenozin, ciddi bronkospazmı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diltiazem ve verapamil sıklıkla iyi tolere edilir ve etkilidir (67). Amiodoron digoksin ya da kalsiyum kanal blokerleri ile kombine kullanılabilir (59). Daha önce kalp yetmezliği bölümünde ifade edildiği gibi kardiyoselektif  $\beta$ -blokerlerin kullanılması önerilmektedir (59).

Ayrıca KOAH'lı hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir (68). Aslında KOAH solunumsal arreste neden olabilmekte, bu da nabızsız elektriksel aktivite ve asistole yol açmakta ve ani kardiyak ölümle sonuçlanmaktadır (68). KOAH ve elektrokardiyografik belirteçler araştırılmış, QT süresinde kısalmanın ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu saptanmıştır (69). KOAH'la ilişkili kardiyak asrest vakalarında asistol ve nabızsız elektriksel aktivitenin ventriküler taşikardi ve fibrilasyona göre daha yaygın olduğu gözlenmiştir (68,70).

## Hipertansiyon

Hipertansiyon, KOAH'ta en sık görülen komorbidite olarak tanımlanmıştır (71,72). KOAH'lı hastalarda artmış olan arteriyel sertlik, sistemik arteriyel hipertansiyon ve

diğer kardiyovaskuler hastalıkların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. KOAH'lı ve hipertansif hastalar için antihipertansif ilaçlar kısaca değeriendirilecektir.

Düşük doz tiazid diüretikler çoğu zaman hipertansiyon başlangıç tedavisinde tavsiye edilen ilaçlardır (73). Tiazid diüretiklerin hava yolu fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri saptanmamıştır ancak asid baz ve elektrolit dengesizliğine yol açabilirler (74). Tiazidlere bağlı hipokalemi doza bağımlıdır, bu yüzden ödemi olmayan KOAH'lı hastalara düşük doz verilmeleri tavsiye edilir (72). Kronik solunumsal asidozu olan ve bu tür antihipertansif kullanan hastalar potasyum bakımından yakın gözlenmelidir (75).

Renin anjiyotensin sistem (RAS) aktivitesi KOAH'ta bir çok mediatörün salınmasında görev almaktadır. RAS sistemini etkileyen antihipertansif ilaçların bu hastalarda kullanımı KOAH nedeni hastaneye yatışı ve total mortalitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir (76). ACE inhibitörü kullanan hastalarda en sık görülen yan etki kuru öksürüktür ve bu durum %0.2-%33'ünde gelişmektedir. Ancak, Anjiyotensin-1 (AT1) reseptör antagonistlerinde bu ilişki saptanmamıştır (77).

Kalsiyum, hava yolu düz kas hücrelerinin kontraksiyonunda ve bir çok hücre sel mekanizmanın aktivasyonunda merkezi rol oynamaktadır (72). Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipinin plasebo ya da diltiazemle kıyaslandığında metakolinle indüklenen bronkokonstrüksiyon cevabını azalttığı, PC20 konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (78).

Beta-adrenoreseptörler hava yolu ve alveollerde yaygın olarak dağılmışlardır.  $\beta_2$  reseptörler hava yolu düz kaslarında yaygın olan hakim reseptörlerdir;  $\beta_1$  reseptörler ise alveol duvarları ve submukozal bezlerde bulunan %10-30'luk kısmı temsil etmektedir (72). Selektif olmayan  $\beta$ -blokerler duyarlı bireylerde bronkokonstrüksiyona yol açabilir. Hipertansif KOAH'lı hastalarda  $\beta$ -bloker kullanmak gerektiğinde; örneğin, MI, KKY, aritmi gibi durumlarda  $\beta_1$ -selektif bloker ilaçlar tercih edilmelidir (79). Bu ilaçlardan önceki bölümde bahsedilmiştir.

## Pulmoner Hipertansiyon

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına sahip bireyler arasında pulmoner hipertansiyon (PH) sıklığı %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir (80,81). Ancak ciddi PH görölme sıklığı oldukça nadirdir. Kronik hipoksi, pulmoner arteriollerde remodelinge yol açmaktadır (82). Deneysel modellerde sigara dumanının pulmoner vasküler değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (80,83,84) ve bu değişimin alveoler destrüksiyondan önce olduğu; amfizemden önce PH geliştiği ortaya konmuştur (84). Bu bulgular, KOAH'ta pulmoner arterlerdeki değişimin sadece hipoksi ile açıklanamayacağını göstermiştir (84).

Vazodilatör ve antiproliferatif etkileri olan nitrik osit (NO) ve prostasiklinin, PH olan KOAH hastalarında azaldığının gösterilmesi, patogeneizde endotel disfonksiyonunun rolü olduğunu ortaya koymuştur (80).

Günümüzde PH şüphesi olan KOAH hastaları için en iyi noninvaziv tanı aracı ekokardiyografidir (EKO) (80). İnvaziv ölçümlerle karşılaştırıldığında EKO'nun sensitivitesi %60 spesifitesi %74, pozitif prediktif değeri %68 ve negatif prediktif değeri %67 dir (85). Son çalışmalar PH tanısında bilgisayarlı tomografinin katkısı olduğu yönündedir. Ana pulmoner arter çapının assendan aorta çapına oranla artması PH varlığı ile korele bulunmuştur (86). PH tüm formları için altın standart yaklaşım sağ kalp kateterizasyonudur.

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ilişkili PH, pulmoner hipertansiyon sınıflamasında grup 3'te yer almaktadır. Bu grupta PH spesifik tedaviler tartışmalıdır. Standart tedavi yönetiminde sigara bırakma temel yaklaşımdır; çünkü sigara pulmoner vaskülopatinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (81). Pulmoner rehabilitasyon, influenaza ve pnömokok aşılı uygulanmalıdır (87). Uzun dönem oksijen tedavisinin PH olan KOAH hastalarında pulmoner hemodinami üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (88).

PAH spesifik ajanlar grup 1'de onaylanmıştır. KOAH'ta düşük ventilasyon/perfüzyon alanlarında fizyolojik olarak hipoksik vazokonstrüksiyon sayesinde ölü boşlukların perfüze olması engellenmektedir (80,88). Farmakolojik olarak tüm alanların vazodilatasyonu, gaz değişiminin ciddi kötüleşmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle bu ilaçların klinik çalışmalarda kullanılması bile güçlük yaratmaktadır. İNOS inhibitörleri, solubl guanilat siklaz agonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri ile yapılan prelinik çalışmalar ümit vaad etmektedir (80).

## Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun genel popülasyonda görülme sıklığı Asya'da %21-31, Amerika'da %34 olarak saptanmıştır (89). KOAH'lılarda metabolik sendrom prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte ortalama %34 olarak bildirilmiştir (89). Metabolik sendrom gelişimini hazırlayan faktörler sigara ve sedanter yaşam aynı zamanda KOAH'lı hastalarda tanımlanan özelliklerdir (90,91). Ayrıca hipoksemi ve steroid kullanımı metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunmaktadır (92).

Günümüzde metabolik sendrom, bir takım klinik özelliklerin bir arada bulunması olarak tanımlanmıştır: abdominal obesite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve düşük HDL kolesterol düzeyi (93). Hem KOAH hem de kontrolde metabolik sendrom prevalansını araştıran gözlemsel çalışmalarda hipertansiyon

yon, hiperglisemi ve abdominal obesitenin en sık görülen 3 bileşen olduğu ortaya konmuştur (89). Metabolik sendromu olan KOAH'lı hastalar, metabolik sendromu olmayanlarla kıyaslandığında; çoğunlukla kadın, beden kitle indeksi (BMI) yüksek ve FEV1 yüksek olan hastalar olduğu görülmüştür (89). Bir çok çalışma metabolik sendrom prevalansının erken evre KOAH (GOLD 2 stage) hastalarında yüksek olduğunu göstermiştir, ileri evre hastalıkta tüketim sürecinin ön planda olduğu vurgulanmıştır (94,95).

Metabolik sendrom ve KOAH birlikteliği sık olmasına rağmen altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Leptin ve adipokin yağ doku başta olmak üzere pek çok organda üretilen hormonlardır (96). Leptin ve reseptörleri hava yolu bronş epitel hücrelerinde de bulunmaktadır (97,98). Leptin seviyelerinin artması, hava yolunda immün modülasyonu başlatacağı, proinflamatuvar yanıtı tetikleme ya da hücre sel cevabı Thelper 1 yönüne kaydırabilme şeklinde etkileri olduğu ileri sürülmüştür (97). Aynı zamanda bronş hiperreaktivitesini arttırabileceği vurgulanmıştır (98).

Geçmiş yıllarda obesite ile ilişkili olarak mavi-şişman (blue-bloater) KOAH fenotipi tanımlanmıştır. Obesite halen KOAH fenotiplerinde belirleyici rol oynamaya devam etmektedir. ECLIPSE çalışması küme analizlerinde, BMI yüksek ve amfizemin en az görüldüğu, çoğu komorbiditenin eşlik ettiği, yüksek seviyede sistemik inflamasyonun olduğu alt küme tanımlanmış ve bu grubun en kötü surveye sahip olduğu ifade edilmiştir (99).

## Osteoproz

Osteoporoz ve osteoporotik fraktürler KOAH'ta oldukça sık ve yaşam kalitesini önemli derecede etkilemesine rağmen oldukça az tanı konmakta ve bu nedenle tedavisiz kalmaktadır (100). Fraktür riski kemik mineral dansitesi ve kemik kalitesine bağlıdır. Osteoporoz tanısı esas olarak kemik mineral dansitesi ölçümüne dayanır.

Son yapılan çalışmalar düşük kemik mineral dansitesi prevalansının %18 ile %42 arasında olduğunu göstermiştir (101,102). Populasyon bazlı kohort çalışmalarda KOAH'la ilişkili osteoporoz riskinin 1.5-2 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (101,103). Vertebral fraktür prevalansı yaş, cins ve KOAH şiddetine bağlı olarak %24 ile %79 arasında değişmektedir (101,103,104). Vertebral fraktürler genel olarak 2/3 hasta da asemptomatiktir; çok küçük bir oranda semptomatik klinik fraktür tanısı alırlar (100). Bu yüzden spinal X-ray ile değerlendirme önemlidir. Son yapılan çalışmalar KOAH'lı hastalarda torasik vertebra fraktürünün lomber omurgaya göre daha fazla olduğunu göstermiştir (101,105). Akciğerler ve göğüs kafesinin mekanik etkileşimi,

akciğer kompliansı, öksürük sıklığı, solunum kas gücü kaybı ve bilinmeyen başka lokal faktörlerin buna sebep olabileceği ileri sürülmüştür.

Kemik sürekli kendini yenileyen bir organdır; rezorbsiyon ve formasyon arasındaki denge kemik kütlesi ve kalitesinin sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır (100). KOAH'lı hastalardan alınan kemik biyopsi örneklerinde trabeküler mineral yoğunluğunun kontrollere göre anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (106).

KOAH'ta osteoporoz için risk faktörleri **Tablo 1** de verilmiştir (100,104). İleri yaş ve sigara KOAH ve osteoporoz gelişimi için ortak risk faktörleridir. Sigaranın kemik formasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (100,104). Düşük vücut ağırlığının (BMI), osteoporoz ve vertebral fraktür riskini öngörmede belirleyici olduğu gösterilmiştir (107,108).

Düşük kemik mineral dansitesi olan KOAH'lılarda CRP, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6'nın arttığı gösterilmiştir (109). İn vitro ve in-vivo çalışmalar bu mediatörlerin osteoklast aktivasyonunu indüklediği ve osteoporozu neden olduğunu göstermiştir (110).

Glukokortikoid kullanımı sekonder osteoporoz nedenlerindedir ve genellikle kemik formasyonunun baskılanması ile karakterizedir. Vitamin D eksikliği intestinal kalsiyum emiliminin azalması ve sekonder hiperparatiroidi ile birlikte kemik turnover'nın artması ve fraktür riskinin artmasına neden olmaktadır (100,104).

50 yaş üstünde KOAH hastasıyla karşılaşıldığında, KOAH ilişkili risk skoru kullanılarak değerlendirme önerilmiştir (**Tablo 2**) (111,112).

Vertebral fraktür ve sistemik glukokortikoid kullanımı medikal tedavi için güçlü indikatörlerdir (113). Akciğeri değerlendirmede kullanılan lateral göğüs grafisi torasik ve üst lomber fraktürleri belirlemede oldukça kullanışlıdır (104). Potansiyel riski

**Tablo 1:** KOAH'ta osteoporoz için risk faktörleri

Genel risk faktörleri
İleri yaş
Sigara
Düşük vücut ağırlığı
Fiziksel inaktivite
Hastalık spesifik risk faktörleri
Sistemik inflamasyon
Pulmoner disfonksiyon
Glukokortikoid kullanımı
Vitamin D eksikliği/yetersizliği

<b>Tablo 2: KOAH'ta fraktür risk skorlama</b>	
<b>Risk faktörü</b>	
Ağırlık <60 kg veya BMI <20 kg/m <sup>2</sup>	1
Yaş >60 (70 yaş üstü ise)	1 (2)
50 yaş sonrasında fraktür	1
Ailede kalça fraktürü	1
İmmobilite	1
Romatoid artrit	1
Son 1 yıl içinde birden fazla düşme	1
Fraktür riskini arttıran hastalık ya da tedaviler	1
Alkol $\geq$ 3 kadeh/gün	1
KOAH ve postbronkodilatör FEV1 <%50	1
<i>Risk skor <math>\geq</math>4 olması, artmış fraktür riskini temsil etmektedir.</i>	

olan hastalarda DXA kullanılarak kemik mineral dansitesi ölçümü yapılmalıdır (104).

KOAH'lı hastalarda spesifik kanıtlar olmadığı için osteoporoz tedavisi klasik klavuzlara göre yapılması önerilmektedir (113). Yaşam tarzı değişiklikleri, sigara bırakma, sağlıklı beslenme, egzersizin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (114,115). Antiosteoporotik ilaçlar olsun ya da olmasın, birinci sırada tavsiye edilen tedavi, yeterli düzeyde D vitamini ve kalsiyum alımını sağlamaktır (104).

## Anksiyete-Depresyon

Bir metaanalizde 39.587 KOAH'lı ve 39.431 kontrol grubu birey taranmış; dört KOAH hastasından birinde klinik anlamlı depresif semptom saptanırken, sekiz kontrol vakasının bir den daha azında benzer semptomlar olduğu görülmüştür (116,117). Klinik anksiyete prevalansı ise KOAH'lı hastalarda %13 ile %46 arasında değişmektedir (118,119). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bozulma, öz bakım fonksiyonlarında kısıtlanma ve egzersiz kapasitesinde azalma KOAH'lı hastalarda anksiyete ve depresyon gelişiminde altta yatan mekanizmalardır (116,118). Yapılmış birçok çalışma ve sistematik derleme; anksiyete ve depresyonun KOAH'ta sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde (HRQoL) bozulma ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir (116,120).

KOAH ve depresyon arasında iki yönlü ilişki olduğu düşünülmektedir; çünkü depresyon hem sebep hem de KOAH'ın sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir (121).

Anksiyete ve KOAH ilişkisinde sigara içme öyküsü ve nikotin bağımlılığı karıştırıcı faktörler olarak ileri sürülmüştür (122). KOAH hastalarında mizaç bozukluğundan büyük oranda nikotin bağımlılığı sorumlu tutulmuştur (122).

Komorbid anksiyete ve panik bozukluklar, alevlenme riskini de artırmakta, sık acil başvuru ve hastane yatışına neden olmakta ve aynı zamanda yıllık sağlık harcamalarının artmasına yol açmaktadır (123,124).

Kapsamlı pulmoner rehabilitasyonun (PR + egzersiz eğitimi) egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinin iyileştirmenin yanı sıra anksiyete ve depresyonu da azalttığı gösterilmiştir (116,125,126). Piskolojik teknikler ve egzersiz eğitimini içeren kombine müdahalelerin depresyon ve anksiyete üzerinde büyük oranda olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (127).

## Obstrüktif Uyku Apne

KOAH'ta Obstrüktif Uyku Apne (OUA) prevalansı ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Sleep Heart Health çalışmasında hafif hava yolu obstrüksiyonu olan KOAH olguları arasında OUA prevalansında artış saptanmamıştır (128). Bazı çalışmalarda orta ve ağır KOAH'ta OUA prevalansının görece olarak daha fazla olduğu rapor edilmiştir (129-131). Dikkate değer diğer bir bulgu ise; beden kitle indeksi (BKİ) ve sigara öyküsünün artması ile KOAH'ta OUA görülme olasılığı arasında pozitif ilişki saptanmasıdır (130). Shawon ve ark., overlap sendromun genel popülasyonda yaygın olmadığını (%1-3.6) ancak KOAH ya da OUA herhangi birisinin varlığı durumunda prevalansın arttığını bildirmişlerdir (132). COPDGene çalışmasından elde edilen veriler kronik bronşit fenotipinde, BKİ ya da akciğer fonksiyonlarında farklılık olmasa bile, OUA prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (133).

Overlap sendromun gelişiminde çeşitli fizyolojik mekanizmalar ileri sürülmüştür (134). Birinci mekanizma üst hava yolu rezistansı ile ilgilidir. İnspirasyonda negatif intraluminal basınç nedeniyle farengeal dilatör kas tonusu azalır ve hava yolu kapanma eğilimindedir. Üst hava yolu direncini yenmek ve alt solunum yollarına yeterli hava akımını sürdürmek için diyafragmatik ve abdominal kasların çabasına ihtiyaç vardır (134). Bazalde artmış olan ölü boşluk ventilasyonu ve kronik inflamasyondan dolayı intartorasilik hava yolu direnci olan hastalarda bu durum güçlük arz etmektedir. Ayrıca, kronik bronşit ve amfizemde öksürük refleksi uyku süresinin azalmasına ve uyku kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır (135).

İkinci mekanizma torasik solunum fizyolojisi ile açıklanmaktadır. Non-REM ve REM uyku süresince tidal volüm azalmasından dolayı sağlıklı bireylerde pCO<sub>2</sub> nin 2-10 mmHg kadar artması beklenir (136,137). Normal bireylerde gündüz solunu-

mu ile karşılaştırıldığında REM süresince ventilasyon %40 azalır (136). Artmış ölü boşluk ventilasyonu ve hiperinflasyon dolayısı ile alveoler ventilasyonu bozulmuş olan kişilerde bu durum önemli sonuçlar doğurabilmektedir. Buna ilave olarak REM ilişkili hızlı yüzeysel solunum paterni alveoler ventilasyonun azalmasına katkıda bulunmaktadır. Bunun major sonuçları ise KOAH ve overlap sendromu olan bireylerde derin oksijen desaturasyonu gözlenmesidir (134).

KOAH ve overlap sendromu olanlarda uyku sırasında nörokimyasal kontrol de önemlidir. Uyanırken solunum sırasında santral solunum merkezi hem hiperkapni hem de hipoksiden etkilenmektedir. Uyku sırasında bu cevaplar körelmekte, uyanırken gözlenen hiperkapniden daha fazlasına ve daha derin hipoksiye izin vermektedir (136). Uyku sırasında hipoksiden daha ziyade hiperkapni tarafından primer olarak arousal ve ventilatuar yanıt kontrol edilmektedir. Hiç arousal cevabı olmadan oksijen saturasyonunun %70 düzeyine kadar düştüğü gözlenmiştir (136). Oysa  $pCO_2$  deki küçük değişimler dakika ventilasyonunun artmasına yol açmaktadır (138).

Overlap sendromu olan bireylerde uyku kalitesinin bozulduğu gösterilmiştir (134). Ancak kronik akciğer hastalığı olan hastaların, azalmış uyku kalitesine rağmen gündüz aşırı uykululuk gibi semptomları genellikle hekime ifade etmedikleri görülmüştür (139). Genel konsensüsler, uykuda nokturnal arousal, gündüz uykululuk gibi semptomları olan KOAH hastalarında uykuda solunum bozuklukları açısından tarama yapılmasını önermektedir (134). Nokturnal oksijen desteği almakta olan KOAH hastalarında sabah baş ağrısı gelişmesi durumunda diagnostik polisomnografi yapılması tavsiye edilmektedir. Overlap sendromu olan hastalar için tek başına oksijen destek tedavisi uygulanması önerilmemektedir (140). ATS/ERS kılavuzları hafif orta hava yolu obstrüksiyonu olan ve pulmonar hipertansiyon bulgusu olan hastaların polisomnografi ile taranmasını önermektedir (140,141).

Tek başına KOAH ya da OUA olan bireylerle kıyaslandığında kombine hastalığa sahip kişilerde uykuda daha derin hipoksemi, gündüz hipoksemisinde kötüleşme ve hiperkapni olduğu bildirilmiştir (142,143). Tek başına OUA olan hastalarda normal bazal saturasyon zemininde aralıklı desaturasyon paterni izlenirken overlap olan hastalarda tipik olarak bazalde hipoksemi var olup aralıklı desaturasyon paternleri gözlenmektedir (131). Sadece KOAH olan hastalarda ise özellikle REM uykusunda aralıklı oksijen desaturasyonu gelişebilmektedir (134) KOAH'ta üst hava yolu direncinin artması ya da kollaps nedeniyle aralıklı nokturnal oksijen desaturasyonu sıklıkla izlenebilir. Bu nedenle skorlama yaparken, oksijen desaturasyonundan daha çok, aşırı hipopne skorlamasından kaçınmak için hava akımı paterni dikkatle değerlendirilmelidir.

Antikolinergik ilaçların nokturnal hipoksemi ve uyku kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (144,145). Yine kısa ve uzun etkili  $\beta_2$ -agonist ilaçların KOAH hastalarında uyku kalitesini iyileştirdiği bildirilmiştir (146).



Obstrüktif Uyku Apne ve overlap sendromu olan hastalar için temel tedavi şekli CPAP ya da PAP tedavisidir (136). Uyku kalitesi ve gündüz uyukluluk semptomlarını iyileştirici etkilerinin yanı sıra, CPAP tedavisinin sistemik hipertansiyon, pulmoner arter basıncı ve tekrarlayan atrial fibrilasyon gibi kardiyovasküler hadiseler üzerinde olumlu yönde etkileri olduğu gösterilmiştir (147). CPAP tedavisi ile obstrüktif olaylar ortadan kalkmasına rağmen persistan hipoventilasyon nedeniyle hipoksemi gözleniyorsa bu durum için sıklıkla BİPAP ihtiyacı tanımlanmıştır (134,147).

Overlap sendromu olan hastalarda CPAP tedavisinin hastane yatışına neden olan KOAH alevlenmelerini azalttığı, survey üzerinde iyileştirici etkileri olduğu bildirilmiştir (148). Ayrıca CPAP tedavisinin yürüme kapasitesi ve egzersiz toleransı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (149).

## Akciğer Kanseri

KOAH ve akciğer kanseri; sigara, bazı genetik özellikler, çevresel maruziyet gibi ortak ifnflamatuar süreçleri barındıran iki hastalıktır (150). Hava yolu ostruksiyonu ve amfizem varlığında akciğer kanseri görülme insidansının arttığını bildiren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (151).

KOAH ve amfizemi olan bireylerde sigara tüketimi arttıkça kanser gelişme riski de artmaktadır. Kronik inflamasyon, oksidatif stres, DNA hasarı ve immün mekanizmalar kanser gelişiminde rol oynamaktadır (152). Kanserin en başta gelen özelliği anjiyogenezdir. Bu açıdan amfizem nasıl oluyor da kanseri tetikliyor sorusu akla gelmektedir. Ancak amfizemde kapiller harabiyete bağlı perfüzyonun azalması hipoksi ile indüklenen ve özellikle invaziv kanserlerde tipik olan faktör  $1\alpha$  ekspresyonunu arttırmaktadır (151). TP53 ve CDK2N2A genetik mutasyondan kaynaklanan buradaki hücreler apoptozis yerine malign transformasyona uğramaktadır. Amfizem ile kanser ilişkisi, hava yolu obstrüksiyonu ile kanser ilişkisine göre daha güçlü bulunmuştur (8).

KOAH ta olduğu gibi kanser gelişimini önlemek için en iyi korunma sigara bırakmadır (8).

En az 30 paket/yıl sigara içen 55-74 yaş arası bireylerde düşük doz akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının sağkalımı iyileştirdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8,153). Düşük doz BT tarama günümüzde ABD’de önerilmekte olup tüm dünyada yaygın değildir.

Akciğer kanseri olan bir hastada KOAH olması, olumsuz sonuçları ve postoperatif komplikasyon oranını arttırmaktadır (8).

## Bronşektazi

KOAH olgularında BT kullanımının artması ile birlikte bronşektazi tanı oranı da artmaktadır (GOLD). Ciddi KOAH olgularında BT de bronşektazi saptanma oranı %4-72 olarak bulunmuştur (154). Sigara ve solunumsal iritanların kronik bronşiyal enfeksiyonları kolaylaştırdığı ve devam eden kronik inflamasyon neticesinde bronşektazi geliştiği düşünölmektedir. Her iki hastalığın rastlantısal mı yoksa nedensel bir ilişki olduğu için mi birlikte göröldüğu tam olarak aydınlatılmamıştır.

Martinez ve ark, KOAH ta bronşektazi varlığının, alevlenme riskinde artışa neden olduğu ve mortalite için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (155). KOAH-bronşektazi birlikteliği klinik fenotip olarak tanımlanmıştır. Sık tekrarlayan kronik bronşiyal enfeksiyonlar, solunumsal semptomlarda artış (öksürük, balgam), daha sık ve ciddi alevlenmeler ve yaşam kalitesinde bozulma şeklinde klinik bulgular sergilemektedir (156).

Öte yandan bronşektazi, radyolojik bir tanıdır ve bu vakaların bir kısmında hava yolu obstrüksiyonu eşlik etmektedir. Sigara ya da çevresel maruziyet öyküsü ve alfa-1 antitripsin eksikliği olmayan bir kişide KOAH ve bronşektazi birlikte bulunmayabilir (154). Bu durumda hava yolu obstrüksiyonu, bronşektazi şiddet bileşenleri içinde en iyi belirteç olarak göz önüne alınmalıdır (FACED, Bronşektazi Şiddet İndeksi) (154). Sigara içen KOAH'lılarda gelişen bronşektaziden farklı bir durumdur.

Makrolidler hem bronşektazi hem de KOAH da oldukça geniş araştırılmıştır. Kılavuzlar seçilmiş bronşektazi hastalarında uzun dönem kullanımını önermektedir (154). KOAH tedavisinden bağımsız olarak bazı hastalar daha agresif ve uzun süre antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyabilmektedir (8). Bakteriyel kolonizasyonu olan ve sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda inhaler steroidlerin uygun olmayabileceği ifade edilmiştir (8).

## KAYNAKLAR

1. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015; 20: 1160-71.
2. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J* 2014; 44: 1055-68.
3. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: S4-9.
4. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 73-83.
5. Young RP, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. *Respirology* 2011; 16: 1047-55.

6. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *PLoS Med* 2010; 7: e1000220.
7. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5: 235-56.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 Report (accessed [www.gold.cop.org](http://www.gold.cop.org)).
9. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Bauman J, Ginn G, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; 21: 240-9.
10. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, Surgenor SD, Olmstead EM, Clough RA, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006; 114: 1430-4.
11. Mascarenhas J, Lourenço P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008; 155: 521-5.
12. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, Fitz Gerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 631-9.
13. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest* 2013; 143: 798-807.
14. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al; ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1065-72.
15. Chang, CL, Robinson, SC, Mills, GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66: 764-768.
16. Mc Allister, DA, Maclay, JD, Mills, NL, Leitch, A, Reid, P, Carruthers, R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 1097-1103.
17. Lattimore J-DL, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages—a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis* 2005; 179: 255-9.
18. Corrao S, Brunori G, Lupo U, Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160123.
19. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 86-98.
20. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 305-12.
21. Pellicori P, Salekin D, Pan D, Clark AL. This patient is not breathing properly: is this COPD, heart failure, or neither? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017; 15: 389-96.
22. Zeng Q, Jiang S. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Thorac Dis* 2012; 4: 310-5.
23. Brenner S, Güder G, Berliner D, et al. Airway obstruction in systolic heart failure—COPD or con-

- gestion? *Int J Cardiol* 2013; 168: 1910-6.
24. Neder JA, Rocha A, Alencar MCN, Arbex F, Berton DC, Oliveira MF, et al. Current challenges in managing comorbid heart failure and COPD. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; 16: 653-73.
  25. Ries AL, Gregoratos G, Friedman PJ, Clausen. Pulmonary function tests in the detection of left heart failure: correlation with pulmonary artery wedge pressure. *Respiration* 1986; 49: 241-50.
  26. Olson TP, Beck KC, Johnson BD. Pulmonary function changes associated with cardiomegaly in chronic heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 100-07.
  27. Chase SC, Taylor BJ, Cross TJ, Coffman KE, Olson LJ, Johnson BD. Influence of thoracic fluid compartments on pulmonary congestion in chronic heart failure. *J Card Fail* 2017; 23: 690-6.
  28. Chase SC, Fermoye CC, Wheatley CM, Schaefer JJ, Olson LJ, Johnson BD. The effect of diuresis on extravascular lung water and pulmonary function in acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 364-71.
  29. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1222-9.
  30. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1273-82.
  31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; Authors/Task Force Members.; Document Reviewers. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.
  32. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med* 2011; 105: 44-9.
  33. Brijker F, Heijdra YF, van den Elshout FJ, Folgering HT. Discontinuation of furosemide decreases PaCO<sub>2</sub> in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 377-82.
  34. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, Borge Gallardo L, Mayor Toranzo E. The importance of identifying the association between metabolic alkalosis and respiratory acidosis. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 65-6.
  35. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 1998; 53: 989-91.
  36. Hill NS. Fluid and electrolyte considerations in diuretic therapy for hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 129-33.
  37. Magri D, Palermo P, Cauti FM, Contini M, Farina S, Cattadori G, et al. Chronotropic incompetence and functional capacity in chronic heart failure: no role of beta-blockers and beta-blocker dose. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 100-8.
  38. Petta V, Perlikos F, Loukides S, Bakakos P, Chalkias A, Iacovidou N, et al. Therapeutic effects of the combination of inhaled beta<sub>2</sub>-agonists and beta-blockers in COPD patients with cardiovascular disease. *Heart Fail Rev* 2017; 22: 753-63.
  39. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 736-42.
  40. Lipworth B. Revisiting interactions between hypoxaemia and  $\beta$ 2agonists in asthma. *Thorax* 2001; 56: 506-7.
  41. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142: 305-11.

42. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956-62.
43. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29: 147-57.
44. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8-11.
45. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091-7.
46. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol* 2017; 70: 128-34.
47. Boschetto P, Beghé B, Fabbri LM, Ceconi C. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice. *Respirology* 2012; 17: 422-31.
48. Malo de Molina R, Aguado S, Arellano C, Valle M, Ussetti P. Ischemic Heart Disease during Acute Exacerbations of COPD. *Med Sci (Basel)* 2018; 6.
49. Stefan MS, Bannuru RR, Lessard D, Gore JM, Lindenauer PK, Goldberg RJ. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-year retrospective observational study. *Chest* 2012; 141: 1441-8.
50. Warnier MJ, Rutten FH, Numans ME, Kors JA, Tan HL, de Boer A. Electrocardiographic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2013; 10: 62-71.
51. Pavasini R, d'Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 191: 187-93.
52. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015; 101: 1103-10.
53. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol* 2015; 199: 264-73.
54. McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest* 1998; 113: 203-9.
55. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol* 2014; 114: 272-7.
56. Caglar IM, Daslı T, Turhan Caglar FN, Teber MK, Ugurlucan M, Ozmen G. Evaluation of atrial conduction features with tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 599-606.
57. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21: 1012-6.
58. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18: 2908-17.
59. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol* 2017; 69: 699-705.
60. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309-21.
61. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and proischemic effects of inhaled

- anticholinergic me-dications. *Thorax* 2013; 68: 114-6.
62. Wood-Baker R, Cochrane B, Naughton MT. Cardiovascular mortality and morbidity in chronic obstructive pulmonary disease: the impact of bronchodilator treatment. *Intern Med J* 2010; 40: 94-101.
  63. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al, TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719-25.
  64. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B. et al. TIOSPIR Investigators. Tiotropium RespiMat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369: 1491-501.
  65. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; 142: 298-304.
  66. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, Mizutani R, Rabe KF, Rennard SI, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1016-24.
  67. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al, ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; (pii:ehw210).
  68. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 606-13.
  69. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965-70.
  70. Engdahl J, Bang A, Karlson BW, Lindqvist J, Herlitz J. Characteristics and outcome among patients suffering from out of hospital cardiac arrest of non-cardiac aetiology. *Resuscitation* 2003; 57: 33-41.
  71. 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.
  72. Di Daniele N. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 1-7.
  73. National Institutes of Health. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication 2004; 04-5230.
  74. Krane NK, Wallin JD. Managing the elderly patient with both hypertension and pulmonary disease. *Geriatrics* 1987; 42: 45-9.
  75. Hill NS. Fluid and electrolyte considerations in diuretic therapy for hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 129-33.
  76. Sin D, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57.
  77. Tanser PH, Campbell LM, Carranza J, Karrash J, Toutouzas P, Watts R. Candesartan cilexetil is not associated with cough in hypertensive patients with enalapril-induced cough. *Am J Hypertens* 2000; 13:214-8.
  78. Kivity S, Brayer M, Topilsky M. Combined effect of nifedipine and diltiazem on methacholine induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1992; 68: 175-9.
  79. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardio-selective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19: CD003566.
  80. Grimminger J, Ghofrani HA, Weissmann N, Klose H, Grimminger F. COPD-associated pulmo-

- nary hypertension: clinical implications and current methods for treatment. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 755-66.
81. Chaouat A, Naeije R, Cha E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-85.
  82. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006; 99: 675-91.
  83. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 350-5.
  84. Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, Veit F, Kwapiszewska G, Weisel FC, et al. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell* 2011; 147: 293-305.
  85. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-40.
  86. Chen X, Liu K, Wang Z, Zhu Y, Zhao Y, Kong H, et al. Computed tomography measurement of pulmonary artery for diagnosis of COPD and its comorbidity pulmonary hypertension. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2525-33.
  87. Falk JA, Minai OA, Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 506-12.
  88. Cuttica MJ. Pulmonary hypertension associated with lung diseases and hypoxemia. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 299-308.
  89. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016; 13: 399-406.
  90. Slagter SN, van Vliet-Ostapchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RP, Kobold AC, et al. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. *BMC Med* 2013; 11: 195.
  91. Bankoski A, Harris TB, McClain JJ, Brychta RJ, Caserotti P, Chen KY, et al. Sedentary activity associated with metabolic syndrome independent of physical activity. *Diabetes Care* 2011; 34: 497-503.
  92. Wells CE, Baker, E.H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *European Respiratory Monograph* 2013; 59: 117-34.
  93. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition: a Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.
  94. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, Lopez Garcia F, Montero L, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 419-25.
  95. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, Mystridou P, Karetsi E, Georgoulas P, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. *COPD* 2011; 8: 414-20.
  96. Wouters EFM. Obesity and Metabolic Abnormalities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: S389-S94.
  97. Vernooy JH, Bracke KR, Drummen NE, Pauwels NS, Zabeau L, van Suylen RJ. Leptin modulates innate and adaptive immune cell recruitment after cigarette smoke exposure in mice. *J Immunol* 2010; 184: 7169-77.
  98. Vernooy JH, Drummen NE, van Suylen RJ, Cloots RH, Moeller GM, Bracke KR, et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax* 2009; 64: 26-32.



99. Rennard SI, Locantore N, Delafont B, Tal-Singer R, Silverman EK, Vestbo J, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 303-12.
100. Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Bone Metab* 2016; 23: 111-20.
101. Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 392-400.
102. Silva DR, Coelho AC, Dumke A, Valentini JD, de Nunes JN, Stefani CL, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir Care* 2011; 56: 961-8.
103. Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF, et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 561-8.
104. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 637-48.
105. Kjensli A, Falch JA, Ryg M, Blenk T, Armbrecht G, Diep LM, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. *Eur Respir J* 2009; 33: 1018-24.
106. Kulak CA, Borba VC, Jorgetti V, Dos Reis LM, Liu XS, Kimmel DB, et al. Skeletal microstructural abnormalities in postmenopausal women with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1931-40.
107. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 209-18.
108. Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, Rowe BH. Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2010; 104: 260-6.
109. Bai P, Sun Y, Jin J, Hou J, Li R, Zhang Q. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res* 2011; 12: 157.
110. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 101-8.
111. Romme EA, Geusens P, Lems WF, Rutten EP, Smeenk FW, van den Bergh JP, et al. Fracture prevention in COPD patients; a clinical 5-step approach. *Respir Res* 2015; 16: 32.
112. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, Bone Metabolism, and Osteoporosis. *Chest* 2011; 139: 648-57.
113. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359-81.
114. Reid WD, Yamabayashi C, Goodridge D, Chung F, Hunt MA, Marciniuk DD, et al. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 297-320.
115. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13-e64.
116. Panagiotti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1289-306.



117. Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 217-23.
118. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 345-9.
119. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: A systematic review. *Respir Care* 2013; 58: 858-66.
120. Balcells E, Gea J, Ferrer J, Serra I, Orozco-Levi M, de Batlle J, et al. Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 108.
121. Atlantis E, Fahey P, Belinda Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144: 766-77.
122. Goodwin RD, Lavoie KL, Lemeshow AR, Jenkins E, Brown S, Fedoronko DA. Depression, anxiety, and COPD: The unexamined role of nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Research* 2012; 14: 176-83.
123. Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD* 2011; 8: 293-9.
124. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005; 26: 414-9.
125. Von Leupoldt A, Taube K, Lehmann K, Fritzsche A, Magnussen H. The impact of anxiety and depression on outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2011; 140: 730-6.
126. Coventry PA. Does pulmonary rehabilitation reduce anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease? *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 143-9.
127. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e60532.
128. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and Sleep-disordered Breathing in Adults with Predominantly Mild Obstructive Airway Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7-14.
129. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loreda JS, Malhotra A, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12: 1219-25.
130. 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.
131. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest* 2017; 152: 1318-26.
132. Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2017; 32: 58-68.
133. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD: An Analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140: 626-33.
134. Mieczkowski B, Ezzie ME Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *Int J*

- Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 349-62.
135. Power JT, Stewart IC, Connaughton JJ, Brash HM, Shapiro CM, Flenley DC, et al. Nocturnal cough in patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 999-1001.
  136. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37:840-4.
  137. Shepard JW Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985; 69: 1243-64.
  138. Gothe B, Goldman MD, Cherniack NS, Mantey P. Effect of progressive hypoxia on breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 97-102.
  139. Scharf SM, Maimon N, Simon-Tuval T, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 1-12.
  140. Owens RL, Macrea MM, Teodorescu M. The overlaps of asthma or COPD with OSA: A focused review. *Respirology* 2017; 22: 1073-83.
  141. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
  142. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-6.
  143. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7-14.
  144. Martin RJ, Bartelson BL, Smith P, Hudgel DW, Lewis D, Pohl G, et al. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999; 115: 1338-45.
  145. McNicholas WT, Calverley PM, Lee A, Edwards JC; Tiotropium Sleep Study in COPD Investigators. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 825-31.
  146. Tashkin DP, Doherty DE, Kerwin E, Matiz-Bueno CE, Knorr B, Shekar T, et al. Efficacy and safety characteristics of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination in subjects with moderate to very severe COPD: findings from pooled analysis of two randomized, 52-week placebo-controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 73-86.
  147. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-76.
  148. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 767-72.
  149. Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R, Trolle Lagerros Y, Granath F, Rössner S, et al. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *BMJ* 2011; 342: d3017.
  150. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett* 2016; 382: 240-4.
  151. Houghton AM. Common Mechanisms Linking Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: S273-S7.

152. Parris BA, O'Farrell HE, Fong KM, Yang IA. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis. *J Thorac Dis* 2019; 11: S2155-S72.
153. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1166-75.
154. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800328.
155. Martínez-García M-A, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña J-J, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 823-31.
156. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1401-11.

# Kronik Bronşit ve Bronşiolitler

Özge Tapan

## Kronik Bronşit

Kronik bronşit, birbirini izleyen iki yıl ve her yıl içinde en az üç ay süre ile, tüberküloz, bronşektazi, karsinom, kalp yetmezliği, abse gibi başka bir neden olmaksızın, mukus artışı sonucu oluşan prodüktif öksürük ile karakterize bir akciğer hastalığıdır. KOAH'ta yaygın bir klinik fenotiptir (1,2). Akciğer fonksiyonlarının azalması, alevlenme riskinin artması, sağlıklıyla ilişkili yaşam kalitesinin azalması ve muhtemelen tüm nedenlere bağlı ölümlerin artması dahil, çoklu klinik sonuçlarla ilişkilidir (3–5).

Kronik bronşitte meydana gelen değişiklikler sıklıkla reversibl olup, büyük bronşlarda görülmektedir. Bronşlarda kalın ve yapışkan bir mukus vardır ve enfeksiyon eklenmesiyle mukus, pürülan veya mukopürülan bir karakter kazanır. Bronşlardaki müköz bezlerin genişlemesi temel özelliktir. Bu genişleme hipertrofi ve hiperplaziyle oluşmaktadır. Oluşan hipertrofi ve hiperplazi nedeni ile bronşial müköz bezlerin, bronş duvarı kalınlığına oranı (Reid indeksi) bez lehine artar (6).

Kronik bronşitte hastaların çoğunda hava yolu obstrüksiyonu yoktur. Fletcher ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada kronik bronşitin akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak, mukus hipersekresyonu ve FEV1 kaybı daha sonraki çalışmalarda araştırılmış ve sigara içen genç erişkinlerde kronik bronşit varlığı KOAH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (5). KOAH alevlenme sayısı ve alevlenme şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (1). Diğer duman veya tozlara kronik maruziyete bağlı gelişen hava yolu inflamasyonu olan az sayıda olgu dışında, neredeyse tüm kronik bronşitli hastaların sigara içme öyküsü vardır. Kronik bronşit insidansı sigara içenlerde içme-

yenlere oranla 15-20 kat fazladır. Kronik bronşitli hastalarda artmış olan bronşiyal sekresyonda, vizkositenin arttığı ancak sekretuar IgA'nın azaldığı tespit edilmiştir (8). Sigara içenlerde, içmeyenlere göre havayolu müsin ( MUC5AC ve MUC5B) konsantrasyonu artmıştır (9). Asemptomatik sigara içicilerde bile mukosilyer klirenste kayıp olduğu saptanmıştır. Ultrastrüktürel anormal silia sayısında artış vardır. Visko-elastik sekresyon nedeni ile oluşan mukoid tıkaçlar yer yer atelektazilere ve zamanla bronş elastik yapısının kaybı ile küçük bronşiolektazilere yol açmaktadır. Bronşiol ve bronş duvarında görülen enflamasyonun karakteristiği skuamoz metaplazi, silialı ve siliasız hücrelerde anormallikler ve atrofi ile seyreden nötrofilden zengin hücre birikimidir. Goblet hücrelerinde hiperplazi, epitelde metaplazi ve kıkırdak atrofisi ile birlikte bronş düz kasında hipertrofi mevcuttur. Sigara içen kronik bronşitli hastaların bronş biyopsi örneklerinde mononükleer hücre infiltrasyonunun predominant olduğu ve bronş lavajında ise nötrofil sayısının belirgin arttığı tespit edilmiştir (10). Bronş duvarında nötrofil birikimi ve oluşan kronik inflamasyonda sigara içimine bağlı nötrofil transit zamanının uzaması önemli bir rol oynamaktadır. Dolaşımdaki nötrofillerin tamamının akciğerlerden geçtiği ve sigara içenlerde damar yatağından hava yollarına nötrofil geçişinin 10 kat arttığı gösterilmiştir. Sigara içenlerde alveoler makrofajlar içmeyenlere göre daha fazla aktive olmakta ve lezyon bölgesinde daha fazla toplanmaktadır (11). Böylelikle santral hava yolları ile periferik hava yollarını da içine alan bronşiolit meydana gelmektedir. Mesleki ve kimyasal tozlar ile iç ve dış ortam hava kirliliği de kronik bronşit oluşumunda önemli bir role sahiptir (12).

Erişkinlerde kronik bronşit sıklığı %3.4-22'dir. Hastalarda genellikle uzun süreli sigara içme öyküsü ve başlangıçta rahatsız edici olmayan, sıklıkla sabahları belirgin olan prodüktif öksürük yakınması vardır. Başlangıçta balgam az miktarda, mukoid, visköz özellikte ve yapışkan kıvamdadır. Rengi beyaz veya saydamken enfeksiyon eklenmesiyle sarı-yeşil renk ve pürülan karakter kazanır. Balgam kültür incelemelerinde sıklıkla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella Catarrhalis* gibi bakteriler ürer (13). Kronikleşme ile birlikte balgam viskozitesi artar ve günlük miktarı 50-60 ml'ye kadar ulaşabilir. Komplike olmayan ve akut enfektif ataklar dışında kan değerleri ve sedimantasyon normaldir.

Kronik bronşitin erken safhalarında solunum fonksiyon testinde anormallik saptanmaz. Patolojik değişiklikler büyük bronşlarda başladığı için ileri evrelerde ekspirasyon akım hızında azalma tespit edilir. Sigara içimine bağlı olarak yıllık FEV<sub>1</sub> kaybında belirgin artar. Arter kan gazı incelemelerinde başlangıçta belirgin bir değişiklik yokken, hastalık ilerledikçe önce tabloya hipoksemi eklenir. Zamanla hiperkapni ve solunumsal asidoz meydana gelir. Elektrokardiyografi erken dönemde normaldir. İlerlemiş kronik bronşitte hipoksemiye sekonder olarak atrial, multifokal ve ventriküler aritmiler ortaya çıkabilir.

Kronik bronşitte standart akciğer grafisinde patognomonik bulgu yoktur. Ancak, kronik bronşitlerde pulmoner hipertansiyon sık geliştiği için ileri evrelerde kalp ve pulmoner arterler büyük, pulmoner arter dalları ise perifere kadar belirginleşmiş olabilir. Bronkografide, bronşlardaki düzensizlik nedeni ile daralma ve genişlemeler, bronşlara testere dişi görünümü verirler. Kronik bronşitin rutin değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi gibi ileri radyolojik incelemelere gerek yoktur.

Kronik bronşit progresif seyirli bir hastalık olduğu için tedavinin amacı, semptomları azaltmak, solunum fonksiyonlarının kötüleşmesini önleyerek yaşam kalitesini artırmak ve mortaliteyi azaltmaktır. En önemli basamak sigaranın bırakılması ve iç/dış ortam kirliliğinin kontrolünü içerir. Sigaranın bırakılması ile bir aylık sürede bile öksürük ve balgam çıkarma semptomları azalmaktadır. Hastalık ilerlediğinde bronkodilatatörler, antiinflamatuvar ajanlar, mukolitikler ve sağ kalp yetmezliği (kor pulmonale) gelişmesi durumunda dijital, diüretik ve uzun etkili oksijen uygulaması tedaviye eklenebilir.

## Bronşiolitler

### Tanım

Bronşiolit, küçük hava yolları (çapı 2 mm ya da daha küçük olan terminal ve respiratuvar bronşioler) epitelinin inflamatuvar hasarudur. Genellikle interstisyumun önemli bir kısmı korunur. Epitelyum hasarlandıktan sonra iyileşme sürecinde havayollarında proliferasyon oluşur. Küçük hava yollarında daralma ve distorsiyon, bazen tam obliterasyon meydana gelir. Bronşiolde oluşan hastalıklar tutulum yerine göre farklı klinik, radyolojik ve patolojik özellikler gösterirler.

### Sınıflama ve Patolojik Özellikler

Bronşiolitler klinik ya da histopatolojik olarak sınıflandırılabilirler. Klinik sınıflama; kanıtlanmış veya tahmin edilen etiyolojik ajanlar ve sıklıkla birlikte olduğu hastalıklar esas alınarak yapılan sınıflamadır (**Tablo 1**). Histopatolojik sınıflama ise obliteratif (konstrüktif) ve proliferatif bronşiolit olmak üzere ikiye ayrılır.

Obliteratif (konstriktif) bronşiolit daha çok epitelle muskularis mukoza arasındaki fibröz dokunun proliferasyonu ile karakterizedir. Proliferasyon havayolu lümeninin konsantrik daralmasına neden olur. Anormal fibröz dokunun üzerini örten epitel sıklıkla sağlamdır; düzleşmiş veya metaplastik olabilir. Granülasyon dokusu veya fibroblastik doku tıkaçları epitel hasarı olan bu bölgelerden havayolu lümenine doğru uzanır. Bu tıkaçlar, kısmen veya nadiren tam tıkanmaya neden olur.

**Tablo 1:** Bronşiolit ile Bir Arada Olan Etiyolojik Ajanlar ve Klinik Durumlar**Gaz, duman ve toz inhalasyonu**

- Toksik gazlar (ör. hardal gazı)
- Sigara dumanı
- İrritan gazlar (NOĞ, SOĞ, amonyak, klorin, fosgen, HCL)
- Mineral toz dumanları (ör. kaynakçılık)
- Mineral toz partikülleri (ör. asbestoz, silika)
- Tahıl tozu

**Enfeksiyonlar**

- Virüsler (RSV, adenovirüs/rinovirüs, influenza/parainfluenza, VZV, CMV, HIV)
- Aspergillus türleri
- *Bordatella pertussis*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia* türleri
- *Nocardia*

**İlaç ve kimyasallar**

- Busulfan
- Kokain
- Nimesulid
- Penisilamin
- Ritüksimab
- Sülfasalazin
- Papaverin

**İlişkili hastalıklar**

- Organ transplantasyonu
- Romatolojik hastalıklar (RA, Sjögren, SLE, Polimiyozit/Dermatomyozit)
- ARDS
- Ataksi-telenjektazi
- Malign histiositoz
- Paraneoplastik pemfigus
- Primer biliyer siroz (primer biliyer kolanjit)
- Ülseratif kolit
- Vaskülitler (Wegener)

**İdiopatik**

- Kriptojenik bronşiolitis obliterans

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu; CMV: Sitomegalovirüs; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; RA: Romatoid artrit; RSV: Respiratuar sinsiyal virüs; SLE: Sistemik lupus eritematozus; VZV: Varisella zoster virüs.

Proliferatif bronşiolit, Masson cisicikleri adı verilen karakteristik intralüminal fibrotik tomurcukların, alveol kanallarından alveollere kadar uzandığı ayrı bir histopatolojik paterndir. Proliferatif bronşiolit, inflamatuvar hücrelerin daha distal akciğer parankimi içine yayılması ile, organize pnömoni olarak adlandırılır.

Benzer etiyolojik faktörlerin farklı yapıda bronşiolite yol açması gibi nedenlerle bronşiolit sınıflandırmasını tek başlık altında toplamak güçtür (14,15). Bronşiolitler patolojik, klinik ve radyolojik özelliklerindeki farklılıklara göre sınıflandırılabilir. Akut bronşiolit kısa sürede bronş hasarlanması yapan viral enfeksiyonlar ve toksik gaz inhalasyonları gibi nedenlerden kaynaklanırken kronik bronşiolitte hasar daha uzun sürelidir. Kronik bronşiolitin respiratuar bronşiolit, folliküler bronşiolit, diffüz panbronşiolit gibi spesifik formlarının yanı sıra; KOAH, bronşektazi, transplantasyon akciğeri (16), kronik aspirasyon (17), organik-inorganik tozların kronik inhalasyonu (18) gibi durumlarda görülen nonspesifik formları da vardır. Farklı bronşiolit tiplerinde farklı klinik tablo izlenebilir. Obstrüktif akciğer hastalığı bulguları saptanabilir.

### **Radyolojik Bulgular**

Bronşiolitlerin farklı tiplerine bağlı radyolojik özellikleri değişkendir. Radyolojik bulgular; hiperinflasyon, vasküler yapıların periferik atenuasyonu ve hava boşluğu konsolidasyonu şeklinde olabilir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin (YÇBT) bazı bronşiolit tiplerindeki histolojik paterni belirtebileceği gösterilmiştir (19,20). Bu nedenle YÇBT, klinik ve radyolojik olarak bronşiolit ile uyumlu olan olguların incelemelerinde seçilecek tanı yöntemidir. YÇBT’de sentrilobüler nodüller, dallanan çizgiler, azalmış atenuasyon alanları, hava boşluğu konsolidasyonu, buzlu cam alanları gibi pek çok patern görülebilir.

### **Bronşiolitlerin Klinikopatolojik Şekilleri**

#### ***Akut Bronşiolit***

Akut bronşiolit, histolojik olarak küçük bronşiolerin yoğun inflamasyonu ile ilişkili epitelyal nekroz ve yüzey değişimi ile karakterizedir. Enfeksiyonlar ve inhalasyon hasarına bağlı olarak gelişir.

#### ***Akut Enfeksiyöz Bronşiolit***

Genelde iki yaş altı çocuklarda, çoğunlukla da yaşamın ilk altı ayında görülen küçük hava yollarının inflamatuvar obstrüksiyonu ile seyreden bir hastalıktır. Erişkinlerde nadiren görülür.

Akut enfeksiyöz bronşiolit, respiratuar sinsityal virüs, kızamık, influenza, boğmaca, parainfluenza ve adenovirüs virüs, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar sonucu gelişir (21–23).

Klinik bulgular üst solunum yolu enfeksiyonu tablosuyla başlayıp öksürük, egzersizle artan nefes darlığı, ateş, takipne ve hışiltılı solunum ile seyreder (24). Mevsimsel



**Tablo 2:** Bronşiolitlerin Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Bronşiolit formu	Klinik özellikler	Radyolojik Özellikler	YBRT özellikleri
Akut bronşiolit	Enfeksiyon, toksik gaz ve duman inhalasyonu sonucu erken bir reaksiyon olarak gelişebilir	Retikülonodüler opasiteler	Sentrilobüler nodüller ve dallanan çizgiler, yamasal veya diffüz yayılım
Kronik bronşiolit	Havayollarında çeşitli inhalan maddelerin neden olduğu kronik irritasyonu takiben ortaya çıkar. Alerjik alveolitte ve bronşektazide de görülebilir	Retikülonodüler opasiteler	Sentrilobüler nodüller
Respiratuar bronşiolit	Sigara içenlerde en erken görülen lezyondur	Buzlu cam görüntüsü	Buzlu cam atenuasyonu ve ağırlıklı olarak üst loblarda yerleşim gösteren düzensiz sınırlı sentrilobüler opasiteler
Folliküler bronşiolit	En sık romatoid artrit ile birlikte. İmmün yetmezlik sendromlarında ve hipersensitivite reaksiyonlarında da görülebilir	Retikülonodüler opasiteler	Sentrilobüler nodüller ve dallanan çizgiler
Diffüz panbronşiolit	Patogenezi ve etiyolojisi bilinmeyen paranazal sinüzler ve respiratuar bronşiolerin kronik inflamasyonudur	Retikülonodüler opasiteler	Sentrilobüler nodüller ve dallanan çizgiler, bronşioektazi, diffüz dağılım
Obliteratif bronşiolit	Kemik iliği ve transplant alıcılarında ve bazı bağ dokusu hastalıklarında görülür	Hiperinflasyon ve periferik vasküler atenuasyon alanları	Düşük atenuasyon ve mozaik atenuasyon, ekspiratuvar YÇBT'de hava hapsi
Organize pnömoni	Etiyolojisi sıklıkla bilinmemektedir ancak bağ dokusu hastalığı, viral ve bakteriyel pnömoni, ilaçlar ve aspirasyon gibi pek çok durumda görülebilen proliferatif bronşiolit	Yama tarzında genellikle bilateral hava boşluğu konsolidasyonları	Periferik, düzensiz hava boşluğu konsolidasyonu veya buzlu cam opasiteleri, küçük nodüller opasiteler ve bronşial duvar kalınlaşması

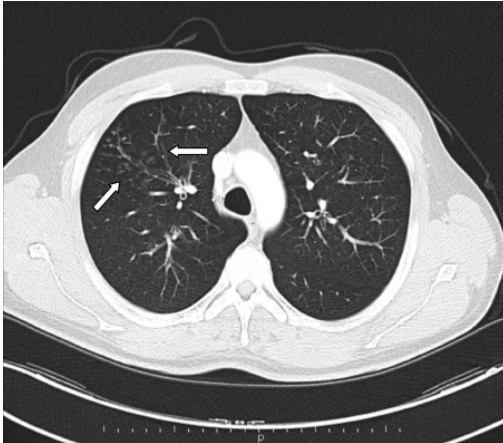
\*14 numaralı kaynaktan yararlanılmıştır.

özellik gösterir; sonbahar, kış ve ilkbahar aylarında daha sıktır (25). Annenin doğum öncesi ve/veya doğum sonrası sigara kullanması, prematüre doğum bronşiolit insidansını artırmaktadır (26). Enfeksiyon kontamine salgılarla doğrudan ya da temas yoluyla bulaşır. Küçük hava yolları epitelyumunda virüs invazyonu sonucu gelişen ödem, mukus sekresyonu artışı, hücresel hasar ve nekroz sonucu oluşan bronşiol obstrüksiyonu ile karakterizedir. Enfeksiyon kaynaklı bronşiolitlerde obliteratif bronşiolit tipi histopatoloji izlenir. Artan hava yolu direnci havalanma artışı ile sonuçlanır. Alveol ve alveol duvarı bu patolojik süreçten etkilenmez. Büyük çocuklar ve erişkinler solunum yollarının yapısal ve fonksiyonel farklılıkları nedeniyle bronşioler ödemi daha iyi tolere ederler. Bu nedenle yaş arttıkça bronşiolit daha az görülür ve daha hafif seyreder.

Solunum sistemi muayenesinde wheezing ve inspiratuar raller duyulabilir. Obstrüksiyon ve hava hapsine bağlı solunum seslerinde azalma, ekspiryumda uzama olabilir. Hastalık 1-2 hafta sürebilir. Bazı olgularda uzamış öksürük tablosu oluşabilir. Tanı, öykü, klinik ve fizik muayene ile konur. Çoğu olguda ileri incelemeye gerek olmayabilir ancak özellikle altta yatan hastalığı olanlarda ve ağır olgularda laboratuvar testleri ve radyolojik görüntülemeler yapılmalıdır.

Radyolojik bulgular nonspesifiktir. Bronş duvarının fibrozisi ve/veya inflamasyonu, dilate bronşların granülasyon dokusu ve mukus ile dolması, ufak sentrilobüler nodüller ve dallanan lineer dansiteler (budanmış ağaç görünümü) akut enfeksiyöz bronşiolitler için tipiktir (**Şekil 1**).

Hipoksemi, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, dehidratasyon, bakteriyel süperenfeksiyonlar ve apne nöbetleri bronşiolite bağlı gelişebilecek komplikasyonlardır. Kalp yetmezliği, bronkopulmoner displazi, prematüre doğum, immun yetmezlik,



**Şekil 1:** YÇBT kesitinde ufak sentrilobüler nodüller ve dallanan lineer dansiteler (budanmış ağaç görünümü) gösterilmiştir.

kistik fibrozis gibi altta yatan hastalığı olmayan bronşiolitlerde mortalite oranı düşüktür (27,28). Akut bronşiolitler çoğunukla sekelsiz iyileşir. Ortalama hasarlık süresi 7-10 gündür. Tedavinin temelini destek tedavisi oluşturur. Antibiyotik tedavisi sekonder enfeksiyon dışında önerilmez. Klinik bulgulara otitis media eşlik ediyor ise etiyojolojiye bakılmaksızın antibiyoterapi önerilmektedir (29). Viral enfeksiyonlarda antiviral ajanlar kullanılabilir. Etkinlikleri tartışmalı olsa da bronkodilatatörler genellikle solunum işini azaltarak hastaya fayda sağlamaktadır. Soy geçmişinde atopi hikayesi olanlarda ileri derecede bronkospazm olabilir. İnhaler ve sistemik steroidlerin bronşiolit tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Tedavide steroidlerin rutin kullanımının faydası gösterilememiştir (30). Reaktif havayolu hastalığı olduğu bilinen ve diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda ya da hastalığın şiddetinin ağır olduğu durumlarda prednizolon 1-2 mg/kg dozunda kısa süreli kullanılabilir (31). Astımın eşlik ettiği hastalarda ve astım benzeri özellik taşıyan bronşiolitlerde steroidler yarar sağlayabilir (32).

### ***Toksik Gaz, Duman ve Toza Bağlı Bronşiolitler***

Çeşitli organik ve inorganik ajanlar akciğerlerde akut inhalasyon hasarına neden olabilir. Bronşiolit böyle bir hasarın sonucu oluşabilir. Gaz ve dumanlara akut maruziyet şiddetli havayolu obstrüksiyonu ile birlikte olan bronşiolite yol açabilir.

Öksürük ve balgam gibi semptomlar maruziyetten dakikalar ve saatler içinde gelişebilir ve akciğer ödemi eşlik edebilir. Akut dönem sonrası 2-5 hafta içinde ateş, öksürük, nefes darlığı, terleme ve siyanoz ile gecikmiş ikinci faz gelişebilir (33). Patolojik bulgular obliteratif bronşiolite benzerdir (34).

### ***Kronik Bronşiolit***

Kronik bronşiolit ekstresek alerjik alveolitin önemli bir komponentidir. Kronik olarak tahıl tozuna maruz kalan işçilerde obstrüktif ventilatuar bozukluğun muhtemel nedenidir (35,36). Mikroorganizma içeren çeşitli organik maddelere maruziyet, organik toz toksik sendromuna neden olabilir (37). Bu durum, histolojik olarak respiratuar bronşiolin duvarlarında mononükleer inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Patogenez tam olarak bilinmemektedir ancak tozdaki yüksek doz endotoksinin neden olduğu düşünülmektedir.

### ***Respiratuar Bronşiolit***

Respiratuar bronşiolerde ve komşu alveollerde pigment yüklü makrofajların birikimi ve respiratuar bronşiol duvarlarının inflamatuar hücreler ve fibröz doku ile kalınlaş-

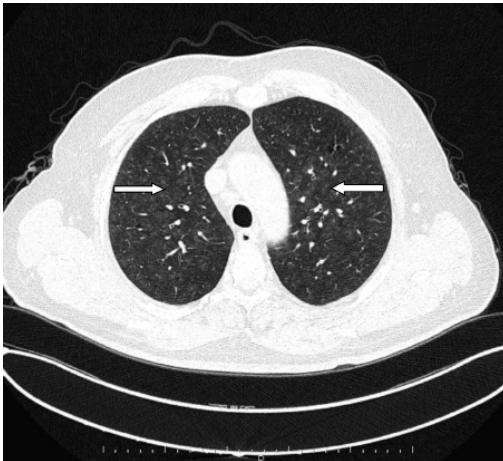
ması gibi histolojik değişiklikleri kapsamaktadır. Bu değişiklikler, sigara içimi ile ilişkili bulunmuştur ve sigara dumanının neden olduğu en erken patolojik reaksiyon olarak değerlendirilmiştir (38,39).

Respiratuar bronşiolit genellikle asemptomatiktir. En hafif şeklinde bile semptomlar sılıktır ve solunum fonksiyon testlerinde bozulma hafiftir. Klinik tanı güçtür, histolojik inceleme ile tesadüfen tanı konulabilir. Nadiren öksürük, nefes darlığı, raller ve solunum fonksiyon testinde kombine bir restriktif obstrüktif patern görülür.

Radyolojik bulgular düzensiz kenarlı sentrilobüler nodüller veya buzlu cam görünümleri şeklindedir (**Şekil 2**). Bu bulgular diffüz olabilir, ancak sıklıkla üst lobları tutar. Bu forma respiratuar bronşiolit eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı (RS-ILD) denmektedir. İnterstisyel akciğer hastalığına bağlı respiratuar bronşiolitin bulguları deskuamatif interstisyel pnömoniye benzer ve buzlu cam görünümleri vardır. Buzlu cam opasitelerine ince retiküler veya retikülonodüler interstisyel opasiteleri eşlik edebilir. Deskuamatif interstisyel pnömoniden farklı olarak akciğer volümleri genelde normaldir (40). Diffüz veya yamalı buzlu cam atenüasyon alanları ve/veya sıklıkla amfizem zemininde kenarları düzensiz sentrilobüler nodüller opasiteler YÇBT'de görülebilen bulgulardır. Sıklıkla sigara bırakılması ve steroid tedavisi ile bu bulgular düzelir.

### **Foliküler Bronşiolit**

Bronkus ilişkili lenfoid dokunun (BALT) lenfoid hiperplazisi ile karakterizedir (41). Çoğu folliküler bronşiolit olgusu romatolojik hastalıklar (özellikle romatoid artrit ve Sjögren sendromu), immün yetmezlikler (ör. HIV enfeksiyonu ve edinilmiş immünglobulin eksikliği), ya da hipersensivite pnömoniti ile ilişkilidir (42,43).



**Şekil 2:** YÇBT kesiti bilateral diffüz düzensiz kenarlı sentrilobüler nodülleri veya buzlu cam görünümlerini göstermektedir.

Hastalar sıklıkla progresif nefes darlığı ile başvururlar ve HRCT’de tipik olarak 1-12 mm çaplı sentrilobüler ve peribronşial nodüller mevcuttur (44,45). Budanmış ağaç görüntüsü olabilir. Buzlu cam dansiteleri, daha nadiren bronşial genişleme ve interlobüler septal kalınlaşma görülebilir. Ayrıca, küçük bronşiolerin lenfatik doku tarafından çek valf obstrüksiyonuna bağlı olduğu düşünülen ince duvarlı kistler (özellikle eşlik eden lenfositik intersitisyel pnömoni hastalarda) de radyolojik görüntülemelerde saptanabilir (46).

Foliküler bronşiolit tanısı bronşiol boyunca dağılmış reaktif germinal merkezli hiperplastik lenfoid folliküleri gösteren akciğer biyopsileri ile konur. Bazen, folliküler bronşiolit non-spesifik interstisyel pnömoni ve organize pnömoni gibi diğer interstisyel akciğer hastalıklarının bir parçası olabilir (47,48). Folliküler bronşiolitler eğer romatoid artrit ya da immünyetmezlik ilişkili ise genellikle altta yatan hastalığın bir parçası olarak tedavi edilir (49,50).

### ***Diffüz Panbronşiolit***

Diffüz panbronşiolit üst ve alt solunum sistemini kapsayan farklı bir klinikopatolojik sendromdur. Ağırlıklı olarak Japonya’da ve nadir olarak Güneydoğu Asya’da bildirilmiştir.

Histolojik olarak respiratuar bronşioler, alveol kanalları ve daha az olarak komşu alveollerin duvarlarında lenfositler, plazma hücreleri ve belirgin köpüksü makrofajların birikimi ile karakterizedir (51).

Hastalar ikinci-beşinci dekatlarında sinüzit, prodüktif öksürük, nefes darlığı ve vizing ile başvururlar.

Ailesel vakaların izlenmesi ve spesifik insan lökosit antijeninin (HLA) haplotiplerinin hastalık ile ilişkisine dayanarak genetik faktörlerin diffüz panbronşiolitin patogeneze katkıda bulunduğundan şüphelenilmektedir. Japonya’da bildirilen ailesel vakalara ek olarak, aynı zamanda hastalanan bireylerin birinci derece akrabalarında bronşiolitsiz kronik sinüzit tanımlanması da yaygındır (52,53). Japonya’daki HLA-B54 ve Kore’deki HLA-A11 gibi spesifik HLA haplotipleri, DPB’nin gelişimi ile ilişkilidir (54).

Radyolojik bulgular çapları 5 mm’den küçük diffüz nodüllerle hafif veya orta derecede hiperinflasyondur. YÇBT’de küçük sentrilobüler nodüller, dallanan lineer opasiteler, bronşiolerde genişleme, bronşektazi, mozaik perfüzyon alanları olabilir. Bu bulgular hastalığın evresi ile ilişkilidir (55). İlk bulgu sentrilobüler opasitelerdir, büyük kistler ve büller ileri evrede görülebilir. Solunum fonksiyon testlerinde hafif restriktif bozukluk olabilir. Tedavi edilmezse diffüz panbronşiolitlerde progresyon olur ve solunum yetmezliği görülebilir. Pseudomonas aeruginosa ile kolonizasyon

hastalığı komplike eder ve kötü prognoza neden olur. bir çalışmada *P.aeruginosa* ile enfekte olanların 10 yıllık survi oranı %12 iken enfekte olmayanlarda %73 olarak bildirilmiştir (56). Makrolid tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir ve inflamatuvar sitokin üretiminin inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (57).

### **Obliteratif Bronşiolit**

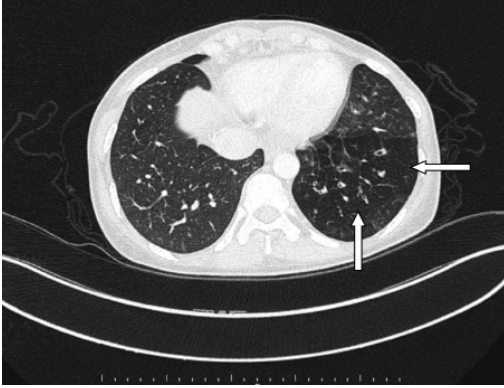
Bronşiolitis obliterans ya da konstriktif bronşiolit olarak da bilinen obliteratif bronşiolit lüminal stenoz ve oklüzyonlarla ilişkili submukozal ve peribronşiyal fibrozis ile birlikte olan bir bronşioler inflamasyondur. Submukozal ve peribronşioler inflamasyon ve fibrozisin sonucu oluşan membranöz ve respiratuvar bronşiolerin konsantrik lüminal daralması karakteristiktir.

Etiyolojik nedenler; idiopatik, post-enfeksiyöz (ör. adenovirüs, *Mycoplasma pneumonia*), zararlı duman inhalasyonu, nöroendokrin hiperplazi, doku ve organ transplantasyonları olarak sıralanabilir. Kemik iliği, akciğer ve kalp-akciğer transplantasyonunun önemli bir komplikasyonudur (58). Kemik iliği transplantasyonuna bağlı daha nadir gelişir. Allojenik transplantasyon alıcılarında obliteratif bronşiolit gelişme sıklığı %5 veya daha azdır, akciğer transplantasyonu olgularında bu oran %70'e ulaşmaktadır. Geç graft versus hastalığının major sebebidir (59).

Obliteratif bronşiolitli bazı hastaların periferik kan ve bronkoalveoler lavaj sıvılarının lenfosit analizlerinde klonal veya oligoklonal popülasyonu gösterilmiştir ve bunların bazı allojenlere yanıt olarak oluştuğu düşünülmüştür (60). Hem bronkoalveoler lavaj hem de bronşiol biyopsilerden elde edilen lenfositlerin donör antijen spesifik reaktivitesinin olduğu gösterilmiştir (61,62). Serum anti HLA antikorlarının varlığı obliteratif bronşiolit gelişim riskindeki artış ile ilişkilidir ve humoral immunitenin etkisini düşündürür (63).

Kesin patogenez bilinmemektedir. Havayolu hasarının immunolojik olarak geliştiği düşünülmektedir. Transforming growth faktör-beta gibi sitokinler aracılığıyla inflamatuvar yanıt stimülasyonu ile havayolu fibrozisi indükleniyor olabilir (64–67). Histolojik olarak musküler mukoza, membranöz epitelyum ve proksimal respiratuvar bronşiolerde eksantrik veya daha fazla oranda konsantrik olarak konnektif dokunun birikmesi ile karakterizedir (68). Fibroblastik doku ve peribronşyal interstisyel dokuda hafif mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanır. Havayolu epiteli normal olabilir ama genellikle düzleşmiştir veya skuamoz metaplazi gösterir.

Radyolojik bulgular normal olabilir, periferik vasküler dallanmalarda azalma, bronşyal dilatasyon, hava hapsi, retiküler ya da retikülonodüler işaretler görülebilir (69–72). Bronşyal dilatasyon, bronşyal duvar kalınlaşması ve buzlu cam opasiteleri görülebilecek YÇBT bulgularıdır (**Şekil 3**).



**Şekil 3:** YÇBT kesiti periferel vasküler dallanmalarda azalma, bronşial dilatasyon ve hava hapsi alanlarını göstermektedir.

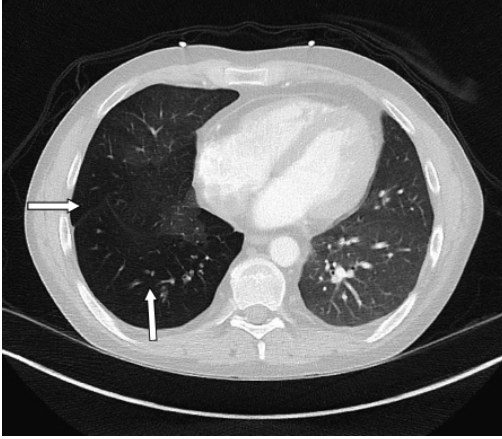
Hastaların çoğunda öksürük ve progresif nefes darlığı vardır. Solunum fonksiyon testlerinde progresif hava akımı obstrüksiyonu görülebilir. Semptomlar bronkodilatör tedaviye zayıf yanıt verir. Balgam yoktur ancak havayolları *Pseudomonas aeruginosa* gibi bir mikroorganizma ile kolonize ise trakeobronşit saptanabilir. Başlangıçta fizik muayene bulguları sılıktır. Hastalık ilerledikçe solunum sesleri azalır, ekspiryum uzar, siyanoz ve kor pulmonale bulguları gelişebilir (73). Klinik, radyolojik ve fonksiyonel bulgularla tanı konulur. Karakteristik fonksiyonel anormallik FEV1’de azalmaz. Bronkoskopi ve transbronşial biyopsinin sensitivitesi düşüktür. Genellikle klinik olarak karışabilecek anormallikleri dışlamak için kullanılır.

### Swyer-James Sendromu (Mac Leod Sendromu)

Radyolojik olarak tek taraflı hava hapsi, hiperlüsensi ve hiperinflasyon bulguları, küçük ya da normal boyutlarda akciğer, pulmoner damarların sayısında ve boyutlarında azalma ile karakterize nadir görülen bir sendromdur (74).

Etyolojisi radyasyon tedavisi, çoğunlukla viral etkenlere bağlı infeksiyonlar ve yabancı cisim aspirasyonu olabilir. Olguların %60’ının çocuklukta sık tekrarlayan enfeksiyon atakları geçirdiği belirtilmiştir. Olguların çoğu akut bronşiolit olarak başlar, havayolu lümeninin fibröz obliterasyonuna doğru ilerler, çevre parankim dokusu büyük oranda etkilenmemiştir. Genelde tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarını araştırmak için yapılan akciğer görüntülemeleri ile tanı konur.

Her iki akciğerde tutulan ve tutulmayan loblar arasında belirgin radyolüsans farkı görülür. Bu fark tutulan akciğerdeki havanın rölatif artışına değil azalan perfüzyona bağlı gelişir. Periferel pulmoner işaretler çok azalmıştır, aynı taraftaki hilus da çok küçülmüştür. En tipik radyolojik özellik ekspirasyon sırasında hava hapsinin varlığıdır. Karakteristik YÇBT bulguları tutulan akciğerde boyut, atenüasyon, vaskülarite azalması ve ekspirasyonda hava hapsidir (Şekil 4).

**Şekil 4:**

YÇBT kesitinde sağ alt lobun büyük çoğunluğunda hiperlüksensi ve küçülmüş pulmoner damarlar görülmektedir (Hartung MP, Swyer-James syndrome. radiopaedia.org'dan alınmıştır).

Klinik bulgular değişkendir. Bazı olgularda hiç semptom yoktur, bazılarında egzersiz dispnesi veya tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları öyküsü vardır (75). Fizik muayenede tutulan tarafta göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ile birlikte solunum seslerinde azalma ve dağınık raller olabilir.

### Organize Pnömoni

Organize pnömoni, distal hava yollarında fibroblastlar (Masson cisimcikleri), miyofibroblastlar, kollajen ve fibrin eksüdadan oluşan granülasyon dokusu tıkaçları ile karakterize bir durumdur. Lezyonlar genellikle alveollerde görülmesine rağmen bronşiolerin lümenlerinde de bulunabilir.

Etiyolojik faktör bilinmiyorsa kriptojenik organize pnömoni (KOP) olarak adlandırılır. Organize pnömoni, infeksiyöz hastalıklar, kollajen vasküler hastalıklar, radyasyon ve ilaç tedavisi gibi birçok faktörlere bağlı oluşabilmektedir. Genellikle 50-60 yaş aralığında görülür. Ateş, kuru öksürük, halsizlik, mide bulantısı ve kilo kaybı semptomları olabilir.

Radyolojik olarak bilgisayarlı tomografide yamalı alveoler opasiteler, bilateral yaygın infiltrasyonlar ve soliter lezyonlar görülebilir. Solunum fonksiyon testinde hafif veya orta derece restriksiyon vardır. İlaç tedavisi ile geçmeyen organize pnömoninin tanısında ve tedavisinde minimal invaziv cerrahi veya açık cerrahi operasyonlar düşünülmelidir.

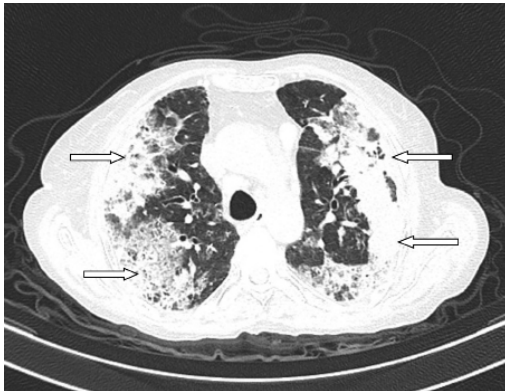
### Kriptojenik Organize Pnömoni

Kriptojenik organize pnömoninin, bilinmeyen bir hasar sonucu alveollerin içinde ya da daha az olarak distal bronşiolerde oluşan inflamasyona bağlı ortaya çıktığı



düşünülmektedir. Alveollerdeki etkilenmenin baskın bulgu olması nedeniyle 1983 yılında kriptojenik organize pnömoni (KOP) adı verilmiş fakat 1985’de terminal bronşiyollerdeki etkilenmenin de kapsanmasına yönelik olarak adı bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) olarak değiştirilmiştir (76). Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) işbirliğiyle yayınlanmış, idiopatik interstisyel pnömonilerin tanımlamalarını güncelleyen yazıda; ilgili tablo için yeniden KOP teriminin kullanılması önerilmektedir (77). KOP’ta alveoler duktuslar ve alveollerde fibroblastlar, kollajen ve fibrinli eksudanın oluşturduğu granülasyon dokusu tomurcuklarının görülmesi ile histopatolojik olarak tanı konmaktadır (78). Bronşiolerin her zaman inflamasyona katılmaması nedeniyle farklı bir tablo olan obliteratif bronşiolit ile karıştırılmasına yol açabilecek BOOP yerine organize pnömoni terimi kullanılmaktadır. Sekonder organize pnömonileri radyolojik ve histopatolojik olarak idiopatik olanlardan ayırt etmek olası olmadığından ayrıntılı anamnez, detaylı fizik muayene ile ayırıcı tanıya yönelik bakteriyolojik ve immunolojik tetkiklerin yapılması önerilmektedir. Patogenez halen net değildir. KOP histolojik paterni bağ dokusu hastalıkları, ilaçlar ve aspirasyon gibi pek çok etiyoloji ile birlikte görülebilir.

KOP tüm akciğerlerde sekonder lobüller içerisinde mikroskopik veya makroskopik olarak yama tarzında dağılım gösterir. Belirgin radyolojik bulgular; genellikle bilateral, multipl, simetrik, yama tarzında hava boşluğu opasiteleri, retiküler, nodüller veya retikülonodüler bilateral interstisyel opasiteler, fokal konsolidasyon ya da multipl büyük nodüller ve kitleler olabilir. Yamalı hava boşluğu konsolidasyonu en sık görülendir. Opasiteler genellikle periferiktir ve subplevral alandadır (**Şekil 5**). Bir alanda boyutu küçülebilir, daha önce tutulmayan bir alanda ortaya çıkabilir (79). Ancak bu konsolidasyon paterni kronik eozinofilik pnömonide, bronkioalveoler karzinomda, lenfomada, pulmoner alveoler proteinoziste ve alveoler hemorajide de görülebilir (80).



**Şekil 5:**

YÇBT kesitinde subplevral dağılımda interlobular septal kalınlaşmayla karışık konsolidasyon / buzlu cam alanları gösterilmiştir (Faizi FR. Cryptogenic organizing pneumonia. radiopaedia.org’dan alınmıştır).

Kadın ve erkeklerde görülme oranı benzerdir. Yaş aralığı 20 ile 80 arası olsa da genelde 50-60 yaşlarında görülür (81). Birkaç haftadır devam eden, genelde başlangıçta viral enfeksiyon benzeri bir tablonun eşlik ettiği, prodüktif öksürük, ateş yüksekliği, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı en sık rastlanan yakınmalardır. Olguların %75'inde solunum sistemi oskültasyonunda raller duyulabilir. KOP'lu hastalar sıklıkla hafif-orta derecede restriktif solunum fonksiyon bozukluğuna sahiptirler. Hava akımı kısıtlanması sigara içen kişilerde saptanabilir. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi hastaların çoğunda azalmıştır. İstirahatte ve/veya egzersiz sırasında hafif hipoksemi sık saptanan bir bulgudur. Olguların dörtte birinde ise solunum sistemi muayenesi normaldir.

Genellikle bakteriyel pnömoni tanısı ile antibiyotiklerle tedavi edilmeye çalışılır ancak yanıt vermediği gözlenir. Bu durum tanı gecikmesine yol açabilmektedir. Sık rastlanmayan bulguların varlığında, farklı ön tanımlarla girişimsel ileri tetkiklere başvurulabilir. Karakteristik tablo da olsa doku tanısına ulaşmak önemlidir. Erken akciğer biyopsisi ile tanı konularak yüksek doz kortikosteroid tedavisi başlanması hayat kurtarıcı olabilir (82). Çoğunlukla klinik ve radyolojik bulgular sistemik steroid tedavisinden sonra kaybolur (83). Fokal KOP'lu olgularda genellikle relaps ya da solunum nedeni ölüm görülmez (84).

## KAYNAKLAR

1. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: An analysis of the COPD Gene study. *Chest* 2011; 140: 626-33.
2. Burgel PR. Chronic cough and sputum production: A clinical COPD phenotype? *Eur Respir J* 2012; 40: 4-6.
3. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen city heart study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1530-35.
4. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: A follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130: 1129-37.
5. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64: 894-900.
6. Fishmann AP. *Fishmann's Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill; 1998. p. 645-83.
7. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645-8.
8. Özyardımcı N. *Nonspesifik Akciğer Hastalıkları*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi 1999. p. 360-375.
9. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 911-22.

10. Süerdem M. *Patoloji, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2000. p. 40-3.
11. Mirici A. *Küçük hava yolu hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. İstanbul: Turgut yayıncılık; 2000. p. 57-62.
12. Fraser R, Pare JA, Pare PD, Fraser RS, Genereux CP. *Diagnosis of Disease of the Chest*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 2088-2112.
13. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006*.
14. Yorgancıoğlu A. *Hava yolu hastalıkları*. In: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD, editors. *Synopsis of the diseases of chest*. 3rd ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2006. p. 687-701.
15. King TE. *Bronchiolitis*. In Fishman AP editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McFraw-Hill; 1998. p. 825-46.
16. Yousem SA. *Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in lung allograft recipients*. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 491-6.
17. Matsuse T, Oka T, Kida K, Fukuchi Y. *Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly*. *Chest* 1996; 110: 1289-93.
18. Wright JL, Churg A. *Morphology of small-airway lesions in patients with asbestos exposure*. *Hum Pathol* 1984; 15: 68-74.
19. Lynch DA. *Imaging of small airways diseases*. *Clin Chest Med* 1993; 14: 623-34.
20. Müller NL, Miller RR. *Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings*. *Radiology* 1995; 196: 3-12.
21. Heo JY, Lee JE, Kim HK, Choe KW. *Acute lower respiratory tract infections in soldiers, South Korea, April 2011-March 2012*. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 875-7.
22. Ebnöther M, Schoenenberger RA, Perruchoud AP, Solèr M, Gudat F, Dalquen P. *Severe bronchiolitis in acute Mycoplasma pneumoniae infection*. *Virchows Arch* 2001; 439: 818-22.
23. Cha SI, Shin KM, Kim M, et al. *Mycoplasma pneumoniae bronchiolitis in adults: Clinicoradiologic features and clinical course*. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 515-9.
24. King TE Jr. *Bronchiolitis*. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. *Interstitial Lung Disease*. 5th ed. Shelton, CT, USA: People's Medical Publishing House; 2011: p.1003.
25. Karna G, Tezcan S, Yılmaz G. *Turkish National Respiratory Syncytial Virus in Turkey*. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 303-8.
26. Aligne CA, Stoddard JJ. *Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 648-53.
27. Web MSC, Reynold RJ. *Management of acute bronchiolitis*. *Current Pediatrics* 1996; 6252-6.
28. Smyth RL, Openshaw PJM. *Bronchiolitis*. *Lancet* 2006; 368: 312-22.
29. Kesson AM. *Respiratory virus infections*. *Pediatr Respir Rev* 2007; 8: 240-8.
30. van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, Jansen NJ, van Gestel JP, Markhorst DG, et al. *A multicenter, randomised, controlled trial of dexamethazone for bronchiolitis*. *N Engl J Med* 2007; 357: 331-9.
31. Tristram DA, Welliver RC. *Bronchiolitis*. In: long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 213-8.
32. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. *Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial*. *J Pediatr* 1997; 130: 191-6.

33. Tse RL, Bockmann AA. Nitrogen dioxide toxicity. Report of four cases in fireman. *JAMA* 1970; 212: 1341-4.
34. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 240-62.
35. Selman-Lama M, Perez-Padilla R. Airflow obstruction and airway lesions in hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 699-714.
36. Moira CY, Enarson DA, Kennedy SM. The impact of grain dust on respiratory health. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 476-87.
37. Malmberg P, Rask-Andersen A, Höglund S, Kolmodin-Hedman B, Read Guernsey J. Incidence of organic dust toxic syndrome and allergic alveolitis in Swedish farmers. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 47-54.
38. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 221-65.
39. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Wiggs BJ, Kennedy S, Hogg JC. Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 474-7.
40. King TE Jr. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993; 14: 693-8.
41. Romero S, Barroso E, Gil J, Aranda I, Alonso S, Garcia-Pachon E. Follicular bronchiolitis: clinical and pathologic findings in six patients. *Lung* 2003; 181: 309-19.
42. Exley CM, Suvarna SK, Matthews S. Follicular bronchiolitis as a presentation of HIV. *Clin Radiol* 2006; 61: 710-3.
43. Camarasa Escrig A, Amat Humaran B, Sapia S, León Ramírez JM. Follicular bronchiolitis associated with common variable immunodeficiency. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 166-8.
44. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, Nicholson AG, Flint JD, Müller NL. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings. *Radiology* 1999; 212: 637-42.
45. Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 145-151.
46. Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, Brown KK, Newell JD. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 354-63.
47. Couture C, Colby TV. Histopathology of bronchiolar disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 489-98.
48. Aerni MR, Vassallo R, Myers JL, Lindell RM, Ryu JH. Follicular bronchiolitis in surgical lung biopsies: clinical implications in 12 patients. *Respir Med* 2008; 102: 307-12.
49. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1277-92.
50. Marquette D, Diot E, de Muret a, et al. Chronic bronchiolitis in ankylosing spondylitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 231-6.
51. Radhawa P, Hoagland MH, Yousem SA. Diffuse panbronchiolitis in North America. Report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 43-7.
52. Danbara T, Matsuoka R, Nukiwa T, Natori H, Arai T, Kira S. Familial occurrence of diffuse panbronchiolitis accompanied by elevation of cold agglutinin titer in a father and his two daughters. *Jpn J Thorac Dis* 1982; 20: 59.
53. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, Suzaki H, Takaku F. Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1459-62.
54. Park MH, Kim YW, Yoon HI, Yoo CG, Han SK, Shim YS, et al. Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 526-9.

55. Akira M, Kitatani F, Lee YS, Kita N, Yamamoto S, Higashihara T, et al. Diffuse panbronchiolitis. Evaluation with high resolution Ct. *Radiology* 1988; 168: 433-8.
56. Hobbily N. Diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. East meets West. *Thorax* 1994; 49: 531-2.
57. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis. Role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med* 2002; 1: 119-31.
58. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, Yun KL, Nitschke M, Berry GJ, et al. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1467-73.
59. Boehler A, Kesten S, Weder W, Speich R. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation. A review. *Chest* 1998; 114: 1411-26.
60. Duncan SR, Leonard C, Theodore J, Lega M, Girgis RE, Rosen GD, et al. Oligoclonal CD4 (+) T cell expansions in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1439-44.
61. Reinsmoen NL, Bolman RM, Savik K, Butters K, Hertz M. Differentiation of class I and class II directed donor specific alloreactivity in bronchoalveolar lavage lymphocytes from lung transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 181-9.
62. Schulman LL, Ho EK, Reed EF, McGregor C, Smith CR, Rose EA, et al. Immunologic monitoring in lung allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 252-7.
63. Palmer SM, Davis RD, Hadjiiladis D, Hertz MI, Howell DN, Ward FE, et al. Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2002; 74: 799-804.
64. El-Gamel A, Sim E, Hasleton P, Hutchinson J, Yonan N, Egan J, et al. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and obliterative bronchiolitis following pulmonary transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 828-37.
65. Liu M, Suga M, Maclean AA, St George JA, Souza DW, Keshavjee S. Soluble transforming growth factor-beta type III receptor gene transfection inhibits fibrous airway obliteration in a rat model of bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 419-23.
66. Charpin JM, Stern M, Grenet D, Israel-Biet D. Insulin like growth factor-1 in lung transplants with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1991-8.
67. Elssner A, Jaumann F, Dobmann S, Behr J, Schwaiblmair M, Reichenspurner H, et al. Elevated levels of interleukin-8 and transforming growth factor-beta in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchiolitis obliterans syndrome: Proinflammatory role of bronchial epithelial cells. *Munich Lung Transplant Group. Transplantation* 2000; 70: 362-7.
68. Tazelaar HD, Yousem SA. The pathology of combined heart-lung transplantation: An autopsy study. *Hum Pathol* 1988; 19: 1403-16.
69. Skeens JL, Fuhrman CR, Yousem SA. Bronchiolitis obliterans in heart-lung transplantation patients: Radiologic findings in 11 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 253-6.
70. Morrish WF, Herman Weisbrod GL, Chamberlain DW. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: Findings at chest radiography and high-resolution CT: The Toronto Lung Transplant Group. *Radiology* 1991; 179: 487-90.
71. Lentz D, Bergin CJ, Berry GJ, Stoehr C, Theodore J. Diagnosis of bronchiolitis obliterans in heart-lung transplantation patients. Importance of bronchial dilatation on CT. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 463-7.
72. Leung AN, Fisher K, Valentine V, Girgis RE, Berry GJ, Robbins RC, et al. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: Detection using expiratory HRCT. *Chest* 1998; 113: 365-70.

73. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, Conte JV, Nair RV, Valentine V, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1845-53.
74. Çitak F, Çitak E, Demirel K and Karabacak N. Bilateral Swyer-James (MacLeod's) syndrome. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 433-5.
75. Bernardi F, Cazzato S, Poletti V, Tassinari D, Burnaccini M, Zompatori M, et al. Swyer-James syndrome: bronchoalveolar lavage findings in two patients. *Eur Respir J* 1995; 8: 654-7.
76. MARGOLIN HN, ROSENBERG LS, FELSON B, BAUM G. Idiopathic unilateral hyperlucent lung. A roentgenologic syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1959; 82: 63-75.
77. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 165: 277-304.
78. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
79. Wells AU. Cryptogenic organizing pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Med* 2001; 22: 449-60.
80. Spiteri MA, Klenerman P, Sheppard MN, Padley S, Clark TJ, Newman-Taylor A. et al. Seasonal cryptogenic organising pneumonia with biochemical cholestasis. A new clinical entity. *Lancet* 1992; 340: 281-4.
81. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 1993; 14: 677-92.
82. Cordier JF. Update on cryptogenic organising pneumonia (Idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia). *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 588-591.
83. Husain SJ, Irfan M, Zubairi AS, Salahuddin N. Rapidly-progressive bronchiolitis obliterans organising pneumonia. *Singapore Med J* 2004; 45: 283-5.
84. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102: 8-13.

# Büllöz Akciğer Hastalıkları

Evrin Eylem Akpınar

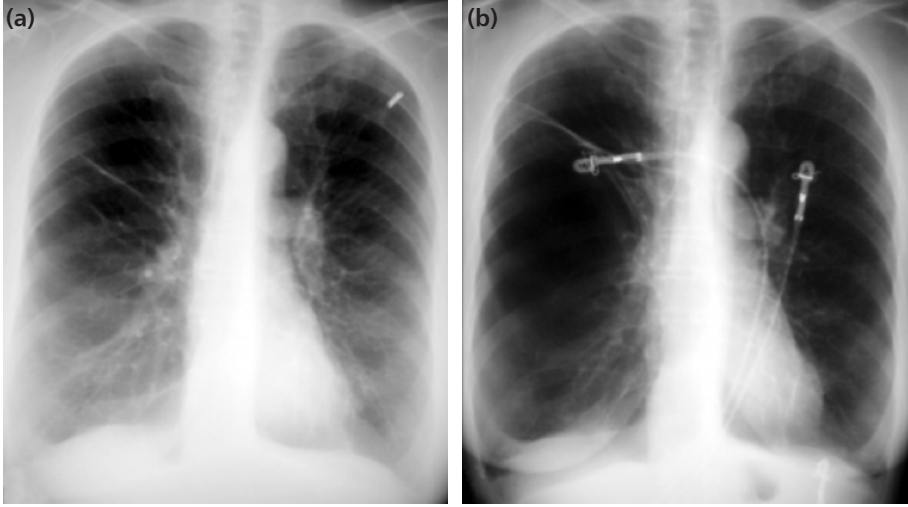
Bül akciğer parankiminin içinde, terminal bronşiolerin distalinde akciğer parankim destrüksüyonu, genişlemesi ve hava boşluklarının birleşmesiyle oluşan, 1cm den daha geniş çapta hava içeren boşluktur. Bülde hava akciğer içindeki konnektif doku septaları tarafından hapsedilmiştir ve visseral plevranın internal elastik tabakasının derininde yer alır. Bül duvarlarını zayıflamış ve basıya uğramış akciğer parankimi oluşturur. Bleb ise plevra içinde hava toplanmasıdır. Bleb oluşurken hava akciğer içindeki konnektif doku septaları tarafından hapsedilmez, visseral plevranın internal ve eksternal tabakaları arasında ilerler.

Bül çeşitli klinik durumlarda oluşabilir: 1. Amfizemle birlikte (büllöz amfizem) 2. Pulmoner fibrozisle birlikte; sarkoidozun geç evrelerinde veya komplike pnömokonyozda olduğu gibi 3. Kaybolan akciğer; Parankimin multipl büllerle kaplanması 4. Başka bir akciğer hastalığı olmaksızın, amfizemle birlikte olan büllerden farklı bir mekanizmaya sekonder gelişen büllöz akciğer hastalığı (1).

## Büllöz Amfizem

Büllöz amfizem en sık paraseptal amfizemi olan olgularda plevra veya konnektif septaya komşu alveollerin destrüksüyonu sonucu gelişir, sigara içenlerde komşu parankimde sentrilobüler amfizem eşlik eder (**Şekil 1**).

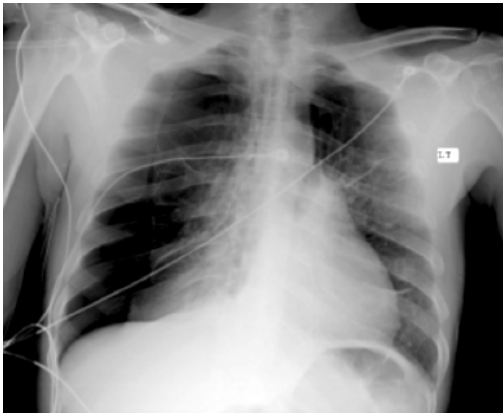
Marihuana inhalasyonuna sekonder büllöz akciğer hastalığı olgu serilerinde bildirilmiştir (3,4). Retrospektif bir çalışmada akciğerde bül insidansının sigara içenlerde marihuana kullananlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir (%78 vs %62). Ancak



**Şekil 1:** Postero-anterior akciğer grafisinde her iki üst zonda sigara içimine bağlı gelişen amfizeme bağlı saydamlık artışı (a), 3 yıl sonra amfizem ilerlemiş, sağda bül gelişimine bağlı minör fissür aşağı itilmiş (b) (2).

35 yaş altındaki olgularda bül insidansının marihuana kullananlarda anlamlı derecede daha sık olduğu izlenmiştir ( $p < 0.05$ ) (5). Marihuana kullanan hastalarda büllerin sigara içicileriyle benzer şekilde üst ve orta akciğer alanlarında yer aldığı görülmüştür. Bir olguda akciğer grafisinde pnömomediastinum izlenmiştir (6).

Marihuana kullanımına sekonder pnömotoraks gelişen olgular da bildirilmiştir. Marihuana kullanımı sırasında derin inspirasyondan sonra nefes tutarken öksürme intraalveoler basıncı artırarak pnömotoraksa yol açabilir (Şekil 2) (7,8).



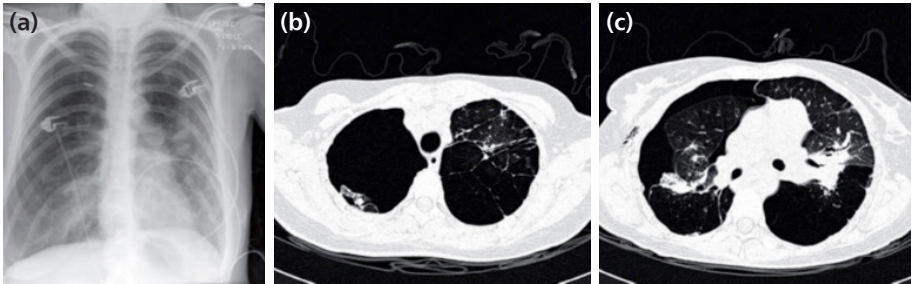
**Şekil 2:** Marihuana kullanımına bağlı sağda spontan pnömotoraks (8).



Kokain kullananlarda da büllöz akciğer hastalığı gelişebilmektedir. Kokaine bağlı akciğer hastalığı gelişen 22 olgunun Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) incelemesinde, 2 olguda büllöz amfizem izlenmiştir (9). Kokaine bağlı gelişen bül formasyonu her iki akciğerde üst loblarda, periferik yerleşimlidir (10). Ehlers-Danlos sendromu, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi bazı kalıtsal hastalıkların da büllöz amfizeme yol açtığı bildirilmiştir (1).

### Pulmoner Fibrozisle Birlikte Büllöz Akciğer Hastalığı

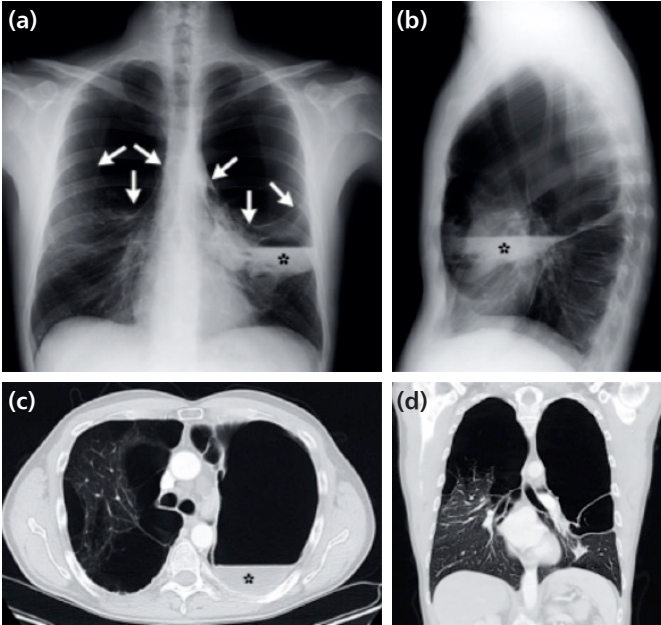
Pulmoner fibrozise eşlik eden büllöz akciğer hastalığı sarkoidoz, pnömokonyoz gibi parankimde fibrozisle seyreden interstisyel akciğer hastalıklarında görülebilir. Sarkoidoz intratorasik lenfnodları, akciğer parankimi ve havayollarını etkileyen bir hastalıktır. Akciğer tutulumu atipik olabilir. Atipik akciğer tutulum formlarından birisi büllöz hastalıktır. Nadiren sarkoidozda bilateral simetrik apikal büllöz hastalık görülebilir (11). Büllöz sarkoidozlu hastalardan oluşan bir seride yaş aralığı 21-67, ortalama yaş 37 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde daha sıktır (2:1). Hastaların çoğunda bül formasyonu semptomların başlangıcından 3-4 yıl sonra gelişmiştir. Sigara öyküsü sorgulandığında 18 olgunun 3'ünün hiç sigara içmemiş olduğu öğrenilmiş. Olguların çoğunda (11/18) spirometri obstrüktif paterndeymiş ve karbon monoksit diffüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma izlenmiş. Takip süreleri değişken olmakla birlikte sistemik steroid verilen 10 olgunun 5'inde semptomlarda azalma izlenmiş, 3 olguda tedavi yanıtı geçici olmuş. Beş olguya büllektomi yapılmış. Olguların 5'i ise solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiş. Sarkoidozlu hastalarda bül gelişiminde 3 mekanizma ileri sürülmüş: 1) Endobronşial tutulumun yol açtığı hava hapsi, alveol distansiyonu ve rüptürü 2) Etkilenmiş akciğer dokusunun çevre parankimi retraksiyonu 3) İnflamatuar alveolitinin yol açtığı doku hasarı (**Şekil 3**) (12).



**Şekil 3:** (a-c) Sarkoidozlu bir hastada akciğer grafisinde üst zonlarda saydamlık artışı, orta-alt zonlarda infiltrasyon, YRBT'de üst zonlarda büller izlenmekte (12).

## Kaybolan Akciğer Sendromu

İlk kez 1937 yılında Burke tanımlanmış olan kaybolan akciğer sendromunun radyolojik görüntüsü 50 yıl sonra Roberts ve ark. tarafından bir veya iki üst lobda bir hemitoraksın en az 1/3'ünü kaplayacak şekilde dev büllelerin bulunması olarak tanımlanmıştır (13,14). Büllöz akciğer hastalığı büllöz amfizemden farklıdır. Büllöz amfizem sentrilobüler amfizeme bağlı akciğer parankim hasarı olan hastalarda gelişirken, büllöz akciğer hastalığında bül dışındaki akciğer parankimi normaldir. Büller hemitoraksın 1/3'ünden fazlasını kaplıyorsa çevre parankime bası yapar ve dev büllöz akciğer hastalığı olarak adlandırılır. Hasta asemptomatik olsa bile videotorakoskop veya konvansiyonel torakotomi ile büllektomi önerilir. Nefes darlığı veya göğüs ağrısı gibi semptomları olan ve büllöz hastalığa bağlı enfeksiyon veya pnömotoraks gibi komplikasyonların varlığında da büllektomi önerilir. Preoperatif değerlendirmede YRBT akciğer parankiminde sentrilobüler amfizemi tanımlamada ve bronşektazi, enfekte kist, plevral hastalık, pulmoner hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıkları



**Şekil 4:** 30 paket-yıl sigara öyküsü olan 41 yaşında erkek hastada akciğer grafisinde (A,B) her iki üst orta zonda saydamlık artışı, sol orta zonda enfekte büle ait hava-sıvı seviyesi ve YRBT'de (C,D) her iki üst lobda dev bülleler, sol üst lobda bül içinde sıvı izlenmekte (16) (Ladizinski).

ayırmada yararlıdır. Solunum fonksiyon testleri de büllöz amfizem ve büllöz akciğer hastalığı ayırımında önem taşır (**Şekil 4**) (15).

## Başka Bir Akciğer Hastalığı Olmaksızın, Amfizemle Birlikte Olan Büllerden Farklı Bir Mekanizmaya Sekonder Gelişen Büllöz Akciğer Hastalığı

Bu duruma bir örnek nörofibromatozisli hastalarda akciğer parankiminde bül formasyonu izlenmesidir. Bu büllerin rüptürü pnömotoraksa neden olabilir (17).

**Tablo 1**'de büllerin klasifikasyonu zilenmektedir.

### Tanı

Asemptomatik bireylerde büller rutin akciğer grafisi çekilmesi ile farkedilebilir. Küçük büller semptoma yol açmaz ancak pnömotoraks geliştiğinde dispne veya göğüs ağrısı olur, akciğer grafisinde görünmezken BT ile kolayca izlenebilirler. Büllöz ak-

**Tablo 1:** Büllerin klasifikasyonu (1)

<b>Primer</b> Kaybolan akciğer sendromu Tek dev bül Büllöz akciğer hastalığı
<b>Sekonder</b> Amfizem Paraseptal Panasiner Sentriasiner
<b>Pulmoner fibrozis</b> Sarkoidoz İdyopatik pulmoner fibrozis Progresif masif fibrozis Konglomere silikozis Diğer fibrotik akciğer hastalıkları
<b>Ailesel hastalıklar</b> Alfa-1 antitripsin eksikliği Ehlers-Danlos sendromu Marfan sendromu Fabri hastalığı

ciğer hastalığı olan olgularda spontan pnömotoraks veya hava hapsi nedeniyle bül çapının ani artışı ciddi nefes darlığına yol açabilir.

Akciğer grafisinde bül, duvarları "saçteli gölgeleri" olarak adlandırılan çizgisel dansite artışlarıyla sınırlı saydamlık artışı olarak izlenir. Enfeksiyon geliştiğinde akciğer grafisinde hava-sıvı seviyesi görülür (16,18).

Akciğer grafisinde büyük bül ve pnömotoraks ayrımı dikkat gerektirir. Büyük bir büle eşlik eden plevral çizgi göğüs duvarına göre konkav izlenirken, pnömotoraksa eşlik eden plevral çizgi konveks izlenir (19). Ekspiryum sırasında hava hapsi nedeniyle bül genişlerken çevre parankim hacmi küçüleceği için tanıda ekspiryum grafisi yardımcı olabilir (**Şekil 5**).

Bilgisayarlı tomografi büllerin sayısını, çapını, anatomik lokalizasyonunu, çevre parankimle ilişkisini daha ayrıntılı gösterir. YRBT ile büle komşu parankimde sentrilobüler amfizem olup olmadığı da görülebilir. Büller genellikle üst loblarda subplevral yerleşimlidir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde ise bazallerde yer alır. Büllektomi planlanan hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi preoperatif değerlendirmede yararlıdır.

Laboratuvar testlerinden hemoglobin ve hematokrit ölçümü anemi veya kronik hipoksemiye bağlı polisitemiyi gösterir. Alfa-1 antitripsin düzeyi, alfa-1 antitripsin eksikliğini gösterir. Özellikle büllerin alt lobda yerleştiği hastalarda istenmelidir. Solunum yetmezliği bulguları olan olgularda arter kan gazı bakılmalıdır.

Solunum fonksiyon testleri komşu parankimin normal olduğu lokalize büllerle, obstrüktif hava yolu hastalığının eşlik ettiği büllöz amfizemi ayırmada yardımcıdır.



**Şekil 5:**

Akciğer grafisinde sağda geniş büle ait saydamlık artışı, büle eşlik eden plevral çizgi konkav izlenmekte (15).

**Tablo 2:** Büllöz hastalık ve obstrüktif havayolu hastalığına eşlik eden büllerin varlığında solunum fonksiyon testleri (1)

Test	Büllöz hastalık	Obstrüktif havayolu hastalığı ve büller
TLC	N	N ↑
RV	N	↑
FRC, L	N	↑
FRC, <sup>a</sup> L	↑	↑
RV/TLC %	N	↑
FEV <sub>1</sub> , L	N ↓	↓
FVC, L	N ↓	↓
MVV, L/min	N	↓
DLCO/VA	N	↓

<sup>a</sup>Vücut pletismografi ile ölçülen FRC.

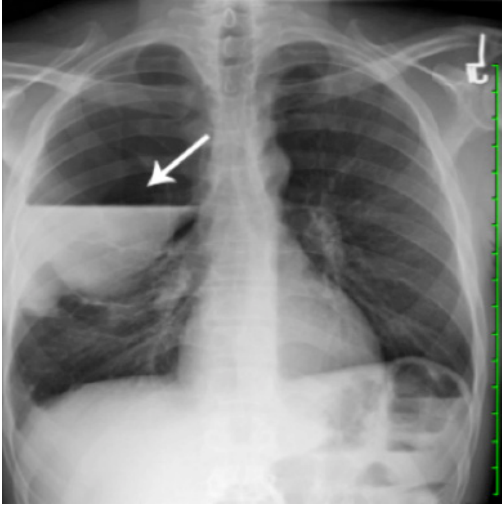
Obstrüktif hastalığın eşlik ettiği olgular cerrahi için uygun adaylar olmadığı için bu ayırım önemlidir. **Tablo 2'**de büllöz hastalık ve obstrüktif havayolu hastalığına eşlik eden büllerin varlığında solunum fonksiyon testleri gösterilmiştir (1).

### Komplikasyonlar

Büllöz akciğer hastalığının major komplikasyonları bül içinde sıvı toplanması, spontan pnömotoraks, bronkojenik kanser, göğüs ağrısı ve hemoptizdir.

### Bül İçinde Sıvı Toplanması

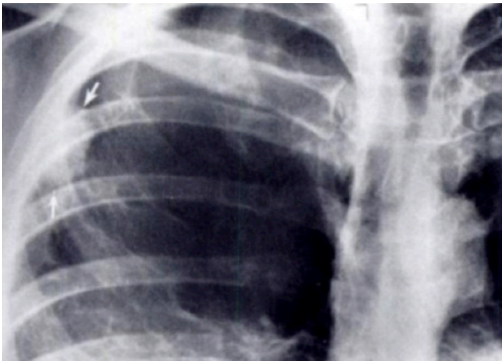
Bül içinde toplanan sıvı benign, steril bir sıvı olabileceği gibi süperenfeksiyona bağlı enfekte bir sıvı veya maligniteye bağlı olabilir. Akciğer grafisinde hava-sıvı seviyesi görüldüğünde sıvının bül içinde olup olmadığını doğrulamak için BT çekirilmelidir. BT maligniteyi düşündürecek bulguları göstermesi açısından da yararlıdır. Bül enfekte olduğunda ateş, öksürük, balgam, dispne ve göğüs ağrısı eşlik edebilir. Laboratuvar bulgusu olarak lökositöz, balgam kültür pozitifliği izlenir. Enfekte bül varlığını destekleyen klinik ve laboratuvar bulguları varlığında ampirik antibiyotik başlanmalı, kültür sonuçları takip edilmelidir. Tedavi yanıtı klinik bulgular ve akciğer grafisi ile takip edilmelidir (**Şekil 6**) (1,18).



**Şekil 6:** Sağ üst lobda geniş büllöz içinde enfekte sıvı birikmesine bağlı hava-svı seviyesi (18).

### Akciğer Kanseri

Büllöz akciğer hastalığı olan bireylerde özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri gelişebileceği bildirilmiştir (20). Büllöz akciğer hastalığı olan bireylerde gelişen akciğer kanseri hücre tipi çoğunlukla küçük hücre dışı akciğer kanseridir. Akciğer kanseri genel popülasyona göre daha erken yaşlarda görülebildiği için bu hastalar okült akciğer kanseri tanısı açısından hedef grupta yer alır (21). Büllöz amfizemi olan hastalarda akciğer kanseri frekansı %2-6 dır (22). Bir çalışmada 40 yaş altı büllöz akciğer hastalığı olan 17 olgunun 3'ünde akciğer kanseri tesbit edilmiş. Bu olguların ailelerinde akciğer hastalığı veya herhangi bir sistemik hastalıkları olmadığı, büllerin üst lob predominansı gösterdiği, malignitenin her 3 hasta da sağ üst lobda ve büll komşuluğunda yer aldığı ve hücre tiplerinin küçük hücre dışı akciğer kanseri olduğu bildirilmiştir (**Şekil 7**) (23).



**Şekil 7:** Sağ üst lobda büllöz hastalığa eşlik eden periferik yerleşimli kitle (23).

Büllöz hastalıklarda potansiyel karsinojenik mekanizmalar henüz netleşmemiştir. Karsinojenler antielastaz enzimleri inhibe ederek interalveoler septal destrüksiyona ve sonuç olarak bül oluşumuna neden oluyor olabilir. Bir başka görüşe göre büllöz hastalığa yol açan yapısal veya konjenital faktörler aynı zamanda akciğer kanseri gelişimine katkıda bulunuyor olabilir. Her iki hastalığın birlikte olduğu hastaların sigara ile indüklenen kronik inflamasyona genetik yatkınlıkları olabileceği de öne sürülmüştür. Büllün iç sınırı metaplastik değişikliklere daha duyarlıdır ve büllün ventilasyonu bozulmuş olduğundan içinde karsinojenlerin depolanması kolaylaşır (24).

<b>Tablo 3:</b> Klasik büllektomi endikasyon ve kontraendikasyonları (1)		
<b>Parametreler</b>	<b>Endikasyonlar</b>	<b>Kontraendikasyonlar</b>
Klinik	Genç yaş (<50 y) Maksimum medikal tedaviye rağmen hızlı progresif dispne Ex-smoker	Yaş >50 y Kororbid hastalık Kalp hastalığı Pulmoner hipertansiyon >%10 kilokaybı Sık solunum yolu enfeksiyonu-Kronik bronşit Aktif sigara içicisi
Fizyolojik	FVC normal veya hafif azalmış FEV <sub>1</sub> >%40 beklenenin Hafif reverzibilite Hapsolmuş hava miktarı fazla DLCO normal veya normale yakın PaO <sub>2</sub> ve PCO <sub>2</sub> normal	FEV <sub>1</sub> <%35 beklenenin Hapsolmuş hava az DLCO azalmış
Görüntüleme	<b>Akciğer grafisi</b> - Büller >1/3 hemitoraks <b>BT</b> - Vasküler kümelenmeyle birlikte geniş lokalize büller, basıya uğramış çevre parankim normal <b>V/Q sintigrafisi</b> - Çevre akciğer uptake ve washoutun normal olduğu iyi lokalize, uyumlu defektler	<b>Akciğer grafisi</b> - İyi tanımlanamayan büller <b>BT</b> - Çok sayıda iyi tanımlanamayan bül <b>V/Q sintigrafisi</b> - Hedef bölgelerin kaybı, çevre akciğerde washout kaybı

## Pnömotoraks

Spontan pnömotoraks büllöz akciğer hastalıklarının bir komplikasyonu olarak gelişebilir. Pnömotoraks aktif sigara içicilerde daha sık görülür. Bu olgularda ani gelişen nefes darlığı ve/veya plöretik göğüs ağrısı pnömotoraks için uyarıcı olmalıdır. Pnömotoraksın çapı ve solunumun etkilenme derecesine göre tüp torakostomi gerekebilir. Rüptüre olan büllerde uzamış hava kaçağı, plevral, parankimal enfeksiyon görülebilir. Büllere bağlı sekonder spontan pnömotoraks gelişen olgular videoyardımlı toraks cerrahisi yardımıyla yapılacak plöredez açısından değerlendirilmelidir. Büllü çevreleyen parankimde amfizemin minimal izlendiği olgularda plöredez esnasında büllektomi yapılabilir (1).

## Tedavi

Asemptomatik olgular yıllık akciğer grafisi ile takip edilmeli, sigarayı bırakması önerilmeli, semptomlar hakkında bilgilendirilmeli, semptom geliştiğinde doktora başvurulması önerilmelidir. Büllerin rüptürüne yol açabilecek temas gerektiren sporlar, scuba dalışı gibi aktiviteler kısıtlanmalıdır. Eşlik eden KOAH veya astım varsa tedavisi yapılmalıdır. Alfa-1 antitripsin eksikliği olan hastalarda replasman yapılmalıdır (1). Endobronşial valve ile bül tedavisi yapılan olgular bildirilmiştir (25).

Büllektomi için en sık endikasyon hemitoraksın %30 veya daha fazlasını kaplayan büllere bağlı veya sekonder pnömotoraksa bağlı ağır dispnedir. Büllektomi için uygun hasta seçimi önemlidir. Büllerin hemitoraksın %50'sinden fazlasını kapladığı ve normal komşu parankime bası olan olgular büllektomiden en fazla yarar gören hastalardır. **Tablo 3'**de büllektomi endikasyon ve kontraendikasyonları özetlenmiştir. Açık torakotomi ile yapılan büllektomi için perioperatif mortalite %0-7 arasında değişmektedir, diffüz amfizemi olan olgularda mortalite daha yüksektir. Ölüm nedenleri içinde pnömoni, solunum yetmezliği, pulmoner emboli ve kardiovasküler komplikasyonlar yer almaktadır. Büllerin periferik yerleşimli olduğu uygun olgularda video yardımlı toraks cerrahisi mortalite ve morbiditeyi azaltır (1).

## KAYNAKLAR

1. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. In *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, In: Martinez FJ, editor. *Bullous Disease of the Lung*. 5th ed. McGraw Hill Medical Books; 2015.p.787-99.
2. Panchal NJ, Stark P. *Contemporary Diagnostic Radiology*. Campbell RE, editor. *Bullous Lung Disease: A Review*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1-6.
3. Hii SW, Tam JD, Thompson BR, Naughton MT. *Bullous lung disease due to marijuana*. *Respirology* 2008; 13: 122-7.



4. Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax* 2000; 55: 340-2.
5. Fiorelli A, Accardo M, Vicidomini G, Messina G, Laperuta P, Santini M. Does cannabis smoking predispose to lung bulla formation? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014; 22: 65-71.
6. Hazouard E, Koninck JC, Attucci S, Fauchier-Rolland F, Brunereau L, Diot P. Pneumomachis and pneumomediastinum caused by repeated Muller's maneuvers: complications of marijuana smoking. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 694-7.
7. Mishra R, Patel R, Khaja M. Cannabis-induced bullous lung disease leading to pneumothorax. Case report and literature review. *Medicine* 2017; 96: 19(e6917).
8. Golwala H. Marijuana abuse and bullous emphysema. *Lung India* 2012; 29: 56-8.
9. Almeida RR, Zanetti G, Souza AS Jr, Souza LS, Silva JL, Escuissato DL, et al. Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings. *J Bras Pneumol* 2015; 41: 323-30.
10. Restrepo CS, Carrillo JA, Martínez S, Ojeda P, Rivera AL, Hatta A. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations. *Radiographics* 2007; 27: 941-56.
11. Jungraithmayr W, Leggeri E, Weder W, Vrugt B. Sarcoidosis as a rare cause for symmetrical giant bullous disease. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 88.
12. Jeebun V, Forrest IA. Sarcoidosis: an under-recognised cause of bullous lung disease? *European Respiratory Journal* 2009: 999-1001.
13. Burke R. Vanishing lungs: a case report of bullous emphysema. *Radiology* 1937; 28: 367-71.
14. Roberts L, Putman CE, Chen JTT, Goodman LR, Ravin CE. Vanishing lung syndrome: upper lobe bullous pneumopathy. *Rev Interam Radiol* 1987; 12: 249-55.
15. Agarwal R, Aggarwal AN. Bullous lung disease or Bullous Emphysema. *Respiratory Care* 2006; 5: 532-4.
16. Ladizinski B, Sankey C. Vanishing Lung Syndrome. *New Engl J Med* 2014; 320: 9.
17. Nardecchia E, Perfetti L, Castiglioni M, Di Natale D, Imperatori A, Rotolo N. Bullous lung disease and neurofibromatosis type-1. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012; 77: 105-7.
18. Goldberg C, Carey KE. Bullous lung disease. *West J Emerg Med* 2013; 14: 450-1.
19. Martinez F. Evaluation and medical management of giant bullae in COPD. In: Rose B, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
20. Ogawa D, Shiota Y, Marukawa M, Hiyama J, Mashiba H, Yunoki K, et al. Lung cancer associated with pulmonary bulla. case re-port and review of literature. *Respiration* 1999; 66: 555-8.
21. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 738-44.
22. Watts MA, Klayton RJ, Munzel TL. Bullous emphysema and carcinoma of the lung: Case report. *Mil Med* 1982; 147: 320-3.
23. Aronberg DJ, Sagel SS, Le Frak S, Kuhn C, Susman N. Lung carcinoma associated with bullous lung disease in young men. *AJR* 1980; 134: 249-52.
24. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009; 4: 380-6.
25. Santini M, Fiorella A, Di Crescenzo VG, Messina G, Laperuta P. Endobronchial treatment of giant emphysematous bullae with one-way valves: a new approach for surgically unfit patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1425-31.

## Kistik Fibrozis

Tuğba Ramaslı Gürsoy  
Ayşe Tana Aslan

Kistik fibrozis (KF), hücre zarı klor (Cl) kanalı olan kistik fibrozis transmembran regülatör proteinini (KFTR) kodlayan gendeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. KF geni 7. kromozomun q22-31 bölgesinde olup, 1.480 amino asit kodlayan 230 kb uzunluğundadır ve 27 ekzon içerir (1).

Tarihte ilk kez 7. yüzyılda KF'ten: "Öpüldüğünde alında tuz tadı olan çocuk çok geçmeden ölür." (İsviçre'den Almanca bir çocuk oyun şarkısı) şeklinde bahsedilmiştir (2). 1938'de Dr. Dorothy Andersen tarafından pankreas tutulumu gösterilmiş, 1943'te ise Dr. Sydney Farber tarafından hastalık 'Mukovisidozis' olarak tanımlanmıştır. Dr. Paul di Sant'Agnese 1953 yılında tanı testinin terde klor artışı olduğunu saptamıştır (3). İlk kez 1989 yılında KFTR geninin klonlanması ve 7. kromozomda olduğunun belirlenmesi ile delta F508 mutasyonu tanımlanmıştır (4). Günümüzde KFTR geninde KF'e neden olabilecek 2000 civarında farklı mutasyon bulunmuştur.

Hastalığın görülme sıklığı ve taşıyıcılık etnik gruplara göre değişmektedir. Hastalık Beyaz ırkta 1/2500-3000, Musevilerde 1/2500-3000, İspanyol kökenlilerde 1/8000-9000, Afrika kökenli Amerikalılarda 1/15300, Asya kökenlilerde 1/32100 sıklıkta görülmektedir. Taşıyıcılık ise Beyaz ırkta 1/25, Musevilerde 1/25, İspanyol kökenlilerde 1/46, Afrika kökenli Amerikalılarda 1/65 ve Asya kökenlilerde 1/90 olarak bilinmektedir. Ülkemizde insidansının 1/3000 olduğunun belirtilmesine rağmen akraba evliliği sıklığı nedeniyle sanıldandan daha sık olduğu düşünülmektedir (5).

KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre KFTR geni üzerinde tanımlanan mutasyonlar 6 ana grupta toplanmıştır (5):

1. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan KFTR mutasyonları dur kodonlarının oluşmasına ve kısa KFTR protein sentezine yol açarlar. Tam olmayan KFTR proteininin klor kanal aktivitesi ya çok azdır ya da hiç yoktur.
2. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar KFTR proteininin sentezlendikten sonra hücre içindeki trafiğinin bozulmasına neden olurlar. KFTR proteini membranın apikal yüzeyine ulaşamadığı için klor kanalları oluşmamaktadır.
3. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar KFTR proteininin hücre içindeki trafiğinin aksamasına neden olurlar. KFTR proteinleri hücrenin apikal yüzeyine ulaşabilmektedir.
4. Grup mutasyonlar: KFTR proteini hücrenin apikal yüzeyine ulaşmaktadır fakat kanal aktivitesi tam değildir.
5. Grup mutasyonlar: Azalmış KFTR kanal aktivitesine neden olmaktadır.
6. Grup mutasyonlar: Azalmış KFTR kanal stabilizasyonuna neden olmaktadır.

KFTR geninde en sık görülen mutasyon F508del (fenilalanin amino asidini kodlayan 508. kodonun delesyonu) ülkemizde %25 sıklıkta görülmektedir (5).

KFTR proteini; havayolu epiteli, submukozal bezler, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır. KF'a yol açan genetik defekt söz konusu olduğunda epitelyal yüzeylerden iyon transportu aksamakta, epitelyal hücrelerin c-AMP üzerinden etki gösteren agonistlere yanıt olarak klorür salgılama ve sodyum emme yetenekleri azalmaktadır. İyon transportundaki bozukluk sonucu solunum yolları epitelinde klorür ve beraberinde sıvı sekresyonlarının gerçekleşmemesi, mukusun kurumasına, mukosilyer klirensin bozulmasına ve sonunda KF'li hastalarda görülen akciğer bozukluklarının gelişimine yol açmaktadır. Pankreas ve karaciğerde de sekresyonların göreceli olarak koyulaşması ile kanallarda tıkanıklık meydana gelmektedir. Ter bezlerinde klorür ve sodyumun transduktal reabsorpsiyonunun aksaması sonucu, terdeki elektrolit konsantrasyonu yükselmektedir (6,7).

## Klinik Bulgular

KF'nin tipik solunumsal belirtileri arasında persistan ve prodüktif öksürük, akciğer grafisinde havalanma artışı, obstrüktif hava yolu hastalığı ile uyumlu solunum fonksiyon testleri yer alır. Klinik semptomların başlangıcı, KFTR genotipindeki ve diğer bireysel faktörlerdeki farklılıklara bağlı olarak geniş çapta değişmektedir; ancak semptomların yokluğunda bile sıklıkla pulmoner fonksiyon anormallikleri saptanabilmektedir. KF'te görülen klinik bulgular **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Hastalık ilerledikçe, hastalar tipik organizmalarla enfekte olurlar. Enflamatuar hücrelerin agregasyonu ve içeriklerinin salınmasıyla tekrarlanan enfeksiyonlar, bronşiyal duvarlara hasar verir; kıkırdak

**Tablo 1: Klinik Belirtiler****Alt solunum yolu sistemi**

- Kronik öksürük
- Bakteriyel kolonizasyon
- Endobronşiyal enfeksiyon
- Egzersiz intoleransı
- Hipoksemi
- Bronşektazi
- Pnömotoraks
- Hemoptizi
- Pulmoner hipertansiyon / kalp yetmezliği

**Üst solunum yolu sistemi**

- Kronik pansinüzit
- Nazal polipoz

**Gastrointestinal sistem**

- Protein ve yağ malabsorpsiyonu
- Yetersiz beslenme / büyüme geriliği
- Mekonyum ileusu
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- Tıkanma sarılığı
- Fokal biliyer siroz
- Rektal prolapsus
- Tekrarlayan pankreatit

**Diğer sistemik**

- Diabetes mellitus
- Çomak parmak
- Hiponatremik dehidrasyon
- Hipokloremik alkaloz
- Vitamin A, D, E ve K eksiklikleri
- Çinko eksikliği dermatiti
- Erkek infertilitesi

ve kas doku kaybıyla sonuçlanır ve bronşektaziye yol açar. Hastalığın ilerlemesi; öksürük, takipne, nefes darlığı, artmış balgam üretimi, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı ile akut alevlenmeleri içerir. Bu alevlenmeler, akut ve geçici akciğer fonksiyon kaybı tedavi ile iyileşir, ancak zaman içinde akciğer fonksiyonunun kalıcı kaybına yol açar. Çomak parmak genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür (8).

Hava yolunun patojenik bakterilerle geçici enfeksiyonu sıklıkla yaşamın erken döneminde ortaya çıkar. *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* erken çocukluk döneminde sık görülen patojenlerdir; ancak *Pseudomonas aeruginosa* ni-

hayetinde çoğu hastanın sekresyonlarından izole edilir. KF hastalarının kolonizasyon ve enfeksiyona duyarlı görünmesine neden olan diğer etkenler *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* kompleksi, non tüberküloz mikobakteriler (özellikle *Mycobacterium avium* kompleksi ve *Mycobacterium abscessus*) ve *Aspergillus fumigatus*'u içerir (9).

KF hastalarının çoğunda sinüs hastalığı gelişir. Nazal polipozis, hastaların %10-32'sinde görülür. Sinüs hastalığı kronik nazal konjesyon, baş ağrıları, kronik nazal akıntının neden olduğu öksürük ve uyku bozukluğu ile kendini gösterebilir. Sinüs enfeksiyonları bazı hastalarda alt solunum yolu akut alevlenmelerini tetikleyebilir, ancak sinüslerde bulunan organizmalar her zaman akciğerlerden alınanlarla uyuşmaz (10).

İzole kronik rinosinüziti olan bazı bireylerde KF'in tanı kriterlerini karşılamayan bazı KFTR işlev bozukluğu bulguları vardır. Bu hastaların KFTR ile ilişkili hastalık olduğu söylenir. Bir vaka-kontrol çalışmasında, kronik rinosinüzitli hastalarda genel popülasyona göre tek bir KFTR mutasyonu olan hastaların anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (11).

KF, farklı pankreas hastalıkları ile ilişkilidir. KF'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde, ekzokrin pankreas yetersizliği doğumdan itibaren mevcuttur. Yaşamın ilk birkaç yılında %20-25'inde pankreas yetmezliği gelişir, bu nedenle çoğu hasta bir yaşına kadar yağ malabsorpsiyonuna sahiptir. Pankreatik hastalık ilerleyici olma eğilimindedir. Klinik olarak anlamlı pankreas yetmezliği KF'li bireylerin yaklaşık %85'inde gelişir. KF'li hastaların %10-15'i çocukluk ve erken yetişkinlik dönemi boyunca yeterli pankreas fonksiyonuna sahiptir. Bu bireyler pankreatit riski altındadır (12,13). Sık ve kötü kokulu dışkılamalarla karakterize steatore nedeniyle yağ ve protein malabsorpsiyonuna sekonder büyüme geriliği gelişebilir. Ağır pankreas yetmezliği olan bebeklerde, bazen makro ve mikro besinlerin malabsorpsiyonu nedeniyle hipoproteini, elektrolit kaybı ve anemi ile birlikte ödem görülür. Bu hastalar aynı zamanda yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin eksikliğinden kaynaklanan semptomlarla da başvurabilirler. Vitamin K eksikliği koagülopati, D vitamini eksikliği ise rikets ile ortaya çıkabilir (14). Duktuler ve asiner pankreas sekresyonu ilerleyici pankreatik hasara neden olarak akut veya tekrarlayan pankreatite yol açabilir. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda glukoz intoleransı ve KF ile ilişkili diyabete yol açan endokrin pankreasın işlev bozukluğu görülebilir. Hastaların yaklaşık %25'inde KF ile ilişkili diyabet 20 yaşına kadar gelişmektedir. KF'li yetişkinlerin %50'sinde KF ile ilişkili diyabet mevcuttur (15).

Mekonyum ileusu, yenidoğanların %10-20'sinde görülen barsağın mekonyum ile tıkanması ile karakterize hastalıktır (16). Tersine, mekonyum ileusu olan bebeklerin %80-90'ı KF'tir; ancak prematüre bebeklerin KF olmaksızın mekonyum ileusu

olma olasılığı daha yüksektir. Mekonyum ileusu, çeşitli KFTR mutasyonları olan hastalarda ortaya çıkabilir. Ailesel nüks oranının yüksek olması diğer genetik modifiye edicilerin mekonyum ileus gelişimine yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir. Olguların yaklaşık %40'ında perforasyon, jejunal veya ileal atrezi vardır (17).

Rektal prolapsus, geçmişte KF'li çocukların %20'sinde görülürken günümüzde nadir saptanmaktadır. Kabızlık, yetersiz beslenme ve düzensiz pankreatik enzim tedavisi kullanımı ile ilişkili görünmektedir (18).

Fokal biliyer siroz serum alkalen fosfataz yüksekliğine ve hepatomegaliye neden olabilir. Asemptomatik karaciğer hastalığı otopside sık rastlanan bir bulgudur. Az sayıda hastada ilerleyici karaciğer hastalığı, periportal fibrozis, siroz, semptomatik portal hipertansiyon ve varis kanaması görülür. KF geç çocukluk döneminde karaciğer naklinin önde gelen nedenlerindedir. Kolelitiazis dışkıda aşırı safra asitleri kaybindan ve bunun sonucu olarak litojenik safra üretiminden kaynaklanıp hastaların %12'sinde görülmektedir. Asemptomatik kolelitiazis genellikle tedavi gerektirmez ancak bazı merkezlerde akciğer transplantasyonu öncesinde bu hastalarda profilaktik kolesistektomi yapılır (19).

KF'li erkeklerin %95'inden fazlasında spermatogenez etkilenmemekle birlikte sperm transportundaki defektler nedeniyle infertilite görülmektedir. Bu erkeklerin çoğu en sık vas deferens yokluğu olmak üzere eksik Wolfian yapılara sahiptir. Bu anomaliler yüksek olasılıkla bu yapıların organogenezinde KFTR'nin kritik rolünü yansıtmaktadır. Doğuştan bilateral vas deferensi olmayan ve normal akciğer fonksiyonları olan erkeklerin yaklaşık yarısı iki KFTR mutasyonuna sahiptir (20,21). KF'li kadınlarda malnutrisyon ve aşırı servikal mukus üretimi nedeni ile infertilite görülebilmektedir. KF'li ebeveynlere, KF mutasyon taşıyıcısı ve KF'li çocuk sahibi olma riskleri nedeniyle genetik danışmanlık verilmelidir (22).

KF'li hastalar kemik mineral içeriğinin azalması nedeniyle artmış kırık ve kifoskoloz oranlarına sahiptir. Klinik olarak kemik yoğunluğunda azalma, tüm yaş gruplarında KF'li hastaların %30'unda ve KF'li yetişkinlerin %75'inde mevcuttur. D vitamini malabsorpsiyonu, kötü beslenme, azalmış fiziksel aktivite, glukokortikoid tedavisi ve gecikmiş puberte veya hipogonadizm nedenler arasındadır (23). Sınırlı kanıtlar, delf508 mutasyonu için homozigot olan hastaların özellikle düşük kemik mineral yoğunluğu riski altında olduğunu göstermektedir (24).

Hipertrofik osteoartropati, radyografik olarak doğrulanmış periosteal yeni kemik oluşumu ile ilişkili olarak ekstremitelerin distal kısımlarında deri ve kemik dokusunun anormal proliferasyonu ile karakterize bir sendromdur. Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati aynı hastalık sürecinin farklı tezahürleri gibi görünmektedir. KF'li hastalarda çomak parmak yaygın olsa da, hipertrofik osteoartropati nadirdir (%5).

KF ile ilişkili bir artropati hastaların %2-9'unda görülür. Kısa süreli ağrı ve eklem şişmesi ile karakterizedir. Bazen ağrılı nodüler, deri lezyonları ve purpura eşlik edebilir (25,26).

KF'li hastalar anemi için risk altındadır. Hastaların %10'unda görülür, ileri yaş ve azalan pulmoner fonksiyon ile sıklığı artmaktadır. Demir eksikliği, kronik ve akut pulmoner hastalık nedeniyle kronik inflamasyon anemisi, hemoptizi, özofageal veya gastrik varisli hastalarda kan kaybı gibi nedenlerle anemi gelişebilmektedir (27).

KF'li hastalarda nefrolitiazis ve nefrokalsinoz yaygındır. KF'li bireylerin %27-92'sinde mikroskopik nefrokalsinoz, %3-6'sında ise nefrolitiazis görülmektedir. Enterik hiperoksalüri (pankreatik enzimlerin salgılanmasının azalmasından kaynaklanan yağ emilimine bağlı olarak) ve hipositratüri (kronik metabolik asidozdan dolayı) varsayılan risk faktörleridir (28).

## Yenidoğan Tarama Testi

Ülkemizde KF tanısının çok erken dönemde konulması ve tedavilerinin çok erken dönemde başlanması sonucunda organ tutulumlarının en aza indirilmesi amaçlanarak 2015 yılında KF yenidoğan tarama programı başlatılmıştır. Yenidoğan tarama testi, bebek doğduktan sonraki ilk 48-72. saatte yapılmaktadır. Gutri kağıdına birkaç damla topuk kanı alınarak test yapılır. KF hastalığında, pankreas kanallarının tıkanması, serumda immünreaktif tripsinojen (IRT) düzeyinin artışına neden olur. KF yenidoğan tarama testi, topuk kanında IRT düzeyi ölçümüne dayanır. Ancak sağlıklı yenidoğanlarda, prematürelere, zor doğumlarda IRT yüksek olabilir. Sağlıklı bebeklerde bu değer birkaç haftada normale dönerken, KF'li bebeklerde yükseklik devam eder. Bu nedenle ilk IRT değeri yüksek saptanan bebeklere iki hafta sonra ikinci bir test yapılır; devam eden IRT yüksekliği olan bebekler ilgili hastanelere ter testi yapmak üzere yönlendirilirler (29).

## Tanı

Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu tarafından 1998 yılında bir konsensus raporu hazırlanmış ve KF tanısının; bir ya da daha fazla tipik KF bulguları veya KF'li kardeş öyküsü veya yenidoğan taramasında pozitiflik varlığında terde artmış klor konsantrasyonu veya KFTR geninde mutasyon veya anormal nazal epitelyum iyon transportu ile KFTR anomalisinin laboratuvar şartlarında gösterilmesi ile konulabileceği belirtilmiştir. Kistik fibrozis tanı kriterleri **Tablo 2**'de verilmiştir (30). KF'te anormal iyon transportu sonucunda terde sodyum ve klor artmaktadır. Ter testi tanıda altın standarttır. KF

**Tablo 2:** Kistik Fibrozis Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

KF'nin bir veya daha fazla tipik bulgusu:

- Kronik pulmoner hastalık
- Kronik sinüzit
- Karakteristik gastrointestinal ve beslenme anormallikleri
- Tuz kaybı sendromları
- Obstrüktif azospermi

Kardeşte kistik fibrozis öyküsü

Pozitif yenidoğan tarama testi

VE

Aşağıdakilerden en az biri:

Yüksek ter klorür konsantrasyonu (iki veya daha fazla)

Ayrı allellerde KF'e neden olduğu bilinen iki mutasyon\*

Nazal potansiyel fark (NPD)\* testindeki anormallikler

\*CFTR2 projesinde tanımlanan mutasyon sınıflandırmaları kullanılır. (<https://www.cftr2.org/>).

† NPD testi, nazal epitelium boyunca iyon transportundaki anormallikleri ölçer.

hastalarının %98'inde terde klor yüksektir. Kantitatif pilokarpin iyontoforez yöntemiyle terin toplanması, Gibson Cooke yöntemiyle ya da Macroduct ter toplama yöntemiyle yapılmaktadır. Her iki yöntemde de ön kola 1.5-5 mV'luk elektrik akımı verilerek pilokarpin iyontoforez yöntemi ile ter stimüle edilir. Kondüktivite ölçümü ise, KF ter örneğinin elektriksel iletkenliğini ölçer. 6-10 mikrolitre ter örneğinde iletkenlik ölçülebilir. Kondüktivite mmol/L olarak belirlenir ve bu birim, aynı sıcaklıktaki aynı ter örneği ile aynı iletkenliğe sahip sodyum klorür solüsyonunun molar konsantrasyonunu temsil eder. Kondüktivite tarama testi olarak kullanılabilir ancak sınırda ve pozitif sonuçlar mutlaka terde klor ölçümü ile desteklenmelidir (31,32). Ter testi değerlendirilmesi **Tablo 4** ve **5**'te verilmiştir (29). KF'den başka terde klor konsantrasyonunu yükselten durumlar ter testini değerlendirirken akılda tutulmalıdır. KF dışında terde elektrolit miktarını yükselten durumlar **Tablo 3**'te verilmiştir (31).

Nazal potansiyel fark, burun mukozasından transepitelyal potansiyel farkın ölçüldüğü elektrofizyolojik bir testtir. Bu testte bazal potansiyel farkın yüksek (daha negatif) ölçülmesiyle birlikte amiloride yüksek, klor içermeyen bir solüsyon (0 Cl) ve isoproterenole düşük voltajlı cevabın ölçülmesi KF'i destekler. Nazal potansiyel fark ölçümünde standardizasyon ve tekrarlanabilirlik önem taşımaktadır, tanı merkezleri arasında hala kullanılan araç, ilaç dozu vb yönünden farklılıklar vardır ve merkezlerde tutarlılık gösteren kantitatif sonuçlar henüz tanımlanamamıştır (5).



**Tablo 3:** Kistik Fibrozis Dışında Terde Elektrolit Miktarını Yükselten Durumlar

Adrenal yetmezlik (tedavi edilmemiş)
Anoreksiya nervoza
Atopik dermatit
Otonomik disfonksiyon
Çölyak hastalığı
Ektodermal displazi
Egzersiz (özellikle sıcak havada)
Famlyal kolestaz (Byler hastalığı)
Fukosidoz
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
Glikojen depo hastalığı tip 1
Hipogamaglobülinemi
Ailevi hipoparatiroidizm
Hipotiroidizm (tedavi edilmemiş)
Kleinfelter sendromu
Mauriac sendromu
Mukopolisakkaridozis tip 1
Malnütrisyon
Nefrojenik diabetes insipitus
Nefroz
Uzun süreli prostaglandin E1 infüzyonu
Protein kalori malnütrisyonu
Psödohipoaldosteronizm
Psikososyal büyüme geriliği

Pozitif veya sınırda ter testi olan tüm çocuklara genetik analiz uygulanmalıdır. Değişik etnik gruplar için farklı genotip taramaları yapılabilir. Yüksek IRT düzeyleri olan yenidoğanların tarama programlarının bir parçası olarak da genetik analiz yapılabilir. Ancak; 2000'den fazla KFTR mutasyonu bilinmektedir. Bütün mutasyonları taramak mümkün olmadığından; eğer ailede bilinen bir mutasyon yok ise, daha sık görülen mutasyonları taramak gerekmektedir. Bu nedenle; genetik analizin negatif olması KF'i dışlamaz, pozitif sonuç ise anlamlıdır (33).

**Tablo 4:** Ter Testinde Cl Düzeyi Değerlendirmesi

Yaş	Terde klor düzeyi (mmol/L)	Yorum
<6 ay	<30	Negatif test Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
≥6 ay	<40	Negatif test Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
<6 ay	30–60	Sınırdadır Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
≥6 ay	40–60	Sınırdadır Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
Tüm yaşlar	≥60	Pozitif test Kistik fibrozis tanısını destekler

**Tablo 5:** Terde Konduktivite Ölçümü Değerlendirmesi

Terde konduktivite değeri	Yorum
0–50	Negatif test. Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
50–90	Sınırdadır Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
≥90	Pozitif test Kistik fibrozis tanısını destekler

## Tedavi

### Antibiyotik Tedavisi

KF'te pulmoner hastalığın seyri; öksürük, balgam artışı, nefes darlığı gibi semptomlarla ortaya çıkan akut alevlenmelerle birlikte, pulmoner fonksiyonda kademeli bir azalmaya neden olan, çoklu organizmalara sahip kronik enfeksiyonlarla karakterizedir. Kronik hava yolu enfeksiyonu başlangıcı ve şiddeti, çevresel etkilere farklılıklar (sigara dumanı maruziyeti, sosyoekonomik durum), genetik etkiler (KFTR mutasyonları ve KFTR dışı genetik modifiye ediciler) ve tıbbi müdahaleler nedeniyle hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir (34).

Çocuklarda en sık görülen bakteri *S. aureus*'tur ve yetişkinlik döneminde sık görülen bir patojen olmaya devam etmektedir, ayrıca bu dönemde metisiline dirençli *S. aureus*'un oranı artmaktadır. *H. influenza*, çocukluk çağındaki hastaların %20

-30'unda bulunur; ancak yetişkinlerde daha az yaygın hale gelir. Bebeklerin yaklaşık %25'inde izole edilebilen *P. aeruginosa*, erişkinlerde en sık izole edilen bakteri haline gelir ve %75'e varan bir yaygınlık oranına ulaşır (35).

Antibiyotikler, hem kronik enfeksiyonların hem de KF akciğer hastalığının akut alevlenmelerinin tedavisinde temel araçlardır ve balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına göre düzenlenirler. Antibiyotik tedavisi oral, intravenöz ya da nebülize şekilde verilmektedir. Klinik bulguları ağır olmayan hastalarda *S. aureus* ve *H. influenzae* enfeksiyonlarında oral antibiyotik kullanımı genellikle yeterlidir. KF'li hastada ayaktan tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi ya da düzelmemesi, dispne, kilo kaybı gibi şikayetlerin olması, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, akciğer grafisinde lobar veya segmenter ateletazinin olması, masif ya da persistan hemoptizinin olması, hipokseminin olması gibi durumlarda hastanın intravenöz tedavi alması gerekmektedir. KF'te *P. aeruginosa*'nın erken eradikasyon tedavisi kronik kolonizasyonun geciktirilmesinde ve akciğer hasarının önlenmesinde önemli bir yaklaşımdır. *P. aeruginosa*'ya yönelik oral ya da intravenöz antibiyotiklerin yanısıra nebülize antibiyotiklerle (tobramisin, kolistin, aztreonam) yapılan kronik tedavi, akciğer fonksiyonunu iyileştirmektedir. *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla oral makrolit tedavisi uygulanabilmektedir. *S. aureus*, *H. influenzae* ve *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavi süresi atağın ağırlığına göre 2-4 hafta arasında değişmektedir (5).

### **Mukolitik ve Bronkodilatör Tedavi**

KF'de etkinliği kanıtlanmış tek mukolitik ajan dornaz alfadır. Havayollarındaki mukusun içerisindeki DNA'yı hidrolize ederek viskozitesini azaltır ve akciğerlerdeki sekresyonların atılımını kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda, dornaz alfa kullanan hastaların akciğer fonksiyonlarında düzelme ve hastalığın şiddeti ne olursa olsun pulmoner alevlenmelerinde azalma olduğu gösterilmiştir. N asetil sistein gibi diğer mukolitiklerin KF hastalarında etkili olmadığı kanıtlanmıştır. Hipertonik salin (%7) ve mannitol solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu sağlayarak mukosilier klirensi artırır. Hipertonik salin nebül, mannitol ise kuru toz inhaler şeklinde kullanılmaktadır. Her iki ajan da bronkospazma neden olabileceğinden tedavi başlangıcında tolerans testi yapılması ve tedavi öncesinde bronkodilatör kullanılması gerekmektedir (36,37). Beta-2 agonistler KF'li hastaların solunum fonksiyon testlerinde iyileşme sağlar ve alevlenme riskini azaltır. Fizyoterapiye yardımcı olarak ve nebülize tedavilerden önce kullanımı önerilmektedir (5).

### Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon, KF tedavisinde tamamlayıcıdır ve havayollarının temizlenmesinde, nefes darlığının giderilmesinde ve göğüs ekspansiyonunun artırılmasında önemli role sahiptir. KF'li hastaların pulmoner rehabilitasyonu postüral drenaj, perküsyon ve vibrasyon gibi kişi bağımlı yöntemleri; otojenik drenaj ve aktif solunum teknikleri döngüsü gibi kontrollü solunum egzersizlerini; pozitif ekspiratuvar basınç, hava yolunda osilasyon sağlayan cihazlar ve yüksek frekanslı göğüs duvarı osilatörü gibi solunum yollarının temizlenmesinde yardımcı cihazların kullanımını içerir. Tüm bu yöntemlere bozulmuş postür ve kısalan yardımcı solunum kaslarına yönelik egzersizlerle de entegre edilmelidir (38).

### Beslenme

KF'li hastalarda malnütrisyon ve büyüme geriliği önemli bir sorundur. Malnütrisyon enerji ihtiyacının artmasına, alım azlığına, kronik enfeksiyon ve enflamasyona, pankreas yetmezliğinde malabsorbsiyonla kalori kaybına bağlıdır. Önerilen günlük kalori (RDA) sağlıklı çocukların %120-140 kadarıdır. Ancak hastaların çoğu RDA'nın %80- 100'ü kadar kalori almaktadır. Kalorinin %35-40'ı yağdan, %15'i proteinden olmalıdır. Nütrisyonel durum hastalığın prognozunu ve kognitif fonksiyonları etkilemektedir. Erken yaşta beslenme desteği yapılmalıdır. Yağda eriyen vitaminlerin eksikliği sık görüldüğünden suplementasyonu yapılmalıdır. Kistik fibrozisli hastalarda süt çocukluğu döneminde mutlak anne sütü verilmeli ancak eksik kalori olduğunda yağ ve karbonhidrat ilave edilmiş konsantre formülalar eklenmelidir. Bu hastalarda gerektiğinde enteral nütrisyon veya gastrostomi ile nütrisyonel destek verilmelidir (39).

Kistik fibrozisli hastalarda pankreas yetersizliği dışardan pankreatik enzim replasman tedavisi ile yapılmaktadır. Mikrosferler ince barsağın proksimal bölümünde açılmakta ve etkin olmaktadır. Yerine koyma tedavisine düşük dozdan başlanmalı gaita steatore izlenerek arttırılmalıdır. Kolonik fibrozisten korunmak için enzim dozu 2.500 lipaz unit/ kg yemek başına veya 4.000 lipaz unit/g yağ; 10.000 U/kg/günden fazla olmamalıdır. Genellikle enzim yerine konduktan sonra büyüme gelişme hızlanır. Bazı olgularda gastrik asit sekresyonunun H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri veya proton pompa inhibitörleri ile azaltıp, enzim tedavisinin daha etkin olması için daha alkali bir ortam yaratmak gerekebilir. Yerine koyma tedavisinde başarısızlık durumunda kapsüllerin tarihi, ısıyla bozulabilirliği ve yanlış kullanılmış olabileceği düşünülmelidir. Enzim yemek sırasında kullanılmalı, alkali yiyeceklerle alınmamalı ve mikrosferler çiğnenmemelidir (39).

Kistik fibrozisli hastalarda, özellikle 6 ayın altında gastroözofageal reflü sıktır. Hastalığın tedavisinde proton pompa inhibitörleri kullanılmaktadır. Kolelitiazis tedavisinde ursodeoksikolik asit, koloretik ve sitoprotektif olarak etki etmektedir; immünomodülatör görevi de vardır (39).

### **Erişkinlerde Kistik Fibrozis**

KF, 1938'de ilk kez Dorothy Andersen tarafından tanımlandığında hastaların %70'i bir yaşına kadar kaybedilmekteydi (40). Çocuk yaşta tanı konulan KF'li hastaların iyi ve uygun bakımla giderek yaşam sürelerinin uzaması ve KF genetiği konusunda artan veriler ışığında ilk kez erişkin yaşta tanı konulan atipik prezentasyonlu hafif mutasyonları taşıyan hastaların tanınması ile KF'li erişkin hastaların sayısı giderek artmaktadır. Kistik Fibrozis hastaları süt çocukluğundan erişkinliğe kadar olan dönemde farklı klinik bulgularla doktora başvurabilirler. Tekrarlayan, düzelmeyen sinüzit ve nazal polip, erişkin KF'li hastaların üst solunum yolu bulguları arasındadır. Kronik süpüratif akciğer hastalığı, bronşektezi ve çomak parmak sık görülürken akciğer hasarının artması ile solunum yetmezliği bulguları ve kor pulmonale görülebilir. Erişkin dönemde karaciğer bulgularının ilerlemesiyle fokal biliyer siroz, multilobüler siroz ve karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir. Ergenlik döneminde pankreas hasarı ve adacık hücre harabiyeti nedeniyle diabetes mellitus görülebilir. Kronik infeksiyon ve malabsorbsiyona bağlı gecikmiş puberte sıktır. Malabsorbsiyon, kronik infeksiyon, hareketsizlik ve ilaç yan etkisine bağlı osteoporoz da sık görülür. KF'li erkeklerin %98-99'u infertilidir. İnfertilite nedeni bilateral gelişmemiş vas deferans sahip olmaları nedeniyle obstrüktif azospermidir. Erişkin dönemde hafif olgularda vas deferans agenezisi KF tanısı koyduran ilk bulgu olabilir. KF'li kadınlarda da fertilitate servikal mukus ve kronik hastalık nedeni ile azalmıştır (41,42).

KF'in çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinmesi nedeniyle geçmişte erişkin hekimlerinin bu konuya ilgilerinin az olduğu bilinmekteydi. KF'li hastalarda beklenen yaşam sürelerinin uzaması nedeniyle KF'in erişkin hastalığı olarak da görülmeye başlanması ile hastaların erişkin kliniklerine devri sırasında sorunlarla karşılaşmaktadır. KF merkezlerinde, geçiş dönemlerinde erişkin hekimleri ile çocuk hekimleri hastaları birlikte izleyip, ortak toplantılar yapmaktadırlar. Öncelikle göğüs hastalıkları klinikleri başta olmak üzere, hastalığın çeşitli organlarda görülebilecek bulguları ve komplikasyonları nedeniyle göğüs cerrahisi, kulak-burun-boğaz hastalıkları, gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları ve üroloji kliniklerinin de KF'i bir erişkin sorunu olarak görüp hastalık bulguları konusunda bilgilencmeleri gerekmektedir (43).

**Tablo 6:** KF'li Hastalarda NIMV Başlanması Önerilebilecek Durumlar

## Klinik bulgular

- Kilo kaybı
- Yetersiz kilo alımı
- Uyku bozukluğu

## Laboratuvar bulgular

- Gece hipoksisi
- Gece hiperkapni
- Hiperkapneik pulmoner alevlenme ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg)
- Stabil diüurnal hiperkarbi ( $\text{PaCO}_2$ : 48–62 mmHg)
- Uzun süreli oksijen tedavisine rağmen persistan hipoksemi
- $\text{FEV}_1 < \%25\text{--}30$

**Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)**

Solunum yetmezliği ileri derecede akciğer hastalığı olan KF'li hastalarda sık karşılaşılan bir klinik tablodur. KF'li hastaların akut ve kronik solunum yetmezliği tedavilerinde NIMV kullanılmaktadır. NIMV alevlenmeye bağlı, hiperkapnik solunum yetersizliklerinde mortalite, entübasyonun engellenmesi, YBÜ ve hastanede kalış süresini anlamlı derecede azaltmaktadır. NIMV'un KF'li hastalarda solunum fonksiyon testleri, egzersiz toleransı, yaşam kalitesi, gaz değişimi ve hava yolu klirensi üzerine olumlu etkileri vardır. KF'li hastalarda NIMV başlanması önerilebilecek durumlar **Tablo 6**'da özetlenmiştir (5).

NIMV uygulanması ile pozitif basınç, çeşitli maskeler aracılığı ile (nazal-oronazal) verilir.

NIMV, hacim ya da basınç kontrollü ventilatörler yolu ile de verilebilmekle birlikte günümüzde BIPAP (Bilevel Positive Airway Pressure-İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı) en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Genellikle inspirasyonda daha yüksek, ekspirasyonda ise daha düşük pozitif basınç uygulanır. Fizyolojiktir, ekspirasyon sırasında gereksiz yüksek ekspirasyon basıncına karşı solunması engellenerek hasta uyumu artırılır. BIPAP-ST solunum dürtüsü azalan ya da apneli olan hastalarda zorunlu solunum yaptırabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. NIMV uygulamasında görülebilecek nazal ülser, gözde iritasyon, gastrik distansiyon, pnömotoraks gibi komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir (5).

**KFTR Modülatörleri**

KFTR gen düzenleyici tedavilerde amaç hatalı proteinin fonksiyonunu düzeltmektir. Bu alanda geliştirilen ilaçlar hastalığın nedenine yönelik ilk tedaviler olmaları açısından

<b>Tablo 7: KFTR Modülatörleri</b>				
<b>İlaç adı</b>	<b>Etkisi</b>	<b>Mutasyon</b>	<b>Yaş</b>	<b>Etkinlik</b>
Ivacaftor	Potansiyatör	G551D, Klas 3, 4, 5 KFTR mutasyonları	≥2 yaş	FEV <sub>1</sub> 'de ortalama %10 artış, vücut ağırlığında artış, akut pulmoner alevlenmelerde azalma, terde klor konsantrasyonlarında azalma
Ivacaftor+ Lumacaftor	Potansiyatör+ korrektör	F508del homozigot hastalarda	≥6 yaş	FEV <sub>1</sub> 'de ortalama %3 artış, vücut ağırlığında artış, akut pulmoner alevlenmelerde azalma, terde klor konsantrasyonlarında azalma
Tezacaftor+ Ivacaftor	Korrektör+ Potansiyatör	F508del homozigot veya mutasyonlardan* birisi	≥12 yaş	FEV <sub>1</sub> 'de ortalama %4 artış, vücut ağırlığında artış, akut pulmoner alevlenmelerde azalma, terde klor konsantrasyonlarında azalma

\*

711+3A→G	A455E	D579G	E193K	K1060T	R117C	S945L
2789+5G→A	A1067T	D1152H	E831X	L206W	R347H	S977F
3272-26A→G	D110E	D1270N	F1052V	P67L	R352Q	
3849+10kbc→T	D110H	E56K	F1074L	R74W	R1070W	

dan önem taşımaktadırlar. Kullanıma giren KFTR modülatörleri **Tablo 7**'de özetlenmiştir (44–46).

### Akciğer Transplantasyonu

Terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren önemli bir tedavi yaklaşımı ise akciğer transplantasyonudur. Akciğer, kalp-akciğer, canlı donörden lob transplantasyonu gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. Erişkin KF'li hastaların artmasıyla, akciğer transplantasyonu ihtiyacı da giderek artmaktadır. FEV<sub>1</sub> değeri %30'un altında olan veya FEV<sub>1</sub>'de hızlı düşme görülen, oksijen destek ihtiyacı veya hiperkapnisi olan, antibiyotiklere zayıf yanıt veren sık alevlenmesi, masif hemoptizisi ve tekrarlayan pnömotoraksi olan hastalar transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (5). Transplantasyon sonrası 1 yıllık survival %70-80, 5 yıllık survival %30-45 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde akciğer transplantasyonu için uygun donör bulunamaması ve transplantasyon merkezlerinin yetersiz olması başlıca sorunlar arasındadır (43).

## KAYNAKLAR

1. G. S. Montgomery, M. Howenstine. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review* 2009; 30; 302.
2. Busch R. On the history of cystic fibrosis. *Acta Univ Carol Med (Praha)*. 1990; 36: 13-5.
3. Mearns MB. Cystic fibrosis: The first 50 years. In: Dodge JA, Brock DJH, Widicombe JH, editors. *Cystic Fibrosis: Current topics*. Vol. 1, chapter 10. Chichester: John Wiley & Sons; 1993. p. 217-50.
4. Kerem B, Rommens J M, Buchanan J A, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
5. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2011; 12: 1-140.
6. Karakoç E, Karakoç F. Kistik fibrozis patogenezi. In: E. Dağlı ve F. Karakoç, editors. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 219-24.
7. Davis PB. Clinical pathophysiology and manifestations of lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis in adults*. New York: Lipincott-raven; 1999. p. 45-67.
8. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004; 126: 1215.
9. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 75.
10. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 547.
11. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000; 284: 1814.
12. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 533.
13. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 138.
14. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115: e463.
15. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 318.
16. Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1204.
17. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 569.
18. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS. Rectal prolapse and cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 110.
19. Bass S, Connon JJ, Ho CS. Biliary tree in cystic fibrosis. Biliary tract abnormalities in cystic fibrosis demonstrated by endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology* 1983; 84: 1592.
20. McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, Harris DH, Maher TA, Oates RD. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. *Chest* 2000; 118: 1059.
21. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332: 1475.
22. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic



- fibrosis population. Clin Chest Med* 2007; 28: 433.
23. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. *Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888.
  24. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, et al. *Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. Eur Respir J* 2005; 25: 54.
  25. Lipnick RN, Glass RB. *Bone changes associated with cystic fibrosis. Skeletal Radiol* 1992; 21: 115.
  26. Merkel PA. *Rheumatic disease and cystic fibrosis. Arthritis Rheum* 1999; 42: 1563.
  27. Von Drygalski A, Biller J. *Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. Nutr Clin Pract* 2008; 23: 557.
  28. Gibney EM, Goldfarb DS. *The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1.
  29. Ersu R, Çakır E. *Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2015. p. 6.*
  30. Rosenstein BJ, Cutting GR. *The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
  31. Doğru D. *Kistik fibroziste tanı. Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 209-17.
  32. *National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis-approved guideline [Document C34-A]. Wayne (PA): The Committee; 1994.*
  33. Elborn JS, Bradley JM. *Diagnosing CF: Sweat, blood and years. Thorax* 2006; 61: 556-7.
  34. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. *Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
  35. Tiddens HAWM, Devadason SG. *Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A, editors. Cystic Fibrosis. 3rd ed. Great Britain: Hodder Arnold Ltd; 2007. p. 185-98.*
  36. *Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, 2007.*
  37. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. *Cystic fibrosis pulmonary guidelines chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med* Vol 2007; 176: 957-69.
  38. Karadağ Saygı E, Keniş Coşkun Ö. *Pulmonary rehabilitation in patients with cystic fibrosis. Turk J Phys Med Rehab* 2017; 63: 96-103.
  39. Çokuğraş FÇ. *Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum ve tedavi. J Curr Pediatr* 2007; 5.
  40. Rosenstein BJ. *What is a cystic fibrosis diagnosis? Clin Chest Med* 1998; 19: 423-41.
  41. Koch C, Hoiby N. *Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. Respiration* 2000; 67: 239-47.
  42. Ratjen F, Döring G. *Cystic fibrosis. Lancet* 2003; 361: 681-9.
  43. Özçelik U. *Erişkinde kistik fibrozis. Toraks Dergisi, 2004; 5: E8-E18.*
  44. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP Jr, et al. *Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. J Cyst Fibros* 2012; 11: 237.
  45. Rowe SM, McColley SA, Rietschel E, Li X, Bell SC, Konstan MW, et al. *Lumacaftor/Ivacaftor Treatment of Patients with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR. Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 213.
  46. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. *Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med* 2017; 377: 2013.

# Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonları

Özge Çağlar Çil

Yaşamın her evresinde, hayati sorun oluşturabilmekte olan üst hava yolu obstrüksiyonu tarihi, ilk olarak M.Ö. 100 yıllarında Asclepieades'e kadar uzanmaktadır. Trakeotominin tarihi ise M.Ö. 2. yy'a kadar dayanmaktadır. 1800 yıllarında, yeryüzünde obstrüksiyonunun en önemli nedeninin difteri olduğu ve en çok trakeotomi bu dönemde açıldığı söylenmektedir.

Üst solunum yolu obstrüksiyonları her yaşta görülmekle birlikte yaşa özgü farklılıklar mevcuttur. Çocuklarda sıklıkla, enfeksiyon ve konjenital nedenlere bağlı iken, erişkinlerde neoplastik ve nörolojik kaynaklı problemler ön sırada yer alır. Üst solunum yolu obstrüksiyonu, başta stridor olmak üzere huzursuzluk, uyku hali, boğuk ses, siyanoz, çekilmeler gibi semptomlarla kendini göstermektedir. Stridor tanı değil semptomdur, genellikle inspiratuardır fakat ekspiratuar da olabilir. Supraglottik ve glottik düzeydeki lezyonlar da inspiratuardır ve bu durum bize patolojinin larinksde olduğunu göstermektedir.

Çocuklarda üst solunum yolunun yapısı erişkinlerden farklıdır, hava yolu çapı daha dardır ve erişkinlerden farklı olarak subglottik bölge en dar yeridir, erişkinlerde ise en dar yer glottik bölgedir. Ayrıca çocuklarda larinks kıkırdak yapıları daha yumuşak, epiglot daha dar ve omega şeklindedir. Bu da çocuklarda obstrüksiyonun neden daha çok ve daha hızlı geliştiğini açıklamaktadır.

En sık üst solunum yolu obstrüksiyonu yapan, pediatrik ve edinsel nedenler **Tablo 1** ve **2**'de gösterilmiştir.

Erişkinlerdeki nedenleri tek tek incelediğimizde;

**Tablo 1:** Pediatrik nedenler**1. Konjenital larinks anomalileri**

- Laringomalazi (supraglottik)
- Konjenital bilateral abduktor vokal fold paralizi (glottik)
- Konjenital subglottik stenoz
- Konjenital web (glottik, subglottik)
- Konjenital subglottik hemanjiom

**2. Larinks ve trakea yabancı cisimler****3. Enfeksiyonlar**

- Retrofarengeal abse
- Akut epiglottit
- Akut larengotrakeobronşit (Krup)
- Akut larenjit
- Peritonsiller abse

**4. Kitle ve tümörler**

- Konjenital laringosel
- Juvenile laryngeal papilloma
- Malign tümörler

**Tablo 2:** Edinsel nedenler**1. Enfeksiyonlar**

Orofarinks ve hipofarinks abseleri  
Derin boyun absesi

**2. Travma**

İnternal travma (yanık, intihar..)  
Eksternal travma (künt, keskin): Trafik kazaları, delici kesici alet yaralanmaları....

**3. Larinks ve trakea yabancı cisimler****4. Edinsel subglottik stenoz**

Entübasyon travması

**5. Bilateral abduktor vokal kord paralizi**

Iatrojenik (tiroid cerrahisi)  
Basiya bağlı

**6. Kitle ve tümörler**

Malign tümörler (en sık larinks tümörü)  
Bening tümörler

**7. Angionorotik ödem**

## Enfeksiyonlar

Ludwig anjini gibi submental ve submandibular bölgeyi tutan derin boyun enfeksiyonları, üst solunum yoluna bası yaparak, hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. Ayrıca difteri, tetanoz gibi salgıladığı toksinle solunum kaslarını paraliz eden enfeksiyonlar da obstrüksiyona neden olmaktadır. Bu durumda hastalar hospitalize edilmeli, solunum yolu sağlanmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır, eğer hastada apse mevcutsa acilen boşaltılmalıdır.

## Travma

Üst solunum yollarında öncelikle internal ve eksternal travma gözlenebilmektedir. İki durumda da hava yolu tehlikeye girebilmektedir. İnternal travmada hastanın inhale ettiği zehirli maddeler ya da intihar gibi durumlarda hastanın hava yolu mukozası zarar görmekte ve ödemlenerek tıkanabilmektedir. Eksternal travma da ise, künt ve keskin travmaya rastlanmaktadır. Künt travma genel olarak trafik kazası ile, keskin travma ise kesici aletlerle olmaktadır. Trafik kazalarında dil kokunun tıkanmasına neden olabilecek parçalı mandibular kırıkları ya da doğrudan larinks ve trakea travma-

larında obstrüksiyonlara neden olmaktadır. Bu hastalara ilk yapılması gereken hava yolunun sağlanmasıdır, larinks travmalarında özellikle trakeotomi önerilmektedir.

## Yabancı Cisim

Erişkinlerde nadirdir. İlk yapılması gereken Heimlich manevrasıdır. Alt solunum yollarına inerse endoskopik olarak çıkartılması gerekmektedir.

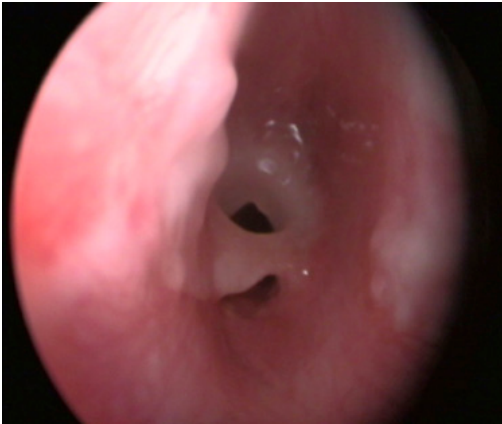
## Edinsel Subglottik Stenoz

Erişkinlerdeki laringeal ve trakea stenozunun en sık nedeni travmadır. Bu internal ya da eksternal olabilir. Internal en sık neden hastanın uzun süreli entübasyonudur (**Şekil 1**).

Tüp basıncı uzun sürede hava yolunda iskemik nekroz yaratabilir, bunun sonucunda da kondrit ve kollajen oluşumu artar ve stenoz meydana gelir. Bundan dolayı, bir haftadan uzun süre entube kalacak hastalar, trakeotomi açılması düşünülmelidir. On günden fazla entübasyonda, subglottik stenoz riski %14'dür. Trakeotominin yüksek açılması, koniotomi, kronik inflamatuvar hastalıklar da neden olabilmektedir. Stenoz, Cotton sınıflamasına göre derecelendirilir. Cotton Sınıflaması:

1. derece darlık: <%50 (Hastanın üst hava yolu %50'nin altında)
2. derece darlık: %50-70
3. derece darlık: %71-99
4. derece darlık: %100

Orta ve şiddetli stenozlarda trakeotomi gereklidir.



**Şekil 1:** Entübasyon tüpüne bağlı gelişen yapışıklık ve stenoz.

Üst solunum yolu stenozu ile geldiğini düşündüğümüz hastadan öncelikle iyi bir öykü alınmalıdır. Başlama süresi, ne sıklıkla olduğu, progresyonu, ses kısıklığının varlığı mutlaka sorulmalıdır. Genel olarak tanı endoskop ile konulabilmektedir fakat lüzum halinde direkt grafiler, BT, 3D BT kullanılabilir. Bu hastalara ilk önce hava yolu temin edilmelidir (genel olarak trakeotomi uygulanır). Tanı konulduktan sonra da hastalara ya endoskopik ya da eksternal cerrahi tedavi uygulanır. Endoskopik yolla uygulanan tedaviler: dilatasyon, lazer ile eksizyondur.

Eksternal cerrahi de ise laringotrakeal rekonstrüksiyonlar uygulanır (özellikle grade 3 ve 4 de). Bu cerrahiler içinde, anterior krikoid split, posterior krikoid split, laringotrakeal rezeksiyon, trakea rezeksiyonu ve end to end anostomoz yer almaktadır. Rekonstrüksiyonlarda genel olarak kostal kartilaj kullanılabilir.

Hastalara cerrahi sonrası tekrar obstrüksiyon oluşmasını engellemek için stentler kullanılabilir.

## Bilateral Abduktor Vokal Kord Paralizi

Larinksin inervasyonunu sağlayan süperior larengeal sinir, rekürren larengeal sinir ve bunların koken aldığı n.vagus'u ilgilendiren serebral korteks ile sinir-kas kavşağı arasındaki çeşitli inflamatuvar, nöropatik, neoplastik, travmatik lezyonlar sinir paralizilerine neden olabilir. Yaklaşık %20 olguda paralizinin nedeni bulunamaz ve idiopatik olarak sınıflandırılır. Vokal kord paralizilerinin çoğu erişkinlerde oluşmaktadır ve en sık nedeni tiroidektomiye bağlı cerrahi travmadır. Hastaların ses teller paramedian ya da median da fikse olduğu için obstrüksiyon oluşmaktadır. Hasta dispne ile başvurur. Çift taraflı ses teli paralizi acil tedavi gerektirmektedir, çoğu zaman öncelikle trakeotomi açılmaktadır. Hava yolu sağlandıktan sonra hastalara, thornel dediğimiz ses telini laterale çeken operasyon yapılabilir.

## Kitle ve Tümörler

Laringosel; Larinksin seyrek görülen bir anomalisi olup laringeal ventrikül sakkülünün hava ile genişlemesidir. Tüm yaş gruplarında görülebilmesine rağmen en sık 50-60 yaşlarda görülür. Konjenital ve edinsel olmaktadır. Semptomatik olanlarda en sık başvuru nedenleri disfoni, öksürük, boğazda yabancı cisim hissi, solunum güçlüğüdür. Tedavisi cerrahidir.

Tümörler: Hava yolu obstrüksiyonuna en sık larinks karsinomları neden olur; dil kökü, tonsil, orofarinks, hipofarinks, trakea, servikal özefagus ve tiroid malign tümörleri de lümeni tıkayarak veya eksternal bası ile üst solunum yolunu daraltabilir-

ler. Benign tümörler, parafaringeal tümörler, minör tükürük bezi tümörleri nadir de olsa solunum yolu obstrüksiyonu yapabilir. Solunum güçlüğüne neden olan tümör olgularının çoğunda trakeotomi açılması gerekebilir.

Acile gelen bir hastada total hava yolu obstrüksiyonu varsa krikotirotomi veya trakeotomi ile hava yolu açılmalıdır. Krikotirotomi (koniotomi), çok hızlı gelişen total hava yolu obstrüksiyonlarında ve trakeotomi için gerekli cerrahi aletler veya müdahale koşulları bulunmadığında uygulanabilecek, trakeotomiye alternatif olan bir girişimdir. Başın ekstansiyonu ile boyunda kolayca palpe edilebilen krikotiroid membran üzerinden yapılan transvers cilt insizyonu ile yapılmaktadır. Krikotirotominin en önemli komplikasyonu subglottik bölgede stenoz gelişmesidir; bu nedenle, hasta gerekli cerrahi donanımın bulunduğu bir merkeze nakledildiği anda hava yolu açıklığı trakeotomi ile sağlanmalıdır.

Trakeotomi, hava yolu problem yaşayan nörolojik hastalıklarda, sürekli mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan ileri evre kronik solunum yetmezliğinde, üst hava yollarında stenoz, tümör, yabancı cisim gibi tıkanıklığa yola açan durumlar ve bunlara benzer üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olabilen durumlarda kullanılabilen cerrahi bir işlemdir.

Trakeotomi başın ekstansiyona getirilerek, 3-4-5. trakeal halkalardan kırıldak pencere çıkartılması ile yapılan bir işlemdir. Özellikle ventilasyon desteği olan ileri derecede KOAH hastalarında pulmoner rehabilitasyon daha etkili ve daha rahat olmaktadır.

Sonuç olarak, üst solunum yolu obstrüksiyonu nedenleri erişkin ve çocuk hastalarda farklılıklar göstermektedir ve tedavisi, obstrüksiyona neden olan problemin çözümü ile olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2nd ed. Güneş Kitabevleri; 2013.
2. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2nd ed. Asya tıp Kitabevi; 2007.
3. Lee KJ. Essential otolaryngology Head Neck Surgery. 8th ed. Güneş Kitabevleri; 2004.
4. Bull TR. Kulak Burun Boğaz atlası. In: Üstündağ E, Keskin G, editors. Nobel tıp Kitabevleri; 2004.
5. Silver CE, Rubin JS. Baş ve boyun cerrahisi atlası. İstanbul: Nobel tıp Kitabevleri; 2000.
6. Lore MJ, Medina JE. An atlas of head neck surgery. 4th edition. Elsevier Inc; 2005.
7. Bailey BJ, Calhoun KH. Kulak Burun Boğaz ve baş boyun cerrahisi atlası. In: Caner G, Kirazlı T, editors. 1st ed. İzmir: Asya tıp Kitabevi; 2006.
8. Montgomery WW. Larinks, trakea, özefagus ve boyun cerrahisi. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2004.
9. Özşahinoğlu C, Soylu L, Seçinti E. Pratik pediatrik otolaringoloji. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi; 1993.
10. Bakir S. KBB Notları. Üst solunum yolu obstrüksiyonları. 475-496.

# Astım

Zeynep Ferhan Özşeker

Astım hava yollarının kronik obstrüktif inflamatuvar bir hastalığıdır. Hava yolu obstrüksiyonu zamanla ya da ilaçlarla değişken olabileceği gibi ilerleyen hastalıkta irreverzibl obstrüksiyonu gelişebilir. Sıklığı toplumdan toluma küçük farklılıklar gösterse de hem çocuk hem de erişkinler arasında en yaygın solunum hastalıkları arasındadır. Allerjik ya da nonallerjik olabilir, altta yatan patofizyolojik mekanizmalar ve hastalık seyri kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Astımda hedef tam kontrolü sağlamaktır. Tedavi ile iyileşme gösterebilir, aynı kalabilir ya da standart tedavilere cevap alınamayabilir. Bu grup hastalarda kişiye özel tedaviler belirlenerek gerekirse biyolojik ilaçlarla astım kontrolü sağlanabilir. Hastalar için hastalığın kabulü, hasta-doktor iş birliği ve kişinin kendi hastalığını yönetebilmesi öğretilerek kişisel astım eylem planı yapılmalıdır.

Bu bölümde her yönüyle astım anlatılacaktır.

# Astım Etiyoloji ve Epidemiyolojisi

Sinem Güngör

## Astım Etiyolojisi

Astım çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Astım patogeneğinde rol alan faktörlerle beraber astım semptomlarını tetikleyen faktörler de bilinmektedir (1). Genetik faktörler astımın ortaya çıkmasında önemli iken, çevresel faktörler hem ortaya çıkmasında hem de astım alevlenmesinde etkilidirler (2).

## Kişisel Faktörler

### *Genetik*

Genetik faktörlerin astımın başlangıcı, şiddeti ve tedavisi üzerindeki etkileri uzun süredir bilinmektedir. Anne veya babanın herhangi birinde astım tanısı olması durumunda çocukta astım görülme oranı %20-30 iken, anne ve babanın her ikisinde de astım olması halinde oran %60-70'e yükselmektedir. Genetik bir odağı astıma bağlayan ilk çalışmadan bu yana yaklaşık 600'den fazla gen, astım, yüksek IgE düzeyleri, bronş aşırı duyarlılığı, eozinofili gibi bir fenotiple ilgili olarak tarif edilmiştir (1,3-5).

Astım ile ilişkili beta2 adrenerjik reseptör geni, sitokinleri, reseptörleri, sinyal proteinlerini ve Th1 ve Th2 hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerini içeren genlerin yanı sıra IL4, IL4RA, IFNG, IFNGR1, STAT6, GATA3 ve TBX21 genleri replike edilmiştir. Bunlara ek olarak IL-13, IL-13 reseptörü ve FCER1B geni de atopik hastalık ile ilişkili bulunmuştur (3,6-8).



Astım ile ilişkilendirilen genlerin işlevleri hala tam olarak bilinmese de farklı genlerin polimorfizmlerinin astımın kökenini, ciddiyetini ve tedaviye verdiği yanıtları etkilediği gösterilmiştir.

### **Epigenetik**

Epigenetik, genotipik özelliklerden bağımsız olarak gen ekspresyonundaki kalıcı fenotipik değişikliklerdir ve bu değişiklikler bir sonraki nesile aktarılabilir (9). Astım ve alerjik hastalıklarla ilgili epigenetik veriler son yıllarda artmaktadır. DNA ve histonlar arasındaki ilişki epigenetik mekanizmalar ile düzenlendiğinde genler transkripsiyonel olarak aktif veya inaktif hale gelirler. DNA metilasyonu, histon asetilasyonu, histon modifikasyonu ve anormal RNA ile indüklenen sessizleşme ekspresyonu gibi mekanizmalar ile epigenetik olarak genin anlamı değiştirilmektedir. Alerjik astım, aspirin ilişkili astım, persistan wheezingde astım ile ilişkili genlerde DNA'da metilasyon değişiklikleri saptanmıştır (10,11).

Kalıtılabilir ya da kazanılmış epigenetik mekanizmalar sonucu meydana gelen değişiklikler organizmayı doğrudan etkilemekte fakat DNA diziliminde değişikliğe yol açmamaktadır. Kazanılan epigenetik özellikleri birey yaşamı boyunca taşımaktadır. Çevresel faktörler, diyet, ilaçlar, yaşlanma ve hastalıklar ile epigenetik stabilizasyonun bozulması çeşitli hastalıklara yatkınlığa sebep olmaktadır (12,13). Gestasyonel dönemde immün sistemin Th2 fenotipine dönüşümüne neden olan hipermetilasyonun alerjik hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Yaşlanmayla birlikte DNA metilasyon ve gen ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir. Sigara ise alveolar makrofajlardaki histondeasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayarak inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (14–16).

### **Cinsiyet**

Astımda yaşam boyunca cinsiyete bağlı farklılıklar söz konusudur. Cinsiyet astım riskini yaşa bağlı olarak etkileyen bir faktördür. Astım 13 yaşına kadar erkeklerde daha sık görülürken, 13 yaşından sonra kızlarda daha sık görülmeye başlar (17). Astımda cinsiyet farklılıkları, genetik, epigenetik, çevre, solunum mekaniği, immünolojik tepkiler, cinsiyet hormonları ve obezite olmak üzere birçok farklı faktör ile açıklanmaktadır (18).

Çocukluk çağındaki cinsiyet farklılıkları; erkek çocuklarda atopi prevalansının daha fazla olması, erkeklerde kızlara kıyasla hava yollarının göreceli daha dar olması ve erkek ve kız çocukları arasında semptom bildirmedeki farklılıklar ile açıklanırken, erişkin dönemde cinsiyet hormon farklılıkları ile açıklanmaktadır (17,18). Cinsiyet hormonlarının astım patogeneziindeki yerinin anlaşılması yaşamın çeşitli evrelerinde (puberte, gebelik, menoz gibi...) astım tedavisine katkı sağlayacaktır (18).

### **Obezite**

Obezite, prevalansı son yirmi yılda üç kat arttan dünya çapında bir salgın olarak değerlendirilmektedir ve astım dahil sayısız hastalığın etkeni olarak düşünülmektedir (19). Ayrıca obezite astım gelişimi için önemli risk faktörlerinden biri olarak bildirilmektedir. Fakat astım obezite ilişkisinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (20). Ancak, mekanik faktörler, hormonlardaki değişiklikler, obeziteye bağlı sistemik inflamasyon, komorbiditeler ve genetik gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (21).

Astım obezite ilişkisi çeşitli yönleri ile değerlendirilecek olursa;

- Obez ve/veya aşırı kilo astımlı kişilerde inflamatuvar sürecin türü ve şiddeti etkilenir, bu da balgamda daha fazla nötrofil ve daha az eozinofil ile karakterizedir (20).
- Adipoz dokudan, astım patogenezinde yeri olan IL-6, tümör nekroz faktör- $\alpha$  ve eotaksan gibi pro-enflamatuvar mediyatörler salınmaktadır.
- Leptin, adiponektin ve ghrelin gibi mediyatörler hava yollarını etkileyerek astıma eğilimi arttırmaktadırlar (22,23).
- Obez kişiler daha düşük akciğer hacimlerinde solunum yaptıkları için bronko-konstriksiyon esnasında hiperenflasyon gelişimine daha yatkındırlar.
- Obezite astım tedavisini daha karmaşık hale getiren OSAS, GÖR gibi komorbiditeler ile ilişkilidir.
- Klinik olarak, obez astımlıların hastalık kontrolünün daha kötü olduğu ve daha sık alevlenme yaşadıkları bildirilmiştir.
- Obezitenin, azaltılmış bir kortikosteroid tedavisi yanıtı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (20).

### **Çevresel Faktörler**

#### **Allerjenler ve Atopi**

Aeroallerjenlere maruziyet, astım dahil olmak üzere allerjik hastalıkların patogenezinde önemli bir faktördür. Allerjenlerin astım alevlenmesinde rol aldıkları bilinmesine rağmen astım gelişimindeki etkileri net bilinmemektedir. Son veriler, iç mekân allerjenlerine karşı erken yaşta duyarlılığının, daha sonraki yıllarda astım gelişiminin bir göstergesi olduğu yönündedir (24). Çalışmalar, okul çağındaki astımlı çocukların % 80'inden fazlasının en az bir iç ortam alerjene duyarlı olduğunu ve allerjik duyarlılığın daha sonraki yıllarda hastalığın devam edeceğinin göstergesi olduğunu bildirmektedir (25–27). Allerjen maruziyeti ve duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjenle, allejen dozuyla, maruziyet süresiyle, yaşla ve genetik faktörlerle ilgili olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda, *Dermatophagoides pteronyssinus* veya *D. farinae* gibi ev tozu akarlarının, dünya çapında astımla ilişkili en önemli iç mekân alerjenlerinin kaynağı olduğu kabul edilmektedir (28). Çalışmalarda, ev tozu akarı maruziyetinin, şiddetli astım hastalarında bronşiyal düz kas proliferasyonunu seçici olarak arttırdığını gösterilmiştir (24,29).

Küf hassasiyetinin astım semptomlarının alevlenmesi ve hastalığın ağırlığı ile olan ilişkisi bilinmektedir. *Aspergillus* ve *Penisilyum* türleri genellikle baskın iç ortam küfü olarak kabul edilirken, *Alternaria* hem iç hem de dış ortamlarda önemlidir. Fare modeli çalışmasında, bu küflerin Th1 veya Th2'a proinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (30). Son yıllarda çeşitli küf türlerine maruz kalmanın koruyucu olduğuna dair klinik çalışmalar artmaktadır. Tischer ve arkadaşlarının 189 olguyu 10 yıl boyunca takip ettikleri çalışmasında, doğumdan kısa bir süre sonra yüksek mantar çeşitliliğine maruz kalmanın, ileriki çocukluk döneminde hisli ve aeroallerjen duyarlılığı gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (31).

Hamamböceği, kentsel alanlarda önemli iç mekân alerjeni sayılırken; son yıllarda fare, kedi, köpek allerjenleri de kentsel iç mekân allerjenleri olarak tanımlanmaktadır. Hem fare hem de hamamböceği maruziyeti, astımı kötü yönde etkileyerek, artmış atak, azalmış solunum fonksiyon değerleri ve azalmış bronkodilatör yanıtına yol açar. Evcil hayvan (kedi ve köpek) allerjenleri kolay transfer olmaları nedeniyle bu hayvanlara bağlı allerji toplumda sık görülmektedir (24).

Polen, mevsimsel allerjik astım ve allerjik rinit, allerjik rino-konjonktivit için iyi bilinen bir faktör olsa da mevsimsel allerjik astım gelişimindeki rolü tam olarak belli değildir. Allerjik rinitli hastalarının yaklaşık yarısında 9 yıl içinde mevsimsel allerjik astım geliştiği bildirilmiştir. Allerjik astımın allerjene spesifik IgE'ye bağlı aktivasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Polen allerjenlerinin hassaslaşmış mast hücreleri ve bazofiller üzerinde Fc $\epsilon$ R1 'ye bağlanan IgE'ye çapraz bağlanması, histamin salınımına, triptazın ve sülfidopeptid lökotrienlerin, trombosit aktive edici faktörün ve prostaglandin D2'nin oluşumuna yol açar. Ayrıca Tip 2 kaynaklı inflamasyonda, Th2 ile ilişkili sitokinler (IL4, IL5, IL9, IL13) üreterek allerjik astım gelişmesine neden olur (32).

Atopi, kalıtsal olarak çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE yanıtının oluşmadır. Atopi varlığı astım gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Genç erişkinlik döneminde görülen atopi, 40-64 yaş arası yetişkinlerde görülen astımın güçlü bir belirleyicisidir (33).

### **Mikrobiyota**

İnsan vücudunda yaşayan ve insan hücresi olmayan, bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların (bakteri, mantar, protozoa) oluş-

turduğu ekolojik topluluğa mikrobiyota, bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu ise mikrobiyom olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyota, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve bağışıklık sistemleri de dahil olmak üzere birçok organ sisteminde hastalık ve sağlık arasındaki dengeyi etkiler. Bu mikroorganizmaların gen temelli yöntemlerle belirlenmesi ile mikrobiyotanın astım gelişimindeki yerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (34–36).

Bağırsak mikroflorasının ana metabolitleri, kısa zincirli yağ asitleri (monokarboksilik asit), dikarboksilik asitler (süksinik asit), hidroksi asitler (laktik), amino asitler (Ğ-alanin, Ğ-aminobutirik asit, glutamik asit, Ğ aminokaproik asit), siklik nükleotidler (cAMP, cGMP) ve gazlardır. Fare deneylerinde kısa zincirli yağ asitlerinin seviyesindeki azalmanın, solunum yollarındaki alerjik reaksiyonların artmasına yol açtığını bulunmuştur (37). Kısa zincirli yağ asitleri, CD4 + Foxp3 düzenleyici hücreleri uyarak proenflamatuvar sitokin oluşumunun azalmasına sebep olur, T hücreleri T helper 1 fenotipine dönüşür. Ayrıca bakteri kolonizasyonu IgA ve CD4 + T hücrelerinin uyarak IgE seviyesinde azalmaya sebep olur. Kısa zincirli yağ asit miktarının azalması, Th2 hücrelerinin aktivasyonu ile beraber spesifik IgE, mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin seviyelerinin artmasına katkıda bulunur. Bu durum bronş hiperreaktivitesine ve astım gelişimine yol açmaktadır (36).

Akciğer mikrobiyotasının astım patogeneziindeki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte çocuğun yaşamının ilk yıllarında, iç ortam allerjen maruziyeti, viral enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı ile atopi ve astım gelişiminin ilişkili olduğu bilinmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde patojenik olmayan bakteri kolonilerin hava yollarına yerleşmesi ile Tip 2 enflamasyonun daha az gelişmesi nedeniyle akciğer mikrobiyomunun astıma karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (35).

### **Enfeksiyonlar**

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar astım patogeneziinde önemli faktörlerdir. Ayrıca astımlı hastalar, bozulmuş mukozal ve sistemik immün savunma ve atopi nedeniyle viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır (1). Çalışmalarda erken viral alt solunum yolu enfeksiyonları ile çocukluk çağı hırıltı ve astım gelişimi arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (1,17,38,39). Bu ilişkinin mekanizması net değildir ancak virüslerin hava yolu enflamasyonunu arttırarak duyarlı konakta hışıltı ve astımı tetikleyebileceği düşünülmektedir. Doğumdan itibaren takip edilen olguları inceleyen bir kohort çalışmada çocukluk çağı astım vakalarının %13'ünde infant döneminde respiratuar sinsityal virüs'e (RSV) bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı bildirilmiştir (40).

Virüs ve bakteriler bağlı astım gelişimi 4 mekanizma ile açıklanmaktadır (41):

- Değişen hava yolu fonksiyonları ve mekaniği
- Bozulmuş mukozal immun yanıt
- Bozulmuş sistemik immun yanıt
- Atopik sensitizasyon

Diğer yandan çocukluk çağı enfeksiyonları ve bazı mikrobiyal antijenlere maruz kalmanın allerjiyle negatif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir. Hijyen hipotezi, son dekada sanayileşme ile astım ve alerjik hastalık insidansının arttığını gösteren büyük epidemiyolojik verilere dayanmaktadır. Zaman içerisinde artan antibiyotik kullanımı, iyileştirilmiş hijyen ve kentleşme, özellikle çocuklarda, enfeksiyonlara ve çeşitli çevresel mikroorganizmalara maruz kalma olasılığını azalttığı tahmin edilmektedir. Mikrobiyolojik çeşitlilik ile atopik hastalık arasında ters ilişki hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır. Erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyet, çocuğun immun sisteminin TH1 yönüne kaymasına sebep olarak astım ve diğer alerjik hastalıkların riskini azaltacaktır (1).

### **Sigara**

Aktif sigara içmenin astım gelişimi için risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir. Özellikle sigara içen kadınlarda astım gelişme riski daha fazladır. Sigara içen astım hastalarının prevalansının genel popülasyon ile aynı olduğu bulunmuştur. Bunun yanında sigara içen astım hastalarında astım kontrolünün sigara içmeyenlere göre daha zor olduğu gösterilmiştir (1,2,42).

Aktif sigara içiciliği, alerjik erişkinlerde yeni başlangıçlı astım gelişimine zemin hazırlar. Buna ek olarak çocukluk çağı astımıyla, ebeveynlerin sigara içiciliği arasında direkt ilişki olduğu görülmüştür (1). 76 çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde prenatal veya postnatal dönemde pasif sigara dumanına maruz kalan çocuklarda astım riskinin %21-85 oranında arttığı saptanmıştır (43).

Sigaranın hava yollarında enflamasyonu arttırarak, inhaler ve sistemik steroid tedavisine direnç gelişimine yol açarak astım kontrolünü kötü yönde etkilediği düşünülmektedir (1). Bu durumda sigara içen astım hastaları için tedavi rejimleri, daha yüksek dozda inhale kortikosteroidler (IKS), antilökotrienler ve bunların kombinasyonlarını içermelidir. Ayrıca sigara kullanımı, astım hastalarında akciğer kanseri, kalp-damar hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditeyi etkilediğinden kötü prognoz nedenidir (42).

### **İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği**

İç ve dış ortam hava kirliliği, astım gelişiminde ve astım semptomlarının tetiklenmesinde önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca birçok kirleticinin iç mekânda, dış mekânda-

kinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1,44). İnsanların soluduğu hava; kirleticilerin, allerjenlerin ve tahriş edici maddelerin karışımlarından oluşur. Hava kirleticileri nedeniyle hava yolu enflamasyonunda artma ve solunum fonksiyonlarında bozulma olduğu bildirilmiştir (1).

Ev tozu akarları, hamam böcekleri, küfler, kediler ve köpekler baskın iç mekân allerjenleridir. Endotoksin, genellikle ev tozunda bulunan gram negatif bakterilerin bir bileşenidir ve astımla birlikte kronik bronşit riskini de arttırdığı bildirilmiştir. Bu kirleticilere maruz kalan kişilerde astım semptomlarının belirgin olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca spesifik olarak yüksek endotoksin, partikül madde (PM<sub>2,5</sub>) ve nitrojenioksit (NO<sub>2</sub>) maruziyetinin astım atak nedeniyle daha fazla acil başvurusuna sebep olduğu gösterilmiştir (44).

Dış ortam hava kirliliğine maruz kalma ile azalmış akciğer fonksiyonu, astım alevlenmeleri, acil servis başvurusu arasındaki ilişki net olarak bilinmektedir (45). Dış ortam kirleticilerinden astım ile en güçlü ilişkilendirilen, NO<sub>2</sub> insidans oranı 0.80 (%95 CI, 0.71-0.90) ve PM<sub>2,5</sub> insidans oranı 0.81 (%95 CI, 0.67-0.98) olarak bulunmuş. Garcia ve arkadaşlarının 4140 çocuğu 1993-2014 yıllarında takip ettikleri çalışmalarında NO<sub>2</sub> ve PM<sub>2,5</sub>'teki düşüşler ile astım insidansında azalma olduğunu gösterdiler (46).

### **Diyet**

Günümüzde yeme alışkanlıklarındaki değişimler (taze meyve ve sebze tüketiminin azalması, fastfood tüketimin artması), yiyeceklerdeki doymamış yağ oranlarının artması, beta-karoten, E ve C vitaminlerin diyetle alımının azalması ve D vitamini seviyesindeki yetersizlik astım başta olmak üzere kronik enflamatuar hastalık riskinin artışına sebep olmaktadır (47).

Astım diyet ilişkisini gösteren bir meta-analizde; antioksidan etkiye sahip gıdalar açısından zengin bir diyet düzeninin astım kontrolünü iyileştirmede etkili olduğu, magnezyum takviyesi ile astım kontrolünde düzelme ve C vitamini takviyesi ile akciğer fonksiyonunda daha az düşüş olduğu bildirilmiştir. Yağ asidi takviyesi astım kontrolü ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesi üzerine etkili bulunmuşken, propolis ve kafein ile takviyenin de FEV<sub>1</sub> üzerine olumlu etki ettiği bildirilmiştir (48).

Astımlı hastalarda dengeli beslenme destek tedavisinin temel taşı oluştururken, sağlıklı beslenmenin kendisi de astımdan koruyucu etkiye sahiptir.

### **Astım Epidemiyolojisi**

Astım dünya çapında yaklaşık 334 milyon kişiyi etkileyen önemli bir kronik hastalıktır (49). Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çalışmalarda prevalans oran-

larının farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. İsviçre’de, 13-14 yaş arası çocuklarda astım prevalansı Global Astım Yüku Raporuna göre %2.3 iken yetişkin popülasyonun %7’sinde doktor tanıli astım mevcuttur (50). Avustralya’da doktor tanıli astım oranı %21, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ise %7.8 olarak bildirilmektedir. Son yıllarda atopik duyarlılık artışı ile allerjik rinit ve egzama gibi allerjik hastalıklarla beraber astım sıklığı da artmaktadır. Hastalık Kontrol Merkezinin yürüttüğü (Center for Disease Control-CDC) epidemiyolojik çalışmalar neticesinde ABD’de astım prevalansı 1970’te %3.0, 1996’da %5.5 ve 2008’de %7.8 olarak saptanmıştır (51). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) astım nedeniyle dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı olduğunu bildirmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağılı toplam kayıpların %1’ine karşılık gelmektedir (49).

Türkiye’de astım prevalansı şehirler ve bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Kıyı kesimleri, şehirler, metropoller ve düşük sosyoekonomik koşullarda astım daha sık izlenmektedir. Astım prevalansı erişkinlerde bölgesel prevalans sonuçlarına göre %2-17, çocuklarda %6-15 arasındadır (52). Türkiye’de astım prevalansı ve risk faktörlerini tespit etmek amacıyla yapılmış olan PARFAIT çalışmasında kırsal bölgede astım sıklığı kadınlarda %11.2, erkeklerde %8.5 olarak bulunmuştur. Kentsel alanlarda ise bu oran kadınlarda %7.5, erkeklerde %6.2’dir (53). Sağlık Bakanlığı 2017 yılı sağlık istatistiklerine göre onbeş yaş ve üzeri kişilerin son 12 ay içinde geçirdiği başlıca hastalık dağılımında, astım kadınlarda %10.3, erkeklerde %5.2 oranında görülmektedir (54).

Astımdan ölüm oranı diğer kronik hastalıklara göre daha düşüktür ve dünya genelinde ölümlerin %1’inden daha azını oluşturmaktadır. DSÖ verilerine göre, Güney Afrika düşük ve orta gelirli ülkeler arasında en yüksek astım mortalitesine sahipken, Hollanda yüksek gelirli ülkeler arasında en düşük astım mortalitesine sahip ülkedir (49).

Kronik hastalıklar arasında astım, sağlık harcamalarının dolaylı ve doğrudan artmasına sebep olur. Hastanede yatış ve ilaç maliyetleri doğrudan masrafları oluştururken, iş ve okul kaybı dolaylı masrafların çoğunu oluşturmaktadır (49). Ayrıca GINA raporunda, küresel ölçekte astım maliyetini büyük ölçüde ilaçların oluşturduğu belirtilmektedir (2). Astım maliyetlerinde rol oynayan faktörler arasında okuryazarlık durumu, artmış hastalık şiddeti, astım kontrolünün kötü olması, komorbidite varlığı ve kadın cinsiyet sayılmaktadır (49,51). Ülkemize ait mortalite ve maliyet verileri sınırlıdır.

Sonuç olarak astım önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Farklı topluluklarda ve coğrafi bölgelerde sıklığı ve seyri değişiklik göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: 111-6.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention, 2018*. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
3. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7: 95-100.
4. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 169-82.
5. Raby BA. Asthma severity, nature or nurture: genetic determinants. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 340-8.
6. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013; 382: 1360-72.
7. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science* 2008; 322: 881-8.
8. Zhang J, Paré PD, Sandford AJ. Recent advances in asthma genetics. *Respir Res* 2008; 15: 9: 4.
9. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 453-65.
10. Esteller M, Herman JG. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J Pathol* 2002; 196: 1-7.
11. Devries A, Vercelli D. Epigenetics of human asthma and allergy: promises to keep. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31: 183-9.
12. Bjornsson HT, Sigurdsson MI, Fallin MD, Irizarry RA, Aspelund T, Cui H, et al. Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering. *JAMA* 2008; 299: 2877-83.
13. Duru S, Kurt EB. Astım, çevre ve epigenetik. *Tüberk Toraks* 2014; 62: 165-9.
14. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic control of gene expression in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1295-301.
15. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10604-9.
16. Cosío BG, Mann B, Ito K, Jazrawi E, Barnes PJ, Chung KF, et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 141-7.
17. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *The Lancet* 2015; 386: 1075-85.
18. Shah R, Newcomb DC. Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis. *Front Immunol* 2018; 9: 2997.
19. Bates JHT, Poynter ME, Frodella CM, Peters U, Dixon AE, Suratt BT. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: S395-S398.
20. Carpaij OA, van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2018; 24: 42-49.
21. Özbek ÖY. Astım ve obezite. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5: 50-4.
22. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanism of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 35-43.
23. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 98-103.
24. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Indoor allergen exposure and asthma outcomes. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28: 772-7.



25. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *New Engl J Med* 1990; 323: 502-7.
26. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 26; 368: 763-70.
27. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 563-70.
28. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019; 74: 855-73.
29. Trian T, Allard B, Dupin I, Carvalho G, Ousova O, Maurat E, et al. House dust mites induce proliferation of severe asthmatic smooth muscle cells via an epithelium-dependent pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 538-46.
30. Vincent M, Corazza F, Chasseur C, Bladt S, Romano M, Huygen K, et al. Relationship between mold exposure, specific IgE sensitization, and clinical asthma: A case-control study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 333-9.
31. Tischer C, Weigl F, Probst AJ, Standl M, Heinrich J, Pritsch K. Urban dust microbiome: impact on later atopy and wheezing. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1919-23.
32. Xie ZJ, Guan K, Yin J. Advances in the clinical and mechanism research of pollen seasonal allergic asthma. *Am J Clin Exp Immunol* 2019; 8: 1-8.
33. Ferreira DS, Kaushik S, Smith CL, Dharmage SC, Benke GP, Thompson BR, et al. Associations of atopy and asthma during aging of an adult population over a 20-year follow-up. *Journal of Asthma* 2017; 1-8.
34. Katsoulis K, Ismailos G, Kipourou M, Kostikas K. Microbiota and asthma: Clinical implications. *Respir Med* 2019; 146: 28-35.
35. Carr TF, Alkatib R, Kraft M. Microbiome in Mechanisms of Asthma. *Clin Chest Med* 2019; 40: 87-96.
36. Ivashkin V, Zolnikova O, Potskherashvili N, Trukhmanov A, Kokina N, Dzhakhaya N, et al. Metabolic activity of intestinal microflora in patients with bronchial asthma. *Clin Pract* 2019; 28; 9: 1126.
37. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20: 159-66.
38. Kieninger E, Fuchs O, Latzin P, Frey U, Regamey N. Rhinovirus infections in infancy and early childhood. *Eur Respir J* 2013; 41: 443-52.
39. Xepapadaki P, Papadopoulos NG. Childhood asthma and infection: virus-induced exacerbations as determinants and modifiers *Eur Respir J* 2010; 36: 438-45.
40. James KM, Gebretsadik T, Escobar GJ, Wu P, Carroll KN, Li SX, et al. Risk of childhood asthma following infant bronchiolitis during the respiratory syncytial virus season. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 227-9.
41. Fuchs O, vonMutius E. Prenatal and childhood infections: implications for the development and treatment of childhood asthma. *Lancet Resp Med* 2013; 1: 743-54.
42. Bakakos P, Kostikas K, Loukides S. Smoking asthma phenotype: diagnostic and management challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 53-8.
43. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012; 129: 735-44.

44. Abramson MJ, Guo Y. Indoor endotoxin exposure and ambient air pollutants interact on asthma outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 652-4.
45. Thurston GD, Rice MB. Air pollution exposure and asthma incidence in children: demonstrating the value of air quality standards. *JAMA* 2019; 321: 1875-7.
46. Garcia E, Berhane KT, Islam T, McConnell R, Urman R, Chen Z, et al. Association of Changes in Air Quality With Incident Asthma in Children in California, 1993-2014. *JAMA* 2019; 321: 1906-15.
47. Wood LG. Diet, obesity, and asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: S332-S338.
48. Forte GC, da Silva DTR, Hennemann ML, Sarmiento RA, Almeida JC, de Tarso Roth Dalcin P. Diet effects in the asthma treatment: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018 24; 58: 1878-87.
49. Enilari O, Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Ann Glob Health* 2019; 22: 85.
50. Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux PO, Clarenbach C, Eich-Wanger C, Meyer F, et al. Diagnosis and Management of Asthma - The Swiss Guidelines. *Respiration* 2018; 95: 364-80.
51. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: S7-10.
52. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016 Güncellemesi, <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf>
53. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. PARFAIT Study of the Turkish Thoracic Society Asthma and Allergy Working Group. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 724-33.
54. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2017. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklen-ti/30147,turkcesiydijiv1pdf.pdf?0>

# Astım İmmunopatogenezi

Arzu Didem Yalçın

## Giriş

Astım, çocukları ve değişik yaş gruplarından erişkinleri etkileyen, tekrarlayan ataklar ile seyreden, hava yolu aşırı duyarlılığı, aşırı mukus salınımı, geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu remodeling ile karakterize kronik hava yolu inflamasyonudur. Astım, havayolunun çeşitli yapısal değişiklikleri ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık rastlanan kronik hastalıklardan biri olup, dünya çapında 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Bu rakamın ülkemiz için yaklaşık 3.5 milyon kişi civarında olduğu düşünülmektedir (1,2). Astım prevalansı ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, ortalama %1-28 arasında değişmektedir. Astım karmaşık bir sendromdur ve oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın immünopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Genetik yatkınlıkta mültifaktöryel poligenik kontrol söz konusudur. Ailesel olarak atopik hastalıklara yatkınlık söz konusudur. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı düşünülmüştür. Bunda hangi mekanizmanın rol oynadığı bilinmemekle birlikte, genetik olmayan faktörler üzerinde de durulmaktadır (1). Belirlenen demografik, klinik ve immünolojik özellikler doğrultusunda farklı 'astım fenotipleri' adı altında astım alt grupları belirlenmeye çalışılmaktadır. Th2 hücrelerinin ve başlıca interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin baskın olduğu yol aracılığı ile immünoglobülin (Ig)-E sentezi, havayolu eozinofilisi, düz kas hipertrofisi, mukus oluşumu ve havayolu aşırı duyarlılığı allerjik astım fenotipini oluşturmaktadır.

Astım, yardımcı T (Th) 2 hücreleri ile tetiklenen, burun ve üst hava yollarını da içeren tüm hava yollarının tek tip hastalığı olarak düşünülmeyle birlikte; günümüzde farklı patofizyolojik yolların sebep olduğu, değişken şiddette hırıltı, nefes darlığı ve öksürük atakları ile kendini gösteren heterojen bir kronik havayolu enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (2). T hücreler adaptif immün sistemin temel hücreleridir ve patojenlerin eradikasyonu yanında, otoimmün ve alerjik hastalıkların etyopatolojisinde önemli rolleri bulunur. Özellikle lenf nodlarında, profesyonel antijen sunan hücrelerin spesifik bir antijenik yapıyı sunmaları ile naive T hücreler her biri ayrı bir immün yanıtı yöneten farklı T hücre tiplerine farklılaşır. Bu T hücre alt gruplarının her birinin alerjik inflamasyonda farklı işlevleri vardır (2).

Th1 hücreleri hücre içi patojenlerin eradikasyonunu sağlayan hücrelerdir ancak fonksiyon bozuklukları organa özgü otoimmün hastalıklar ile sonuçlanır. Bu hücrelerin uyarılması ile Tbet transkripsiyon faktörü aktive olarak Th1 spesifik sitokin interferon (IFN)  $\gamma$  eksprese edilemeye başlar (3). Yapılan ilk çalışmalarda Th1 hücrelerinin astımın patogenezi öne çıkan Th2 hücrelerini antagonize ettikleri düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda astım atakları sırasında ve özellikle ağır astımlı hastaların hava yollarında Th1 infiltrasyonu ve artmış IFN-  $\gamma$  düzeyleri ve bu yolla nötrofilik inflamasyonun geliştiği bildirilmiştir (4,5). Sonuç olarak Th1 hücreleri alerjik astımda hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar süreçlere katkıda bulunabilirler.

Th2 hücreleri helmintler dahil olmak üzere parazitlere, hücre dışı patojenlere karşı immün yanıtın yönlendirilmesinde ve alerjik hastalıkların patogeneziinde rol oynarlar (6). Astım hastalarında, Th2 hücrelerinin ve sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13'ün bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) ve akciğer dokusunda arttığı ve hava yolu inflamasyonu, eozinofili, mukus aşırı üretimi gibi yanıtların patofizyolojisindeki önemi iyi tanımlanmıştır (7). Ancak Th2 spesifik sitokinlere karşı biyolojik ilaçların kullanıldığı kimi çalışmalarda çok etkin sonuçlara ulaşılamamıştır (8). Bu tedavilerle beklenenden daha az etki alınmış olması, astımın Th2 ile sınırlandırılmış bir hastalık olarak kabul edilemeyeceğini düşünülmüştür (9).

Geçmişte astımdaki hava yolu enflamasyonunun Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki paradigma sonucu geliştiğine inanılıyordu. İlerleyen yıllarda Th1 ve Th2 T hücre popülasyonlarından farklı Treg ve Th-17 T hücre alt grupları belirlendi ve bu hücreler arasındaki dengenin de astım gelişiminde önemli olabileceği düşünülmeye başlandı. Güncel pek çok literatür, Th17 hücreleri tarafından salınan IL-17 A'nın astım patogeneziinde ve özellikle de ağır persistan astımda önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ağır şiddetli ve kortikosteroid dirençli astımlıların balgamlarında ve BAL sıvılarında IL-17 ve nötrofil düzeyi artmış olarak gösterilmiştir. Serum IL-17 seviyesinin yüksekliği, ağır astım için bağımsız bir risk faktördür. Astımda

kortikosteroid direnci ve Th 17 hücreleri arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. IL-17 A ve IL-17F, GR-? reseptör ekspresyonunu arttırarak, kortikosteroid etkisinin azalmasına sebep olmaktadır. Yakın gelecekte, IL-17'nin özellikle steroid dirençli astımlılarda tümüyle aydınlatılması, bu hastalarda IL-17'yi hedef alan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini de sağlayacaktır. Th17 hücreleri ekstraselüler bakterilere ve mantarlara karşı immün yanıtı yönlendirir buna ek olarak birçok otoimmün hastalık ile de ilişkisi gösterilmiştir (10). Astımlı olgularda da periferik kanda, bronkoalveoler lavaj ve akciğer biyopsilerinde artmış Th17 ve IL-17 seviyeleri bildirilmiştir (11). Nötrofilik astım, eozinofilik astıma göre daha ciddi, daha sık ataklı ve steroid direnci ile ilişkili bir durumdur ve IL-17 artışı ile hava yolu epitel hücrelerinden nötrofil kemokinlerin salınımının uyarılarak nötrofilik inflamasyona aracılık ettiği gösterilmiştir (12). Buna ek olarak IL-17'nin hava yolu aşırı duyarlılığı, goblet hücresi hiperplazisine bağlı artmış mukus üretimi ve havayolu remodeling geliştirilmesinde de etkileri olabileceği tespit edilmiştir (13). Treg hücreleri otoreaktif CD4 + T hücrelerini inhibe ederek immünolojik self toleransın sağlanması ve immunsupresif etkileri ile otoimmün hastalıkların önlenmesi, enfeksiyon, metabolik hastalık, doku tamiri, kanser ve aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi çeşitli biyolojik süreçlerde inflamasyonun kontrol altına alınması için gerekli hücrelerdir (14). Ana transkripsiyon faktörü FoxP3 ve sitokinleri IL-10, transforme edici büyüme faktörü b (TGF-b)'dir (14). Alerjenlere maruziyet sonrasında oluşan immün yanıtın inhibisyonunda da Treg hücreleri önemli roller üstlenir, ancak IPEX sendromu olarak da bilinen ve FoxP3 genindeki bir mutasyona sahip hastaların Treg hücre disfonksiyonları nedeniyle şiddetli alerjik hastalıklar geçirdiğinin bildirilmesi ile bu T hücre alt tipine olan ilgi artmıştır (15). Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla, astımlı kişilerin akciğerlerinde veya periferik kanlarında azalmış Treg sayıları ve azalmış FoxP3 ekspresyonu gösterilmiştir (16). Bu bakımdan yaklaşılabilecek olursak alerjik astımda altta yatan asıl nedenin artmış Th1, Th2 veya Th17 değil de bu hücreleri baskılayan Treg hücrelerinin düzgün işlev görmemesi olabileceği akılda tutulmalıdır.

IL-22, IL-10 sitokin ailesinin bir üyesidir ve Th22 hücreleri tarafından özgün olarak eksprese edilirler (17). Farelerde yapılan bir çalışmada IL-22'nin epitel bariyerini güçlendirdiği ve hava yolu inflamasyonunu inhibe ederek koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir (18). Bir başka çalışmada IL-17 knock-out farelerde kompense IL-22 üretimi yoluyla hava yolu inflamasyonunun azaldığı gösterilmiştir (19). Ancak, her ne kadar astımda koruyucu etki oluşturuyor gibi görünse de, IL-22 ve Th22 hücrelerinin insan astımlı hastalardaki rolleri tam olarak ortaya çıkarılmamıştır.

Bu hücreler ilk kez 1993'de hava yolu inflamasyonunda bulunmuş ve spesifik olarak IL-9 eksprese ettikleri gösterilmiştir. IL-9, timik stromal lenfopoinetin (TSLP) ile indüklenen alerjik inflamasyona yol açar ve hava yolu epiteli içindeki mast hücrele-

rinin sayısını arttırarak alerjik hastalıkları şiddetlendirir (20). IL-9 knock-out farelerde goblet hücresi hiperplazisi ve mastositoz gelişmediği, anti-IL-9 antikorlu kullanılması ile havayolu remodeling için koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir (21). Ancak insanlarda IL-9'un blokajı ile pulmoner fonksiyon artışı veya astım alevlenme oranlarında bir düşüş görülmemiştir (22). Hayvan çalışmalarında elde edilen verilere rağmen insanlarda Th9 ve astım arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır.

İlk zamanlarda alerjik astımın aşırı, anormal Th2 hücre yanıtları nedeni ile olduğu düşünülüyordu. Son yıllarda yapılan çalışmalar farklı T hücre alt gruplarının bu patogeneze olan katkılarını ortaya koymaya başlamıştır. Astım artık sadece alerjen spesifik CD4 + T hücresi aracılı kalıplaşmış bir hastalık olarak değil, bir sendrom olarak değerlendirilmelidir. Astım patofizyolojisinde rol alan T hücre alt grupları ve bu hücrelerin birbiri ile etkileşimlerinin ortaya konması astımın tanı ve tedavisi için etkin bir yol gösterici olacaktır.

Allerjide bugün için saptanan pek çok genetik faktörden bazıları; Atopik hastalıklarla ilgili sitokinlerin; IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IL-6, IL-9, IL-12 ve beta adrenerjik ve steroid reseptörlerinin sentezini kodlayan genlerin yer aldığı 5q kromozomda çeşitli anomaliler tesbit edilmiştir. Dominant geçişli; IgE cevabı ile Fc $\epsilon$ R1b zincirinin yer aldığı 11q kromozomunda Dll S97 bağlantısı arasında ilişki gösterilmiştir. IgE cevabını düzenleyici rolü olduğu ileri sürülen T hücre reseptörü  $\alpha$  (TCR $\alpha$ )'nın yer aldığı 14. kromozomda da anomali saptanmıştır. 6. Kromozomun kısa kolunda yer alan HLA'ya bağlı allerjene spesifik çeşitli cevaplar gösterilmiştir. Herhangi bir deri testi pozitifliği ile HLA B8 Dw3 kodu arasında, Amb aV allerjeni ile HLA B7, SC31, DR2 kodu arasında, Amb aVI ile DR5 arasında, ev tozu akarları ile HLA-DRBI, DRB3, DRB5 ve DPBI arasında gibi ilişkiler gösterilmiştir (23–26).

Çevresel etkenlerden atopiye neden olan antijenlerin (allerjen) çeşitli immünositumulan özellikleri vardır. Çevresel kaynaklarda mevcut antijenlere, enjeksiyon, dijesiyon, inhalasyon yoluyla hepimiz maruz kalmamıza rağmen, sadece genetik yatkınlığı bulunanlarda bunlar allerjen olmaktadır. Atopik ya da alerjik bu bireylerde yanıt genellikle allerjene spesifik IgE antikorları ve IgG4 antikorları ile de olabilmektedir. Ancak IgE ve IgG4 olsun IL-4 ile stimule edilip, IFN- $\gamma$  ile inhibe olmaktadır. İnsana alerjik maddeler hayvanlarda aynı etkiyi göstermeyebilir. Etkinin görüldüğü dozda farklı olup, kişiden kişiye farklılık gösterir (27).

Bronşial astımda komplemanda klasik ve alternatif yollardan aktive olabilir. C3a ve C5a'nın aktive olması hücre enflamasyonunda artışa neden olur. Mukoza ve submukozada bulunan makrofajlar aktive olduklarında makrofaj kaynaklı büyüme ve değişim faktörleri salgırlar. Bu da fibroblastlarda kollagen yapımını hızlandırır. Kollagen bazal membranlarda birikir ve onları kalınlaştırır (28–30).

Mukoza ve submukozada bulunan makrofajlar aktive olduklarında makrofaj kaynaklı büyüme ve faktörleri salgırlar. Bu da fibroblastlarda kollagen yapımını uyarır. Kollagen bazal membranlarda birikir. Allerjide bazı adezyon moleküllerinin endotel epitel lökosit yüzeylerinde artmış ekspresyonları gösterilmiştir. Bunlardan en iyi bilineni epitel, endotel ve T lenfositlerinde ICAM-1 artışıdır. Bu da lümen eozinofil geçişini başlatarak, inflamasyonu artırır. Bundan başka endotelde artmış E-selektin, VLA-1, VLA-4 ekspresyonları da gösterilmiştir (31).

## **Sinir Sistemi ve Oksidatif Stresin Astım İmmünopatogenezindeki Rolü**

Kolinerjik, adrenerjik ve non adrenerjik, non kolinerjik (NANC); nöral mekanizmaların dengeli çalışmasının bozulması da hiperreaktif cevabı artırır. Asetil kolin (ACh) substans P (SP), nörokinin A (NK-A), NKB, NK-K, ceruloplazmin, kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) gibi nörotransmitterler; kolinerjik ve non kolinerjik eksitatuvar nöral sistemi oluşturlar. Norepinefrin (NE), epinefrin (E), vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), peptihistidin metyonin (PHM), malondialdehid(MDA), Total antioksidan kapasitesi, hidrojen peroksidad ( $H_2O_2$ ), nitrik oksit (NO) ise inhibitör adrenerjik ve non adrenerjik nörotransmitterlerdir. Ancak aynı sinirde inhibitör ve eksitatuvar nörotransmitterlerle birlikte yer almalarına rağmen, çeşitli uyarılanlarla ve dengesiz bir nöral kontrolde farklı salınımlar artmaktadır (32–35).

Noradrenalin (NE) salgılayan sempatik sinirler ve adrenalin (epinefrin =E) salgılayan böbrek üstü bezi ile sağlanır. Sempatik inervasyon solunum yollarında zengin sinir sisteminin aksine çok kısıtlıdır. İmmünohistokimyasal çalışmalar adrenerjik liflerin submukozal bezleri bronşial ve pulmoner damarları ve hava yolu ganglionlarını innerve ettiğini göstermiştir. Fakat hava yolu düz kaslarının ve alveollerinin direkt sempatik inervasyonu yoktur ve/veya çok azdır. Bronkomotor tonüs daha önemli bir şekilde dolaşımda bulunan adrenalin ile etkilenmektedir. Havayolunun adrenerjik kontrolü beta reseptörler yoluyla bronkodilatasyon artmış kan akımı ve mukus sekresyonu, alfa reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon, artmış mukus sekresyonu şeklindedir (36).

## **Non İmmün Mekanizmalar**

Mast hücrelerinin çeşitli etkenlerle (güneş, çeşitli gazlar, egzersiz) direkt olarak hazır mediatörlerin salınması söz konusudur. Bu medyatörler immünolojik olaylarda olduğu gibi düz kas, sekretuvar hücreler, damar endotelini etkileyerek ve afferent lifleri uyarak, düz kas hiperreaktivitesine sebep olurlar. Bu mekanizmaya terapötik olarak mast hücresi stabilizatörlerinin ve selektif H1 reseptör antagonistlerinin

olumlu etkileri söz konusudur. Özetlenecek olursa genetik ve çevresel etkenlerle duyarlı hale gelmiş immünolojik mekanizmalar kadar nöral ve non nöral, non immünolojik yol da sorumlu olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65.
2. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16:45-56.
3. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 713-58.
4. Cohn L, Homer RJ, Niu N, Bottomly K. T helper 1 cells and interferon gamma regulate allergic airway inflammation and mucus production. *J Exp Med* 1999; 190: 1309-18.
5. Mitchell C, Provost K, Niu N, Homer R, Cohn L. Interferon-gamma acts on the airway epithelium to inhibit local and systemic pathology in allergic airway disease. *J Immunol Baltim Md* 1950 2011; 187: 3815-20.
6. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
7. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 789-815.
8. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985-93.
9. Lötvall J, Akdís CA, Bacharier LB, Bjerner 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.
10. Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: Linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol* 2007; 19: 353-61.
11. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 301ra129.
12. Sorbello V, Ciprandi G, Di Stefano A, Massaglia GM, Favatà G, Conticello S, et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy* 2015; 70: 236-40.
13. Oda N, Canelos PB, Essayan DM, Plunkett BA, Myers AC, Huang S-K. Interleukin-17F induces pulmonary neutrophilia and amplifies antigen-induced allergic response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 12-8.
14. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity* 2013; 38: 414-23.
15. d'Hennezel E, Ben-Shoshan M, Ochs HD, Torgerson TR, Russell LJ, Lejtenyi C, et al. FOXP3 fork-head domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1710-3.
16. Provoost S, Maes T, van Durme YM, Gevaert P, Bachert C, Schmidt-Weber CB, et al. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma. *Allergy* 2009; 64: 1539-46.
17. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 857-63.



18. Takahashi K, Hirose K, Kawashima S, Niwa Y, Wakashin H, Iwata A, et al. IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen- induced eosinophilic airway inflammation *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1067-76.e1-6.
19. Sonnenberg GF, Nair MG, Kim TJ, Zaph C, Fouser LA, Artis D. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med* 2010; 207: 1293-305.
20. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 295-307.
21. Kearley J, Erjefalt JS, Andersson C, Benjamin E, Jones CP, Robichaud A, et al. IL-9 governs allergen-induced mast cell numbers in the lung and chronic remodeling of the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 865-75.
22. Oh CK, Leigh R, McLaurin KK, Kim K, Hultquist M, Molfino NA. A randomized, controlled trial to evaluate the effect of an anti-interleukin-9 monoclonal antibody in adults with uncontrolled asthma. *Respir Res* 2013; 14: 93.
23. Gerard JW, Blumenthal MN. Genetic factors. In: Weiss EB, Stein M, editors. *Bronchial Asthma*. 3th ed. Boston: Little Brown Comp; 1993. p. 26-31.
24. Godard P, Chanez P, Demoly P, Bousquet J, Pujol J L, Michel FB. *Asthmologie*. 1st ed. Paris: Masson; 1996.
25. Roitman-Johnson B, Blumenthal NM. Family analysis of histamine release. *J Allergy Clin Immunol* 81: 232, 1988.
26. Marsh DG. Genetic studies of Ig E responsiveness and asthma. In: Chanez P, Bousquet J, Michel FB, Godard P, editors. *From Genetic to Quality of Life*. 1st ed. Seattle: Hogrefe and Huber Publishers; 1996. p. 9-14.
27. King PT. Immunochemical properties of antigens that cause atopic diseases. In: Weiss EB, Stein M, editors. *Bronchial Asthma*. 3th ed. Boston: Little Brown Comp; 1993. p. 43-7.
28. Bukantz SC, Lockey RF. IgE mediate hypersensitivity. In: Weiss EB, Stein M, editors. *Bronchial Asthma*. 3th ed. Boston: Little Brown Comp; 1993. p. 68-78.
29. Barnes JB. Inflammation. In: Weiss EB, Stein M, editors. *Bronchial Asthma*. 3th ed. Boston: Little Brown Comp; 1993. p. 80-94.
30. Busse WW, Calhoun WF, Sedgwick JD. Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 520-4.
31. Laitinen LA, Laitinen A. Structural and cellular changes in asthma. Paris: Masson; 1994. p. 348-51.
32. Tural Onur S, Yalcin AD, Celik B, Gumuslu S. "Evaluation of d-dimer, CXCL8, homocysteine, eosinophil cationic peptide, 25(OH)-vitamin D and immunomodulatory OX-2 levels in allergic patients," *J Asthma* 2015; 52: 123-7.
33. Yalcin AD, Gumuslu S, Parlak GE, Bisgin A, Yildiz M, Kargi A, Gorczynski RM. Systemic levels of ceruloplasmin oxidase activity in allergic asthma and allergic rhinitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 34: 1047-53.
34. Yalcin AD, Gorczynski RM, Parlak GE, Kargi A, Bisgin A, Sahin E, et al. Total antioxidant capacity, hydrogen peroxide, malondialdehyde and total nitric oxide concentrations in patients with severe persistent allergic asthma: its relation to omalizumab treatment. *Clin Lab* 2012; 58: 89-96.
35. Yalcin AD, Bisgin A, Gorczynski RM. IL-8, IL-10, TGF- $\beta$ , and GCSF levels were increased in severe persistent allergic asthma patients with the anti-IgE treatment. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 720976.
36. Szentivany A. Adrenergic regulation. In: Weiss EB, Stein M, editors. *Bronchial Asthma*. 3th ed. Boston: Little, Brown Comp; 1993. p. 165-90.

# Astım Tanısı

Funda Aksu

Astım erişkinlerde ve çocuklarda sık rastlanan bir solunum yolu hastalığıdır. Astımın değişik fenotipleri ve farklı prezentasyonları olması nedeniyle tanımlanmasında yıllarca tartışmalar yürütülmüştür. Ancak genel kabul astımın “Global Initiative on Asthma” uzlaşısı doğrultusunda tanımlanmasıdır. GINA raporunda tanımlamada astım kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık olarak belirtilmiştir ve varlığı ve şiddeti zaman içinde değişkenlik gösteren wheeze, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık ve öksürük gibi solunumsal yakınma öyküsü ile birlikte değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasının bulunması olarak tanımlanmıştır (1,2).

Astım tanısı anamnez, fizik muayene ve değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi için akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile konulur. Bronşprovokasyon testlerinin ve hava yolu inflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi özellikle astım semptomlarının varlığına karşın akciğer fonksiyonlarının normal olduğu olgularda tanıda yardımcı olabilir (2,3).

## Anamnez ve Fizik Muayene

Astımda tipik semptomlar wheeze, nefes darlığı, göğüste baskı hissi ve öksürüktür. Bu semptomların aralıklarla tekrarlar vasıfta olması, gece veya sabah erken saatlerde belirginleşmesi, allerjenler (polen, ev tozu akarı, kedi tüyü, vb) veya irritanlara (soğuk hava, sigara dumanı, egzersiz, enfeksiyonlar gibi) maruziyet sonrası ortaya çıkması veya kötüleşmesi ve kendiliğinden ya da uygun tedavi ile iyileşmesi astım için klasik semptom paternidir. Olgularda başka bir solunumsal yakınma olmaksızın

izole öksürük, kronik balgam çıkarma, sersemlik, başdönmesi ve parestezi ile birlikte olan nefes darlığı, göğüs ağrısı ve gürültülü inspirasyon ile birlikte olan egzersiz dispnesi tanıda astım için tipik olmayan ve olguda astım tanısından uzaklaştıran semptomlardır (2,3).

Astımlı olgularda atopi öyküsü ve ailede astım ya da atopi öyküsü sağlıklı popülasyona göre daha sık olmakla birlikte tanı için gerekli değildir. Semptomların çocuklukta başlaması, egzema, allerjik rinit öyküsü veya ailede astım veya allerji bulunması solunumsal semptomların astıma bağlı olması ihtimalini artırır. Ancak bu özellikler astıma özgün değildir ve her astım fenotipinde bulunmaz (2).

Astımlı hastalarda mesleki astım olasılığı akla getirilmeli ve olgular bu yönde uygun şekilde sorgulanmalıdır. Yeni tanı erişkin astımlıların %5–20'si mesleksi maruziyet ile ilişkilidir. Özellikle yeni tanı konulan ve uygun tedaviye karşın semptomlarda yeterli kontrolün sağlanamadığı astımlı olgularda meslek öyküsü, maruziyetler ve hobiler detaylı sorgulanmalıdır. Olguların işyerinden uzaklaştıklarında (hafta sonu, izin dönemleri gibi) semptomlarında düzelme olması mesleki astımı akla getiren en önemli öyküdür (2).

Astımda fizik muayenede hiçbir bulgu olmayabilir. Fizik muayene bulguları genellikle olguların semptomatik olduğu dönemlerde saptanabilir. Bu nedenle fizik muayenenin normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık saptanan fizik muayene bulgusu hava akımı kısıtlanmasına bağlı olarak ortaya çıkan ekspirasyon uzaması ve oskültasyonda wheezing duyulmasıdır. Wheezing özellikle zorlu ekspirasyonda duyulabilir. Ciddi astım alevlenmelerinde ise wheezing duyulmayabilir ve esas fizik muayene bulgusu sessiz akciğerdir (1,2).

## Laboratuvar Testleri

### **Solunumsal Testler (Solunum Fonksiyon Testleri, Bronş Provokasyon Testleri, Egzersiz Testleri)**

Astım için tipik semptomları olan olgularda astım tanısının doğrulanması için ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığındaki değişkenliğin gösterilmesi gereklidir. Ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı değişkenliği ne derece yüksekse olguda astım olma olasılığı da o kadar yüksektir. Hava akımı kısıtlılığı değişkenliğinin fazla olması aynı zamanda astımın yeterli düzeyde kontrol altında olmadığına göstergesidir. Ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı değişkenliğinin gösterilmesinde temel yöntem spirometridir. Spirometri ile zorlu vital kapasite (FVC) ve 1. saniyedeki zolu ekspiratuvar volüm (FEV<sub>1</sub>) ölçülür. FEV<sub>1</sub>'in FVC'ye oranı hava akımı kısıtlılığının derecesini gösterir. Sağlıklı popülasyonda FEV<sub>1</sub>/FVC oranı 0.75–0.80'in üzerindedir. FEV<sub>1</sub>/FVC oranının bu

değerlerinin altında bulunması ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığını gösterir ve astım tanısını destekler (2,3).

Ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesinin ardından astım tanısının doğrulanabilmesi için ekspiratuvar hava akımındaki aşırı değişkenliğin gösterilmesi gereklidir. Bunun için de temel yöntem bronkodilatör reverzibilite testidir. Bronkodilatör reverzibilite testi olgunun bazal spirometri sonrası hızlı etkili bronkodilatör (200-400 mcg albuterol veya eşdeğeri) inhale etmesi sonrası spirometrinin tekrarlanması yoluyla yapılı ve postbronkodilatör ölçümde FEV<sub>1</sub> değerinde bazal FEV<sub>1</sub> değerine göre 200 mililitreden ve %12'den fazla artış saptanması halinde pozitif olarak yorumlanır. Postbronkodilatör ölçümde FEV<sub>1</sub> değerindeki artışın 400 mililitreden ve %15'den fazla olması astım tanısını daha kesin olarak destekler. Olgunun kullanmakta olduğu bronkodilatör ajanların test öncesi kesilmesi postbronkodilatör reverzibilite testinin pozitif bulunma olasılığını artırır (2,3). Standart olarak reverzibilite testi öncesi kısa etkili beta-agonistler ve antikolinerjiklerin  $\geq 4$  saat, uzun etkili beta-agonistler ve oral aminofilinlerin  $\geq 12$  saat önceden kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca olguların testten önce en az bir saat süresince sigara içmemeleri de önemlidir (4). Spirometrenin bulunmadığı durumlarda PEF ölçümü yapılarak bronkodilatör sonrası PEF değerinde  $\geq 20$  oranında artış saptanması da astım tanısını doğrular (2).

Astım semptomlarının değişken olması nedeniyle olgularda her vizitte değişken hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi mümkün olmayabilir. Bu nedenle de normal spirometrik sonuçlar olgularda astım tanısını dışlamaz. Astım düşünülen olgularda ölçümlerin duyarlılığının artırılabilmesi için spirometrik ölçümlerin özellikle olguların semptomatik olduğu dönemlerde tekrarlanması önemlidir. Yine spirometrik ölçümlerin sabah erken saatlerde yapılması da duyarlılığı artırabilir. Ağır astım alevlenmeleri ve viral enfeksiyonlar esnasında bronkodilatör reverzibilitenin kaybolabileceği de bilinmelidir (2,3).

Ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının değişkenliği mümkünse tedavi başlanmadan önce gösterilmeli ve kaydedilmelidir. Çünkü tedavi ile akciğer fonksiyonlarında düzelleme sağlandığında değişkenlik azalır. Ayrıca hastaların bir kısmında hava akımı kısıtlılığı zamanla fiks veya irreverzibl hale dönebilir (2).

Semptomatik dönemde başvuran bir olguda FEV<sub>1</sub> değerinin beklenen normal sınırlar içinde bulunması olguda mevcut semptomların astıma bağlı olma olasılığını düşürür. Ancak bununla beraber bazal FEV<sub>1</sub> değeri %80'in üzerinde olan hastalarda bronkodilatör veya kontrol edici tedavi ile akciğer fonksiyonlarında klinik olarak önemli oranda artış sağlanabilir. Predikte cetvellerin kısıtlılıkları olabilir ve bu sebeple kişilerin kendi en iyi akciğer fonksiyon değerlerinin ("personal best") kaydedilmesi önemlidir (2).

Astım düşünülen olguda ilk prezentasyonda bronkodilatör reverzibilite gösterilememişse ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının değişkenliğinin gösterilmesi için yukarıda sayılan yöntemler uygulanmalı ve astım tedavisinin başlanmasının aciliyeti değerlendirilmelidir. Eğer klinik olarak aciliyet düşünülüyorsa tedavi hemen başlanabilir. Ancak bu durumlarda kronik üst hava yolu öksürük sendromu, vokal kord disfonksiyonu, hiperventilasyon disfonksiyonel solunum, bronşektazi, kalp yetmezliği, KOAH, ilaca bağlı öksürük, parankimal akciğer hastalıkları ve santral hava yolu obstrüksiyonu gibi patolojilerin astımı taklit edebileceği unutulmamalı ve astım tanısının doğrulanması için tanısız testler birkaç hafta içerisinde mutlaka tekrarlanarak astım tanısı kesinleştirilmelidir (2).

Ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesinde postbronkodilatör reverzibilite dışında yararlanılabilecek diğer yöntemler PEF değişkenliği, 4 haftalık antiinflamatuar tedavi sonrası akciğer fonksiyonlarında artış, pozitif egzersiz provokasyon testi, pozitif bronşprovokasyon testi ve vizitler arasında akciğer fonksiyonlarında aşırı değişkenlik saptanmasıdır (2).

PEF değişkenliğinin hesaplanmasında hastalara PEFmetre verilerek sabah ve akşam PEF ölçümü yapmaları istenir. Günlük diüurnal PEF değişkenliği her gün için ayrı hesaplanan (gün içindeki en yüksek PEF değeri- gün içindeki en düşük PEF değeri) / gün içindeki en yüksek ve en düşük PEF değerlerinin ortalaması olarak hesaplanan günlük PEF değişkenliğinin  $\geq 1$  haftalık takipteki ortalamasının bulunması ile hesaplanır. Farklı PEFmetrelerin ölçüm kesinliği farklı olabileceği için tüm ölçümlerin aynı PEFmetre ile yapılması önemlidir. 1 ya da iki hafta süresince yapılan PEF takibinde hesaplanan ortalama günlük değişkenliğin %10'un üzerinde olması ekspiratuvar hava akımı değişkenliğinin aşırı olduğunu gösterir (2,5).

4 haftalık antiinflamatuar tedavi sonrası  $FEV_1$  değerinde bazal  $FEV_1$  değerine göre 200 mililitreden ve %12'den fazla veya PEF değerinde bazal PEF değerine göre %2'den fazla artış saptanması ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı değişkenliğinin aşırı olduğu yönünde kullanılabilir bir diğer objektif bulgudur. Egzersiz provokasyon testinde  $FEV_1$  değerinde %10 ve 200 mililitre düşme gerçekleşmesi, bronşprovokasyon testinde metakolin veya histamin inhalasyonu sonrası  $FEV_1$  değerinde %20 veya daha fazla düşme, solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olmadığı farklı vizitlerde yapılan akciğer fonksiyon değerlendirmelerinde  $FEV_1$  değerinde %12 ve 200 mililitreden fazla farklılık saptanması ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının aşırı düzeylerde olduğunu gösteren ve dolayısıyla astım tanısını destekleyen diğer parametrelerdir (2).

Bronş provokasyon testleri özellikle spirometrinin normal olduğu ancak klinik öykü ve semptomların astım düşündürdüğü olgularda başvurulabilecek bir yöntemdir. Bronş provokasyon testlerinde direkt ya da indirekt hava yolu uyarıları (me-

takolin, histamin) veya indirek uyarılar (mannitol, egzersiz) kullanılarak standart protokoller çerçevesinde akciğer fonksiyonlarındaki düşme incelenir (6,7). Direkt uyarılar ile yapılan bronşprovokasyon testleri yüksek sensitiviteye sahip olup semptomların mevcut olduğu dönemde histamin ya da metakolin provokasyon testinin negatif sonuçlanması astımı tanısını dışlamada kullanılır. İndirek uyarılar (egzersiz, mannitol gibi) ile yapılan bronşprovokasyon testleri ise astım için daha spesifik olup astım tanısını doğrulamak için faydalıdır (8).

Kliniklerde en sık uygulanan bronş provokasyon yöntemi metakolin inhalasyonu- dur. Olguya artan dozlarda metakolin inhalasyonu yaptırılarak FEV<sub>1</sub>'deki düşüş not edilir ve tipik olarak %20'lik düşüş saptanması pozitif kabul edilir. FEV<sub>1</sub>'de bu ölçüde anlamlı düşme saptanması durumunda da obstrüksiyonun geri çevrilmesi için hızlı etkili bronkodilatör inhale ettirilir. FEV<sub>1</sub>'de %20'lik düşüşe yol açan ajanın dozu (PD20) veya konsantrasyonu (PC20) test sonucu olarak bildirilir (6–8). Metakolin PC20 dozunun 4-8 mg/ml değerinden düşük olması testin pozitif olduğu ve olguda hava yolu aşırı duyarlılığının bulunduğu yönünde yorumlanır (3).

Bronş provokasyon testi pozitifliği astıma spesifik olmayıp alerjik rinit, KOAH gibi durumlarda da saptanabilir. Bu nedenle bronş provokasyonu astım tanısı koyulmasından ziyade semptomatik olgularda astımın dışlanmasında değerlidir. Bronş provokasyon testleri yorumlanırken havayolu aşırı duyarlılığının değişkenlik gösteren bir durum olduğu, allerjen maruziyeti, mesleki duyarlaştırıcılar ve viral enfeksiyon gibi duyarlaştırıcılara maruz kalınan dönemlerde belirgin iken çevresel maruziyetlerin iyi kontrol edildiği dönemlerde veya anti-inflamatuvar tedavi altında gerileyebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bronşprovokasyon testlerinin yorumlanmasında en önemli nokta testin negatif kabul edilebilmesi için test döneminde semptomların ve maruziyetlerin mevcut olması gerektiğidir. Antiinflamatuvar tedavi almayan ve semptomatik hastalarda negatif sonuçlar yüksek duyarlılığa sahiptir (3,8).

### Allerji Testleri

Cilt prik testleri astımlı hastada alerjik tetikleyicilerin belirlenmesi ve hastanın fenotipinin belirlenmesinde faydalıdır. Hastanın yaşadığı coğrafik bölgeye uygun allerjenlerle test yapılmalıdır. Allerjen-spesifik IgE ölçümleri cilt testlerinin alternatifi olmakla birlikte duyarlılığın daha düşük olması ve daha pahalı olması nedeni ile daha nadir kullanılır. Pozitif saptanan cilt prik test veya serum IgE sonuçları allerjenin semptomlara yol açtığını tek başına kanıtlamaz. Olgunun öyküsünün allerjen maruziyetinin semptomların oluşması veya artması ile ilişkili olduğunu desteklemesi gereklidir (2,3). Esasında allerji deri testi endikasyonları semptomların allerjenlerle ilişkisinin ortaya konulması, alevlenmeye yol açabilecek allerjenlerin belirlenmesi ve

eliminasyonunun sağlanması ve özel bir allerjene karşı duyarlılığın düzeyinin ortaya konulmasıdır. Testin uygunluğunun ve değerlendirilebilirliğinin anlaşılabilmesi için pozitif kontrolün mutlaka çalışması ve negatif kontrolün de negatif olması gereklidir. Aksi halde test ilaç/hastalık baskısı veya dermografizme bağlı olarak yanlış yorumlanabilir. Örneğin antihistaminikler deri cevabını önledikleri için farmakolojik özelliklerine göre testten belli bir süre önce bırakılmalıdır. Yine teknik uygulamada yapılan hatalar (testlerin birbirine çok yakın uygulanması (<2 cm), kanama, delme işlemi yetersizliği, allerjen solusyonlarının delme aracılığı ile veya silme işlemi sırasında birbirine bulaşması gibi) testin yanlış sonuçlanmasına neden olabileceğinden deneyimli merkezlerce uygulanmalıdır (9).

### Görüntüleme Yöntemleri

Rutin akciğer grafisinin astımda kullanımına ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır. Akciğer görüntülemesinin astım tanısındaki yeri olguların tariflediği astımla ilişkili semptomlara yol açabilecek ayırıcı tanılarının ve astımla ilişkili komplikasyonlarının dışlanmasına ilişkindir. Çünkü astımda tanı koydurucu bir görüntüleme bulgusu olmayıp hastalarda akciğer görüntülemesi normaldir. Özellikle wheezing veya öksürüğün altında yatabilecek yapısal anormallikler (konjental lobar amfizem, vb), kronik solunum yolu enfeksiyonları (tüberküloz, vb) ve yabancı cisim gibi patolojilerden şüphelenildiğinde direk akciğer grafisi ve gerekli görülürse ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (10–12). Özellikle atipik semptomların bulunduğu ve semptomların yeterli düzeyde kontrol altına alınmadığı olgularda yüksek rezolusyonlu akciğer tomografisi ile allerjik bronkopulmoner aspergilloz ve bronşektazi gibi patolojilerin araştırılması yapılabilir (13). Astım alevlenmelerinde de akciğer grafisi rutin olarak önerilmemektedir. Ancak kardiyopulmoner patolojiler, pnömotoraks ve pnömoni gibi mevcut klinik durumu komplike edebilecek veya ayırıcı tanıda düşünülecek patolojilerin araştırılması için kullanılabilir (2).

### KAYNAKLAR

1. Boulet LP. Approach to Adults with Asthma. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. *Middleton's Allergy*. 7th ed. Mosby Elsevier; 2009. p. 1345-65.
2. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019*. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 50.
4. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al; ATS/ERS Task Force. *Standardisation of spirometry*. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319-38.

5. Reddel H, Jenkins C, Woolcock A. Diurnal variability--time to change asthma guidelines?. *BMJ* 1999; 319: 45-7.
6. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
7. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017; 49.
8. Cockcroft DW. Bronchial Challenge Testing. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FE, editors. *Middleton's Allergy*. 7th ed. Mosby Elsevier; 2009. p. 1295-308.
9. Şekerel B, Mısırlıgil Z, Orhan F, Mungan D, Büyüktiryaki B. Allerji Deri Testleri: Nerede, Ne Zaman, Nasıl ve Ne Kadar? *Asthma Allergy Immunol* 2017; 15: 17-22.
10. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and Management of Asthma in Adults: A Review. *JAMA* 2017; 318: 279-90.
11. Spottswood SE, Liaw K, Hernanz-Schulman M, Hilmes MA, Moore PE, Patterson B, et al. The clinical impact of the radiology report in wheezing and nonwheezing febrile children: a survey of clinicians. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 348-53.
12. Halaby C, Feuerman M, Barlev D, Pirzada M. Chest radiography in supporting the diagnosis of asthma in children with persistent cough. *Postgrad Med* 2014; 126: 117-22.
13. Woods AQ, Lynch DA. Asthma: an imaging update. *Radiol Clin North Am* 2009; 47: 317-29.



# Astımda Fenotip ve Endotip Kavramları

Zeynep Ferhan Özşeker

Astım yüzyıllardır bilinen bir hastalıktır. Ancak zaman içinde astımla ilgili tanı, tanım kavramlarında ve tedavide değişiklikler olmaktadır. Bunların altında yatan temel sebep hastaların klasik astım tedavisine yanıtlarının benzer olmamasıdır. Hastanın özellikleri ile birlikte (yaş, cinsiyet, kilo vb.) altta yatan patofizyolojik mekanizmalarda da farklılık vardır. Bu farklılıklar astımda fenotip ve endotip kavramlarını doğurmuştur. Fenotip astım hastasının temel gözlemlenebilir özelliklerini tanımlarken, endotip altta yatan hücresel ve patofizyolojik mekanizmayı açıklar (1). Lötwall ve arkadaşları astımı endotip olarak; asprine tetiklenen, alerjik, mantar duyarlılığı ile ilişkili, şiddetli geç başlangıçlı, kros kayakçılarda görülen astım şeklinde alt başlıklar altında sınıflandırmıştır (2). Basit ama oldukça yararlı bir alt tiptedir. Ancak bazen endotip ve fenotip kavramları birbiri ile kesişmektedir. Genel olarak astım sınıflamasında fenotipler kullanılmaktadır (2). Haldar ve arkadaşları tarafından yapılan küme analizine göre belirlenmiş fenotiplerin de kendi içinde prognostik önemi olan değişiklikler olduğu gösterilmiştir (3). Astımdaki bu fenotip ve endotip kavramlarının ortaya çıkması ve hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması hedefe yönelik tedaviyi de gündeme getirmiştir. Altta yatan mekanizmaya göre geliştirilen biyolojik ajanlar özellikle klasik astım tedavisine yanıt vermeyen hastalar için ümit vericidir (**Tablo 1**)(4,5).

## Alerjik Astım

Astımlı hastaların %45-88'i bu grupta olup sıklığı en fazla olan astım fenotipidir. Ev tozu akarı, küf mantarı, polenler, evcil hayvan tüy ve epitelleri, hamam böceği sık tespit edilen inhalan alerjenlerdir. Polenler mevsimsel, ev tozu akarları gibi sürekli

**Tablo 1: Klinik ve fizyolojik özelliklerine göre fenotipler (1)**

Şiddetine göre astım

Atak eğilimine göre astım

Kronik hava yolu obstrüksiyonuna göre astım

Tedaviye direncine göre astım

Başlama yaşına göre astım

**Tetikleyici faktörlere göre fenotipler**

Aspirine duyarlı astım

Allerjik astım

Mesleksel astım

Menstrüel astım

Egzersizle tetiklenen astım

**İnflamatuvar özelliklerine göre fenotipler**

Eozinofilik astım

Nötrofilik astım

Pauci-granülositik astım

karşılaşılan alerjenlerse sürekli semptomlara neden olurlar. Erken başlangıç, genç erkek hastalar, genetik geçiş, mevsimsel değişkenlik, egzersizle tetiklenmesi belirgin özellikleridir (6). Tedavi klasik astım tedavisinden farksızdır. Ev tozu akar allerjisi olan ve kontrol altında astımı olan hastalarda allerjen spesifik immünoterapi düşünülebilir (7).

## Aspirinle Tetiklenen Solunum Yolu Hastalığı

Aspirin triadı, Samter's triadı ya da aspirin duyarlı astım gibi çeşitli isimlerle adlandırılır. Prevelansı hikayeye dayalıdır, erişkinlerde %21, çocuklarda %5 civarındadır. Eğer rinosinüzit ve nazal polipozis varsa aspirin duyarlı astım sıklığı %30-40'a çıkar. Kadınlarda siktir, başlangıç yaşı 30-34' tür. Aspirin ya da diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla astımın tetiklenmesi tanı koydurucudur. Aspirin duyarlı olmayan hastalarda kronik rinosinüzit, nazal polipozis, astım varlığı, 20 yaş üstünde başlangıç, periferik kanda eozinofili varlığı da bu fenotipin özelliğidir. Aspirin duyarlı astım tedaviye refrakter, şiddetli astım kliniğine sahiptir. Aspirin vb. ilaç alımı hayatı tehdit eden ataklara neden olabilir. Rinore ve nazal konjesyonun ilk belirti olarak başladığı tipleri astımın tedaviye dirençli olacağına göstergelerindedir. Sıklıkla anosmi vardır, burun belirtileri başladıktan 1 ila 5 yıl sonra aspirin duyarlılığı ve astım ortaya çıkar (8).

### Tedavi

Klasik astım tedavisinden farklı değildir. Lökotrien antagonistleri semptomları kontrol altına almakta etkili olabilir. Yine bu grup hastaya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan uzak durması mutlaka söylenmelidir. Antiinflamatuvar analjezik olarak COX-2 inhibisyonu yapan ilaçlar tercih edilmeli, bununla birlikte bu ilaçların da yüksek dozlarda COX-1 inhibisyonu da yapabileceği bilinmelidir. Eşlik eden rinit, sinüzit ve nazal polip varlığında bunlara yönelik nazal steroid, özellikle makrolid grubu antibiyotik, polip cerrahisi önerilebilir. Polipektomi sonrası nüksün sık olduğu unutulmamalıdır. Şiddetli burun tıkanıklığı ve anosmi durumunda kısa süreli sistemik steroid verilebilir. Aspirin duyarlı astımı olan hastalara özel şartlarda aspirinle duyar-sızlaştırma tedavisi düşünülebilir (9).

### İnfeksiyonla Tetiklenen Astım

İnfeksiyonlar hem astımın ortaya çıkmasında hem de var olan astımın tetiklenmesinde önemlidir. Özellikle Respiratory sincystial virüs (RSV), Rhinovirüs gibi virüsler hem astımın başlamasından hem de ataklarından sorumludur. Adenovirüs, Chlamydia ve Mycoplasma ise hastalığın kronik sürece geçişinden sorumludur. Enfeksiyonun akut döneminde nötrofilik infiltrasyon hakimken, ilerleyen süreçte eozinofilik infiltrasyon gelişir (10).

### Tedavi

Klasik astım tedavisinin yanı sıra influenza aşılı ve gerekirse pnömokok aşılı önerilebilir (11). Hem atipik bakteriyel enfeksiyonlara yönelik hem de antiinflamatuvar özelliklerinden faydalanmak için makrolid grubu antibiyotikler seçilebilir (12).

### Egzersizle Tetiklenen Astım

Astımlı hastaların çoğunda egzersiz sırasında beklenen maksimum kalp hızının %80-85'ine ulaşırsa atak ortaya çıkar. Astımlı hastalarda sıklığı %90 civarındadır.. Tek başına bir astım şekli olduğu söylenemez, çünkü hastalığı çok hafif olan hastalarda belirtiler yalnızca şiddetli egzersizle ortaya çıkar. Bronşial hiperreaktivitenin şiddeti ile ilgilidir, bu nedenle egzersizle tetiklenen bronkokonstrüksiyon teriminin kullanımı daha uygundur. Mekanizması egzersiz sırasında aşırı soluk alıp vermeye bağlı soluk yollarının kuruması ve inflamatuvar mediaotörlerin mukozada birikmesi ile açıklanabilir. Yoğun egzersizden bırakılmasından 3-5 dakika sonra belirtiler başlar ve 15 dakikada maksimum seviyeye ulaşır. Egzersiz sonrası FEV1 değerinde %10 ve daha fazla düşüş tanı koydurucudur (13,14).

**Tedavi**

Semptomlar kısa etkili  $\beta 2$  agonist uygulaması ile tamamen düzelir. Egzersiz öncesi beta-2 agonist kullanımı da atağı önleyebilir (13,14).

**Egzezerbasyona Yatkın Astım**

Bu grup hastalar sık atak geçirme eğilimindedir, yani bu fenotipin tanımı tamamı ile geçirilen atak sayısı ile ilişkilidir. Kötü astım semptomları ile karakterizedir. Erken yaşta ortaya çıkar, geçirilmiş pnömoni ile ilişkilidir, Afrikan Amerikalılarda sıktır, FEV<sub>1</sub> değeri genellikle kişinin beklenen en iyi değerinin %69'unun altındadır, nonsteroid antiinflamatura ilaçlarla tetiklenir, menstrüel dönemde semptomlar kötüleşir (15,16). Normalin iki katı fazla inhaler steroid kullanımı ya da sistemik steroid kullanımı gerekir (16,17).

**İrreverzibl Hava Yolu Obstrüksiyonuyla Seyreden Astım**

Bu subgroup astımın önemli fenotiplerindedir. FEV<sub>1</sub>/FVC oranı yaşlarına ve kendi en iyi değerlerine göre düşüktür. FEV<sub>1</sub> değeri inhale steroid tedavisi ve kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrasında da %90'ın altındadır (4).

**Tedavi**

Klasik astım tedavisinden farklı değildir. Inhale steroid ve uzun etkili  $\beta 2$  agonist kombinasyonu tercih edilmelidir. daviye yardımcı olabilir. Bu grup hastada tiotropium da tedavide yararlı olabilir (18).

**Eosinophilic Astım**

Hava yolunda eozinofillerin hakim olduğu astım fenotipidir. Tedaviyle kontrol altına alınması zor, inhale steroid tedaviye kötü yanıt veren astım fenotipidir. Astım geç yaşta ortaya çıkar, hastaların çoğu düşük kilolu, aspirine duyarlı astımı olan haslardır ve yine çoğunda nazal polip vardır. Balgamda eozinofil oranı %2 ve üstündedir (4).

**Nötrofilik Astım**

Bronş mukozasında nötrofiller hakimdir. Başlangıç yaşı geçtir ve sıklıkla şiddetli seyredir. Akciğer fonksiyon testleri düşüktür. Kortikosteroid tedaviye yanıt kötüdür, makrolid antibiyotiklerle tedaviye yanıt vardır (4).

## KAYNAKLAR

1. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-13.
2. 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.
3. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care*. 2008; 178: 218-24.
4. Dean K, Niven R. Asthma Phenotypes and Endotypes: Implications for Personalised Therapy. *BioDrugs* 2017; 31: 393-408.
5. Fajt ML, Wenzel SE. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 3-14.
6. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 393-401.
7. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2019. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
8. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 526-9.
9. Çelik G. Aspirin duyarlı astım. In: Çelik G, editor. Astım. Ankara: Grafitürk; 2012. p. 137-44.
10. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937-47.
11. Cates J, Rowe BH. Vaccines preventing for influenza in people with asthma. <http://cochranelibrary.com>, 2013, issue 2.
12. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston S. Asthma exacerbations: Origin, effect, and prevention, *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1165-74.
13. Pongdee T, Li JT. Exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110:311-5.
14. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018; 28: 31.
15. Schatz M, Nakahiro R, Crawford W, Mendoza G, Mosen D, Stibolt TB. Asthma quality-of-care markers using administrative data. *Chest* 2005; 128: 1968-73.
16. Griswold SK, Nordstrom CR, Clark S, Gaeta TJ, Price ML, Camargo CA Jr. Asthma exacerbations in North American adults: who are the "frequent fliers" in the emergency department? *Chest* 2005; 127: 1579-86.
17. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S94-138.
18. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-207.

## Astımda Kontrol Kavramı

Zeynep Ferhan Özşeker

Astımda kontrol kavramı 2006 yılında Global Initiative for Asthma (GINA) tarafından hazırlanan rehberin güncellemesinden bu yana, astımın değerlendirilmesinde kullanılan bir kavramdır. Astımda kontrol kavramı, hastalığın kişinin günlük yaşantısına etkisi, gece uykusu, acil kurtarıcı ilaç gereksinimi, solunum fonksiyon testi gibi astımın seyrini belirleyen önemli parametreleri değerlendirmesidir (**Tablo 1**). Bu yolla

**Tablo 1:** Astımda kontrol düzeyini belirleyici kriterler, GINA 2019'dan uyarlanmıştır

Astım semptom kontrolü			Astım semptom kontrolünün seviyesi		
Geçen 4 hafta içinde hastanın yaşadığı;			Tam Kontrol	Kısmi kontrol	Kontrolsüz
Haftada 2'den fazla astım semptomu	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>			
Astım nedeni ile herhangi bir gece uyanma	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Hiçbiri yok	Bunlardan 1-2'si	Bunlardan 3-4'ü
Haftada 2'den fazla rahatlatıcı ilaç kullanma ihtiyacı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>			
Astım nedeni ile herhangi bir aktivitenin kısıtlanması	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>			

*Değerlendirme: Tam kontrol: Hiçbiri yok; Kısmi kontrol: Bu kriterlerden 1-2'si varsa; Kontrolsüz: Bu kriterlerden 2-3'ü varsa.*

hastanın tedavisinin yolunda olduğu ya da tedavinin yeterli olmadığına, doz artırımı ya da azaltılmasına karar verilebilir. Bazı risk faktörleri de astımda kontrolün kaybına neden olabileceğinden hastanın durumu buna göre değerlendirilip, tedavisi düzenlenmelidir (**Tablo 2**). GINA 2014'te astım semptom kontrolünün değerlendirilmesi oldukça kolay hale getirilmiştir.

<b>Tablo 2: Astımda kontrolün kaybı ve atak için risk faktörleri</b>
<b>Kontrolsüz astım için risk faktörlerinin belirlenmesi</b>
İlk tanı ve sonrasında periodik olarak risk faktörleri, özellikle atak geçiren hastalarda belirlenmeli. Tedavinin başlangıcında FEV <sub>1</sub> değeri ölçülmeli. Kontrol edici tedavinin 3-6. ayında kişinin en iyi değeri belirlenmeli.
<b>Atak için potansiyel değiştirilebilir bağımsız risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kontrolsüz astım semptomları</li><li>• İKS kullanılmaması, tedaviye uyumsuzluk ve yanlış inhaler teknik</li><li>• Ayda 200 dozdan fazla KABA kullanımı</li><li>• Düşük FEV<sub>1</sub>, özellikle &lt;%60</li><li>• Major psikolojik veya sosyoekonomik problemler</li><li>• Maruziyet: Sigara, duyarlı allerjenle temas</li><li>• Komorbiditeler: Obezite, rinosinüzit, belirlenmiş besin allerjisi</li><li>• Balgam ya da kanda eozinofili</li><li>• Hamilelik</li></ul>
Diğer major risk faktörleri; Astım nedeni ile entübe edilmiş olmak ya da yoğun bakım yatışı olmak Son 12 ay içinde $\geq 1$ ciddi atak geçirmiş olmak
Bu risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasına sahip olmak semptomlar kontrol altında olsa dahi atak geçirme riskini arttırır.
<i>KABA: Kısa etkili beta2 agonist; FEV<sub>1</sub>: Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye.</i>

# Astım Tedavisi

Müge Olguç  
Zeynep Ferhan Özşeker

## Giriş

Astım tedavisinin amacı, semptom kontrolünü sağlamak alevlenmeleri azaltmak, fiks havayolu obstrüksiyonunu ve ilaç yan etkilerini azalmaktır. Bu amaçla hastaların düzenli takipleri gereklidir. Bu takiplerde hasta hekim işbirliği sağlanmalı, astımı tetikleyen etkenlerden kaçınma önlemleri belirtilmeli, ilaçların doğru ve düzenli kullanımını anlatılmalıdır (1).

Astım tedavisi, oral, parenteral ve inhalasyon yoluyla olabilmektedir. Inhalasyon yoluyla olan tedaviler, ilaçların doğrudan havayollarına verilmesi ve burada birikmesi, etkisinin daha hızlı başlaması ve böylece daha düşük miktarlarda ilaç kullanılmasıyla yan etkilerin daha az görülmesinden dolayı diğer tedavi yollarına göre daha avantajlıdır. Yapılan araştırmalarda, inhalasyon yolu ile oral ve subkutan yolları karşılaştırıldığında; inhalasyon yoluyla olan tedavilerde etkinin daha erken başladığı ve uzun süre devam ettiği gösterilmiştir. Inhalasyon cihazları içerdiği ilaçlar, partikül büyüklüğü, aerosolün cihaza bağlı hızına göre farklı tiplerde olabilmektedir. Hastanın kolay ve doğru kullanabileceği cihaz sadece ilaç uygulamasının başarısını artırmakla kalmaz hastanın tedaviye uyumunu ve astım kontrolünü de artırır (2).

Astım tedavisinde inhaler yol çeşitleri

- Ölçülü doz inhalerler (ÖDİ): Hem kronik tedavide hem de atak tedavisinde kullanılabilen bir yoldur
- ÖDİ + 'Spacer'lar (hava haznesi): Cihaz uyum sorunu olan hastalar için ÖDİ'ye monte edilen bir hazne aracılığı ile uyum kolaylaşır, ilacın yan etkisi



de azalmış olur. Hem idame hem de atak tedavisinde kullanılabilir.

- Kuru toz inhalerler (KTI) (turbuhaler, discus, aerolizer): Cihazlarda ilaç kuru toz halindedir.
- Nebülizatörler: Genellikle astım atağında olan ya da cihaza uyum sağlayamayan çocuk ya da çok yaşlı hastalarda tercih edilir.

Jet tipi: Acil servislerde bulunur.

Ultrasonik tip: Ev tipi denilen kompresörlerdir.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici, rahatlatıcı (kurtarıcı, semptom giderici), ek tedaviler olarak üçe ayrılır.

Kontrol edici ilaçlar astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak için günlük olarak uzun süreli kullanılan antiinflamatuvar etkileri olan ilaçlardır. Alevlenmeleri ve akciğer fonksiyonu kaybını azaltmayı hedefler. İn hale ve sistemik steroidler (İKS ve OKS), inhale steroidler ile beraber kullanılan uzun etkili beta2 agonistler (İKS/LABA), lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), teofilin, kromonlar bu grupta yer almaktadır (1).

## İnhale Kortikosteroidler

Astımdaki inflamasyonun tedavisinin temel ajanı kortikosteroidlerdir. Oral kortikosteroidlerin yan etkileri düşünülecek olursa, astım gibi kronik bir hastalıkta uzun süreli kullanımları mümkün değildir. Hem etkileri daha az olduğu hem de hedef organa direkt ulaşımından dolayı inhale kortikosteroidler (İKS) astım tedavisinin temel yapı taşıdır.

İKSler astım semptomlarının, hava yolu aşırı duyarlılığının, hava yolu inflamasyonunun, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılmasında, astıma bağlı mortalitenin azaltılmasında, yaşam kalitesinin, akciğer fonksiyonlarının artırılmasında, sonuç olarak astımın kontrol altına alınmasında etkilidir (3–7).

İnhale kortikosteroidlerin lokal yan etkileri, orofaringealkandidiyaz, ses kısıklığı (disfoni) ve üst solunum yolu irritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür. Yüksek dozda uzun süre kullanılan inhale steroidlerin sistemik yan etkileri ciltte kolay morluk oluşumu, böbreküstü bezlerinin baskılanması ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır. İKS kullanımına bağlı astımlı hastalarda artmış pnömoni riski de gösterilmiştir (8–13).

## Beta2 Agonist İlaçlar

Beta2 agonist ( $\beta_2$ AR) ilaçlar bronş düz kasındaki adreno reseptörlere bağlanarak bronkodilatör etki gösterirler. 5000 yılı aşkın süredir etkileri bilinen, son 100 yıldır

da üzerlerinde yoğun araştırma yapılarak yan etkileri azaltılmaya çalışılan ilaçlardır (14). Uzun etkili olanlar bronkoobstrüksüyondan koruyucu etkileri için tercih edilirken kısa etkili olanlar akut ataklarda brokodilatör etkileri için kullanılmaktadırlar.  $\beta_2$ ARler akciğerde epitel, submukozal bezler, damar endoteli ve düz kaslarında, mast hücresi, bazofil ve eozinofil yüzeyinde bulunur (15). Üç tür resptör üzerinden etki eder  $\beta_1$  tremor, taşikardi ve terleme yan etkilerinden sorumludur,  $\beta_2$  bronkodilatör etki,  $\beta_3$  resptörler yağ dokuda bulunur ve henüz etkileri tam bilinmemektedir. UEBA bronkodilatasyon etkisi en bilinen etkileridir. Bununla beraber bronş düz kas hücre proliferasyonunu azaltmakta, anjiogenezi de azaltarak remodelling üzerine olumlu etkiler yapmaktadır. Damar geçirgenliği, mast hücrelerinden medyatör salınımını azaltırlar (14,15).

Halihazırda üç tip  $\beta$  agonist ilaç vardır; kısa etkili, uzun etkili ve ultra uzun etkili ilaçlar. Kısa etkili olanlar salbutamol (etki süresi 5 dakikadan kısa sürede başlar, 3-6 saat devam eder), terbutalin (etki süresi 5 dakikadan kısa sürede başlar, 4-6 saat devam eder). Uzun etkili  $\beta_2$ ARler salmeterol, formeterol, olodaterol, vilanterol dır. Bunlardan son dört ilacın etki süresi ilk beş dakikada başlar ve 12 saat devam eder. Ultra uzun etkili olanlar indakaterol özellikle KOAH tedavisinde önerilmektedir etkisi 24 saat devam eder. Tek başına inhale steroid ile astım kontrolü sağlanamıyorsa, tedaviye uzun etkili beta2agonist kombinasyonları ile devam edilebilir. Astımda tek başına uzun etkili beta2agonist kullanılması önerilmez. Global Initiative For Asthma (GINA) 2019 yılı önerilerinde astımda birinci ve ikinci basamakta dahil  $\beta_2$ ARleri tek başına kullanmak yerine bu basamakta hasta ihtiyaç hissettiğinde inhale steroid (İKS)+ formoterol kombinasyonunun atakları önlemede oldukça etkin olduğu ve bu basamaklarda gerektiğinde kullanılması önerilmektedir (1,14,16).

Uzun etkili beta2-agonistin inhale steroide eklenmesi ile astımın klinik bulgularında düzelme, astım ataklarında azalma sağlanır. Bununla beraber, astım kontrolü tek başına inhale steroid kullanımına kıyasla daha düşük bir inhale steroid dozuyla sağlanır (17).

## Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Çalışmalarda lökotrien reseptör antagonistlerinin küçük ve değişken bir bronkodilatör etkisinin olduğunu, öksürük dahil olmak üzere semptomları azalttığını, akciğer fonksiyonunda düzelme sağladığını ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azalttığını göstermiştir (18–20).

Lökotrien antagonistleri iyi tolere edilir. Eozinofilik granümatöz polianjitis gelişmesi ile lökotrien reseptör antagonistleri kullanımı arasında herhangi bir ilişki

tespit edilmemekle beraber, bildirilen vakaları olması nedeni ile bu ilişki tamamiyle dışlamak mümkün değildir (21–24).

## Teofilinler

Teofilinlerin, bronkodilatatör, antienflamatuar, immunmodulatör ve bronkoprotektif etkileri vardır.

Teofilin, özellikle yüksek dozlarda (>10 mg/kg/ gün) önemli yan etkilere neden olabileceği için dikkatli doz seçimi ve plazma düzeyi izlemi gerektirir, bu durum kullanımını kısıtlamaktadır. Başlıca yan etkileri, bulantı kusma, sinirlilik, uykusuzluk, baş dönmesi, aritmi konvulsiyon, hipotansiyon, hiperglisemi ve hipokalemidir (25,26).

## Antikolinerjikler

Kolinerjik reseptörleri bloke ederek bronkokonstriksiyonu engellerler. Kolinerjik bronkokonstriksiyon büyük hava yollarını etkilerken, beta agonistler hem büyük hem küçük hava yolunu etkilemektedir (27,28).

Kısa etkili ipratropiyum rahatlatıcı ilaç olarak kullanılırken, uzun etkili tiotropium aşır astımlı hastalarda tedaviye eklenmektedir.

Ağızda kuruluk ve acı tat gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Ek tedaviler, ağır astımlı hastaların tedavisine eklenen tedavi seçenekleridir. Tiotropium, antiIgE, Anti-interlökin 5 veya Anti-interlökin 5 reseptörü, OKS, bronşiyal termoplasti, alerjen immunoterapi bu grupta yer almaktadır (1).

## Astım Tedavisini Başlama ve Basamak Tedavisinin Genel Prensipleri

Astımda, basamak tedavisinin temelini hastalığın ağırlığına göre değişen inhalesteroidler oluşturmaktadır (**Tablo 1**) (1).

Hastanın semptomlarına uygun basamaktan başlanır. Tam kontrol sağlandıktan 2-3 ay sonra basamak inilir veya kontrol sağlanamadıysa basamak çıkarılır. Tüm basamaklarda ihtiyaç halinde kullanılmak üzere kısa etkili beta2 agonist vardır (1).

Astım tanısı konulduktan sonra kontrol edici tedaviye başlamak gerekir. İnhaler steroidlerin erken dönemde başlanması yanıtın daha iyi olmasını sağlayabilir. İKS'nin tanı konulduktan yıllar sonra başlanması daha fazla akciğer fonksiyon kaybına, daha sık astım alevlenmelerine ve daha yüksek dozlarda İKS kullanım ihtiyacına sebep olmaktadır (28–30).

**Tablo 1:** Astımda basamak tedavisi (1)

1. BASAMAK	2. BASAMAK	3. BASAMAK	4. BASAMAK	5. BASAMAK
Gerektiğinde İKS+formoterol (onaylı değil)  YA DA  Düşük doz İKS ve gerektiğinde KABA	<b>DÜŞÜK DOZ İKS</b> <b>Gerektiğinde KABA</b>  <b>YA DA</b>  Gerektiğinde İKS+formoterol (onaylı değil)	<b>DÜŞÜK DOZ İKS/UEBA</b>	<b>Orta doz İKS-UEBA</b>	<b>Yüksek doz İKS-UEBA</b> <b>Fenotipik değerlendirme için referans merkeze yönlendir</b> <b>± tedavi ekle, yani.tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R</b>
	Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) ya da düşük doz teofilin	<i>Orta doz İKS, ya da düşük doz İKS+LTRA #</i>	<i>Yüksek doz İKS, tiotropium ekle, ya da LTRA ekle#</i>	Düşük doz oral steroid ekle
<b>GEREKTIĞİNDE DÜŞÜK DOZ İKS/FORMOTEROL KOMBİNASYONU</b>				
<i>İKS: İnhaler kortikosteroid; LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti; KABA: Kısa etkili beta2 gonist; UEBA: Uzun etkili beta2 gonist.</i>				

Astım semptomları veya SABA ihtiyacı ayda iki defadan az olan son bir ayda astım nedeni ile gece semptomu olmayan, alevlenme için risk olmadığı gibi son bir yılda alevlenme olmadysa kontrol edici tedavinin başlanmaması düşünülebilir.

Astım semptomlarının az olduğu fakat, hastanın düşük akciğer fonksiyonlarının, son bir yılda OKS gerektiren astım atağının olması veya astım sebepli yoğun bakım ünitesi yatışının olması gibi alevlenme için bir veya daha fazla risk faktörünün olması durumunda düşük doz İKS başlanması önerilir.

Astım semptomlarının veya SABA ihtiyacının ayda veya haftada iki defadan fazla olması veya son 1 ayda bir veya daha fazla astım nedeni ile uykudan uyanması olan hastalarda düşük doz İKS başlanması önerilir.

Astım semptomlarının veya SABA ihtiyacı haftada iki defadan fazla olması durumunda düşük doz İKS veya daha az etkili olmakla beraber LTRA veya teofilin başlanması önerilir.

Çoğu günlerde astım semptomları olan, haftada bir veya daha fazla astım nedeni ile uykudan uyanması olan ve özellikle de risk faktörleri olan hastalarda düşük orta-yüksek dozda İKS veya düşük dozda İKS/LABA başlanması önerilir.

Astım başlangıcı ağır kontrolsüz astım veya akut alevlenme ise kısa süreli OKS ve yüksek dozda İKS veya orta dozda İKS/LABA gibi kontrol edici tedavi başlanması önerilir (1).

## KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention (Update 2019)*. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Newman S. *Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery*. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 365-78.
3. Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. *Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD007524.
4. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. *Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics*. *The American review of respiratory disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1990; 142: 832-6.
5. *Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma*. *The Childhood Asthma Management Program Research Group*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
6. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. *Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study*. *The American review of respiratory disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1992; 145: 890-9.
7. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. *Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma*. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group*. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
8. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. *Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma*. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-6.
9. Buhl R. *Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma*. *Allergy* 2006; 61: 518-26.
10. Lipworth BJ. *Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Int Med* 1999; 159: 941-55.
11. Barnes PJ. *Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 531-8.
12. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. *Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma*. *Belgian Multicenter Study Group*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 827-32.
13. Kim MH, Rhee CK, Shim JS, Park SY, Yoo KH, Kim BY, et al. *Inhaled Corticosteroids in Asthma and the Risk of Pneumonia*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11: 795-805.
14. Billington CK, Penn RB, Hall IP.  $\beta_2$ -agonists. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 237: 23-40.
15. Barnes PJ. *Distribution of receptor targets in the lung*. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 345-51.

16. Harris T, Koustoubos V, Guida E. Salmeterol modulates cell proliferation and cyclin D, protein levels in thrombin stimulated human cultured airway smooth muscle via an action independent of beta1 adrenoceptor. *Am J Respir Care Med* 1999; 159: A530.
17. Roberts JA, Bradding P, Britten KM, Walls AF, Wilson S, Gratziau C, et al. The long acting beta2 agonist salmeterol xinafonate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 275-282.
18. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
19. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD002314.
20. Dicipinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002; 39: 291-7.
21. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478-83.
22. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
23. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, et al. Asthma drug use and the development of Churg- Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16: 620-6.
24. Kalyoncu A, Karakaya G, Sahin A, Artvinli M. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: an accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma? *Allergol et Immunopathol* 2001; 29: 185-90.
25. Barnes PJ, Theophylline: New perspectives for an old drug. *Am J Respir Care Med* 2003; 167: 813-8.
26. Weinberg M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *New England J Med* 1996; 334: 1380-8.
27. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci* 1993; 52: 521-7.
28. Streck ME, Leff AR. Beta-2 adrenergic agonists. In: Martin RJ, Kraft M, editors. *Combination therapy for asthma and COPD*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 53-75.
29. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The inhaled steroid treatment as regular therapy in early asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1167-74.
30. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska A. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-34.

# Astımda Erişkinde Atak Tedavisi

Sinem Güngör

Astım atağı, astım tanısı olan bir kişide nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum ve göğüste baskı hissi gibi astım semptomlarının aniden ortaya çıkması ve buna solunum fonksiyon testlerinde bozulmanın eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Hastada atak akut olarak saatler içerisinde ortaya çıkabileceği gibi subakut olarak günler içinde de ortaya çıkabilir. Bazen hastaya astım tanısı ilk kez atakla konulabilir.

Çeşitli klinik semptom ve bulgular klinisyene astım atağının ciddiyetini belirlemede yardımcı olabilir (2). Öykü, mevcut semptomlar, fizik muayene, pulse oksimetri değerleri, arter kan gazı, solunum fonksiyon testleri atak şiddetini değerlendirmede yol göstericidir.

Hafif atak; günlük aktivitelerin astım semptomları ile kısıtlanması ve 2 günden uzun süre zirve ekspiratuar akım hızı (PEF)'de %20'den fazla azalma şeklinde tanımlanmaktadır. PEF değerinin beklenen ya da kişinin sahip olduğu en iyi değer in yarısının üzerinde olduğu ataklar "hafif-orta atak" olarak değerlendirilir.

Ağır atak; hastanın klinik olarak huzursuz, ajite ve ortopneik olduğu, kelimeler ile konuşabildiği, solunum sayısı dakikada 30'dan, nabız ise dakikada 120'den fazla, oda havasında oksijen satürasyonu (SaO<sub>2</sub>) %90'dan düşük, PEF'in beklenen ya da kişinin en iyi değerinin %50'sinin altında olduğu ataklardır.

Yaşamı tehdit eden atak; uyku hali ve bilinç bulanıklığı, sessiz akciğerin geliştiği ataklardır (1–3).

Astım atağında ağırlığa göre semptomlar ve klinik bulgular **Tablo 1**'de özetlenmiştir (2).

<b>Tablo 1: Astım atağında ağırlığı göre semptomlar ve klinik bulgular (2)</b>			
<b>Atak şiddeti</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ağır</b>
<b>Semptomlar</b>			
Nefes darlığı	Efor ile yatabilir	İstirahatte oturur	İstirahatte oturur
Konuşma	Cümle	Birkaç kelime	Kelime
Bilinç	Açık	Ajite	Ajite
<b>Bulgular</b>			
Solunum sayısı/ dakika	Artmış	Artmış	>30
Yardımcı solunum kası kullanımı	Yok	Çoğunlukla	Her zaman
Wheezing	Ekspiryum sonu	Ekspiryum süresince	İnspiryum ve ekspiryum süresince
Nabız/dakika	< 100	100–120	> 120
Pulsus paradoksus	Yok	Olabilir 10–25 mmHg	Var >25 mmHg
PaO <sub>2</sub> (oda havası)	Normal	≥60 mmHg	<60 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	<42 mmHg	<42 mmHg	≥42 mmHg
SaO <sub>2</sub> (oda havası)	>95	90–95	<90
PEF (beklenen veya kişinin sahip olduğu en iyi değer)	≥70	40–69	<40

Astım atağına neden olan faktörler tetikleyici ile karşılaşma ve antienflamatuar tedavi yetersizliğidir. Viral enfeksiyonlar, allerjenler, ilaçlar, emosyonel nedenler, egzersiz, soğuk hava, gastroözefageal reflü, başlıca tetikleyici faktörlerdir (1,4–6). Ani gelişen ataklardan çoğunlukla tetikleyici ile karşılaşma sorumlu iken, yavaş gelişen ataklardan antienflamatuar tedavinin yetersizliği sorumludur (3,7).

Astım atakları, astımın mortalite ve morbiditesini belirleyen en önemli faktörlerdir. Mortalite için risk faktörlerini taşıyan ve sık ağır atak geçiren hastalar yakın takip edilmeli, atağın erken döneminde tedavi için yönlendirilmelidir (1,2). Mortalite riski taşıyan hasta gruplarının özellikleri (2):

1. Atak nedeniyle entübasyon ve mekanik ventilasyon ile takip öyküsü olanlar
2. Son bir yılda astım nedeni ile acil servis başvurusu veya hastaneye yatış öyküsü olanlar



3. Oral steroid kullanan veya kullanmayı yeni bırakmış olan hastalar
4. İn hale steroid kullanmayan hastalar
5. Aşırı dozda beta2-agonist kullanan ( $\geq 1$  kutu/ay salbutamol veya eş değeri) hastalar
6. Psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar
7. Astım tedavisine uyumsuz hastalar
8. Gıda allerjisi olan hastalar.

## Evde Atak Tedavisi

Tüm hastaların kendisine özel, semptomlarını ve en iyi veya beklenen en iyi PEF değerini içeren kişiselleştirilmiş bir yazılı astım eylem planı olmalıdır (8). Kişisel astım yönetimi; tetikleyici faktörlerden kaçınma, sağlıklı davranışların benimsenmesi (sigara içmemek gibi), astım ilaçlarının düzenli kullanılması ve düzenli tıbbi takibi içerir (9). Astım eylem planı, ataklar esnasında kontrol edici ve kurtarıcı ilaçların nasıl kullanılacağı, kişinin ne zaman tıbbi yardım isteyeceğini içeren eğitim olup, hasta ve hasta yakınlarına verilmelidir (1). Yazılı eylem planı kişinin atağı erken tanınmasına ve erken müdahaleye yardımcı olur. Bu sayede hasta ve hasta yakınları semptom kötüleşmesini erken dönemde fark edip hafif atakların ilk tedavisini evde gerçekleştirebilir (1,9).

*Inhale kısa etkili beta2-agonistler (KEBA):* Tekrarlayan dozlarda inhale KEBA uygulanması semptomların kötüleşmesine sebep olan etken ortadan kalkana veya kontrol edici ilacın etkisi ortaya çıkana kadar rahatlatma sağlar (1). Atağın ilk saati içerisinde her 20 dakikada bir uygulanan 4–10 puf inhale KEBA genellikle semptomlarda hızlı bir düzelme sağlar. İlk saatten sonra tedaviye 3-4 saatte bir 4–10 puf (ihtiyaca göre 6–10 pufa kadar çıkılabilir) inhale KEBA kullanımına devam edilir. Semptomlar kontrol altına alınmışsa, PEF değeri beklenenin veya kişinin en iyi değerinin %60-80'ine ulaşılmışsa ek KEBA tedavisine devam etmeye gerek yoktur (3,8). Eğer tekrarlanan dozlarda KEBA kullanma ihtiyacı 1-2 günden fazla devam ediyorsa ve bu süre içerisinde kontrol edici ilaç dozu arttırılmadıysa arttırılmalıdır (1). 1897 çocuk ve 729 yetişkin astım hastasını inceleyen 39 çalışmayı kapsayan derlemede tedavide nebulizatör kullanımının, spacer kullanımına göre anlamlı fayda sağlamadığı gösterilmiştir (10).

*Inhale kortikosteroid (İKS):* Çalışmalarda İKS dozunu en az dört katına çıkarılması ile kötüleşmenin atağa dönüşmesine engel olduğu saptanmıştır (1,2,11). Flutikazon dozu, günde 2 kez 2 puf olarak önerilen 220 mcg'dan, günde 4 kez 4 puf olarak uygulanabilir. Benzer şekilde beklometazon da günde 2 kez 2 puf

verilen 160 mcg'dan günde 4 kez 4 pufa yükseltilebilir (11). Akut astım atağında 7–14 gün boyunca yüksek doz İKS (600–1600 mcg beklometazon dipropiyonat eş değeri) kullanımı kısa süreli oral kortikosteroid (OKS) kullanımına eşdeğer bir etkiye sahiptir (1,12). Tedaviye, hastanın semptomları gerileyene veya PEF değeri beklenenin veya kişinin en iyi değerinin %80'ine ulaşıncaya kadar devam edilmelidir (2).

*Düşük doz inhale kortikosteroid (Budesonid veya beklometazon) ile etkisi hızlı başlayan uzun etkili beta 2-agonist (UEBA) (Formoterol) kombinasyonu:* Tek inhaler cihaz içerisinde kurtarıcı ve kontrol edici olarak hızlı etkili UEBA (formoterol) ve düşük doz İKS (budesonid veya beklometazon) kombinasyonu erken dönemde uygulandığında OKS gerektiren atağı ve hastane başvurusu azalmaktadır (13). İKS, hızlı etkili UEBA (formoterol) kombinasyonu günde formoterol maksimum dozu 72 mcg olana kadar kullanılabilir. Bu şekildeki uygulama etkisi yavaş başlayan UEBA ile önerilmemektedir (1).

*Diğer İKS/UEBA kombinasyonları:* İKS / UEBA'yı sabit bir doz kombine cihaz ile alan yetişkinler için, İKS dozu, ayrı bir İKS inhaler ilavesiyle artırılabilir. Bu stratejiji standartlaştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (1).

*Lökotrien reseptör antagonistleri:* Kontrol edici ilaç olarak lökotrien reseptör antagonisti kullanan hastalar için atak esnasında bu ilaçlara yönelik öneri mevcut değildir (1).

*Oral kortikosteroidler (OKS):* Hastalara verilen yazılı astım eylem planı ne zaman ve hangi dozda OKS başlanacağını içermelidir. Kısa süreli OKS (40–50 mg/gün, 5–7 gün) kullanımı şu durumlarda önerilir:

- Rahatlatıcı ve kontrol ilaç doz artışına 2–3 gün boyunca klinik cevap alınmaması
- Kişinin en iyi veya beklenen PEF veya zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye (FEV<sub>1</sub>) değerinin <%60 olması
- Ağır atak öyküsü olması

Hastalar uyku bozukluğu, iştah artışı, reflü ve duyu durum değişikliği gibi OKS istenmeyen etkileri açısından bilgilendirilmelidir. Ayrıca OKS başlayan hasta en kısa sürede doktoru ile iletişime geçmelidir (1).

Hasta tarafından yönetilen atak tedavisi sonrası hastalar kontrol için birinci basamak hekimlerine başvurmaldırlar. Hekim tarafından semptom kontrolü ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi, yazılı eylem planının revize edilmesi, inhaler ilaçların kullanım teknikleri ve tedavi uyumları kontrol edilmez. **Tablo 2'**de astım atağının kişisel eylem planı ile hasta tarafından yönetimi özetlenmiştir (1).

**Tablo 2:** Astım atağının kişisel eylem planı ile yönetimi (1)

İlaç	Astımda kısa süreli kötüleşme (1-2 hafta)	Kanıt düzeyi
<b>Kurtarıcı ilaç dozunu artırır</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>KEBA</li> <li>Düşük doz İKS/formoterol*</li> </ul>	Kısa etkili bronkodilatör sıklığını artırır ÖDİ için spacer ekle Kurtarıcı ilaç sıklığını artırır (Maksimum formoterol dozu 72 mcg/gün olacak şekilde)	A A A
<b>Kontrol edici ilaç dozunu artırır</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>İdame ve kurtarıcı olarak İKS/formoterol*</li> <li>İdame tedavi olarak İKS, kurtarıcı KEBA</li> <li>İdame tedavi olarak İKS/formoterol, kurtarıcı olarak KEBA</li> <li>İdame teavi İKS/UEBA, kurtarıcı olarak KEBA</li> </ul>	İdame İKS/formoterol kullanmaya devam et ve gerektiğinde kurtarıcı İKS/formoterol dozunu artırır (Maksimum formoterol dozu 72 mcg/gün olacak şekilde) İKS dozunu en az 2 katına çıkar, İKS dozunu maksimuma çıkartmayı düşün (Maksimum 2000 mcg/gün beklometazon dipropiyonat eş değeri) İdame İKS/formoterol dozunu 4 katına çıkart (Maksimum formoterol dozu 72 mcg/gün olacak şekilde) İKS/UEBA üst doza çıkart ya da tek İKS eklemeyi düşün ((Maksimum 2000 mcg/gün beklometazon dipropiyonat eş değeri)	A B B D
OKS ekle ve doktor ile iletişime geç <ul style="list-style-type: none"> <li>OKS (prednizon, prednizolon)</li> </ul>	Ağır ataksa OKS ekle (PEF veya FEV <sub>1</sub> <%60 beklenen veya kişinin en iyi değerinin), 48 saat içinde tedaviye yanıt yoksa Erişkin: Prednizolon 1 mg/kg/gün (Maksimum 50 mg), 5–7 gün Çocuk: Prednizolon 1–2 mg/kg/gün (Maksimum 40 mg), 3–5 gün OKS 2 haftadan kısa süre kullanıldıysa doz azaltılarak kesmek gerekmez	A D B

KEBA: Kısa etkili beta2-agonist; ÖDİ: Ölçülü doz inhaler; İKS: İn hale kortikosteroid; UEBA: Uzun etkili beta2-agonist; OKS: Oral kortikosteroid; PEF: Zirve ekspiratuar akım hızı, FEV<sub>1</sub>: Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye.  
 \*İKS/formoterol kombinasyonunda tedavi edici ve kurtarıcı olarak kullanımda, İKS budesonid veya beklometazon olabilir.

## Birinci Basamakta Atak Tedavisi

Birinci basamak sağlık kuruluşunda, anamnez ve fizik muayene sonrası hemen tedavi başlanmalıdır. Hayatı tehdit eden atak bulguları mevcut ise acil servise nakletmek üzere hazırlıklar yapılırken KEBA, oksijen ve sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır.

Öyküde atak başlangıç zamanı, astım semptomlarının şiddeti (egzersiz kısıtlaması, uyku bozukluğu...), anafaksi bulgusu, astım ilişkili ölüm risk faktörleri, kullanmakta olduğu tüm ilaçlar sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede atağın şiddeti ile ilgili vital bulgular (bilinç durumu, vücut ısısı, nabız sayısı, solunum sayısı, kan basıncı, yardımcı solunum kası kullanımı, wheezing), komplikasyonlar (pnömotoraks, pnömoni, anafaksi), akut solunum sıkıntısına yönelik ayırıcı tanı (kardiyak, üst hava yolu disfonksiyonu, yabancı cisim aspirasyonu, pulmoner tromboemboli) değerlendirilmelidir. SaO<sub>2</sub> %90'ın altında olması ağır atak göstergesidir. 5 yaşından büyük hastalarda PEF ölçümü yapılmalıdır.

Birinci basamak sağlık kuruluşunda ana tedavi; kısa etkili inhale bronkodilatörler, sistemik kortikosteroid ve oksijen tedavisinden oluşur (1).

*Inhale Kısa Etkili Beta2-Agonist:* Hafif ve orta şiddetli ataklarda ilk saat, her 20 dakikada bir 4–10 puf inhale KEBA hava akımı kısıtlamasını düzelten en hızlı ve etkili tedavi olarak bildirilmektedir (10). İlk saat sonrası, KEBA tedavisine ihtiyaca göre 1–2 saatte bir 6–10 puf veya 3–4 saatte bir 4–10 puf olarak devam edilir. Başlangıç tedavisine yanıt iyiyse (PEF >%60-80 beklenen veya kişinin en iyi değeri) ek KEBA gerekli değildir (1,3). KEBA'in spacer veya nebulizatör ile uygulanmasının solunum fonksiyonlarında benzer düzelme sağladığı gösterilmiştir fakat çalışmalar ağır astım atağını kapsamamaktadır. Ayrıca spacer kullanımının maliyeti nebulizatör kullanımına göre daha az bulunmuştur (1,14).

*Oksijen Tedavisi:* Oksijen tedavisi pulse oksimetri ile izlenerek, SaO<sub>2</sub> %93-95 tutacak şekilde uygulanmalıdır (1,15). Kontrollü ve titre edilen oksijen tedavisi yüksek akımlı oksijene göre daha iyi klinik sonuçlar sağlamaktadır (16). Takip için pulse oksimetri yoksa oksijen tedavisine devam edilmeli, hasta bilinç bulanıklığı, uykuya meyil, güçsüzlük yönünden sıkı takip edilmelidir (1).

*Sistemik Kortikosteroid:* Başvuru öncesi kontrol edici ilaç dozunu arttırmış ya da klinik olarak kötüleşen hastaya oral kortikosteroid (OKS) başlanmalıdır. Erişkin için önerilen OKS dozu 1 mg/kg, maksimum 50 mg/gün, prednizolon veya eş değeridir. OKS tedavisine 5-7 gün devam edilmelidir (1,3). Hastalar uyku bozukluğu, iştah artışı, reflü, ve duyu durum değişikliği gibi OKS istenmeyen etkileri açısından bilgilendirilmelidirler (1).

*Kontrol Edici İlaç:* Kontrol edici ilaç kullanmakta olan hastalar atağı izleyen 2-4 hafta boyunca ilaç dozlarını arttırmalıdır. Kontrol edici ilaç kullanmayan hastalara ise düzenli İKS tedavisi önerilmelidir (1).

*Antibiyotik:* Ateş, pürülan balgam ve pnömoni varlığı dışında astım ataklarında antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (3).

*Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ve İzlem:* Tedavi sırasında hastalar yakından izlenmeli ve tedaviye yanıtına göre değerlendirilmelidirler. Ağır veya yaşamı tehdit eden atak belirtileri bulunan, tedaviye cevap vermeyen veya kötüleşmeye devam eden hastalar bir üst sağlık kuruluşuna sevk edilmelidirler. KEBA yanıtı az olan hastalar yakından izlenmelidir. Tedaviye, PEF veya FEV<sub>1</sub> plato değere ulaşana veya hastanın önceki en iyi değerine dönene kadar devam edilmelidir. Klinik ve fonksiyonel yanıt alınan hastalar evde bakım olanaklarına sahip ise eve taburcu edilmelidirler (1).

Hastalar taburcu edilirken, gerektiğinde rahatlatıcı bir ilaç, kısa süreli OKS ve düzenli kontrol edici ilaç içeren bir tedavi protokolü düzenlenmelidir (1). Ayrıca hastanın inhaler cihaz kullanım tekniği ve tedavi uyumu gözden geçirilmelidir ve 5-7 gün sonra kontrol önerilmelidir. Kontrolde, yazılı eylem planı tekrar düzenlenmeli, atağa sebep olan risk faktörleri değerlendirilmeli ve gerekli uyarılar yapılmalıdır (2,3). Atak tedavisi genellikle alevlenmeden 2-4 hafta sonra alevlenmeden önceki dozlara geri çekilebilir (1).

**Şekil 1'** de Birinci basamakta astım atak tedavisi özetlenmiştir (1).

## Hastanede Atak Tedavisi

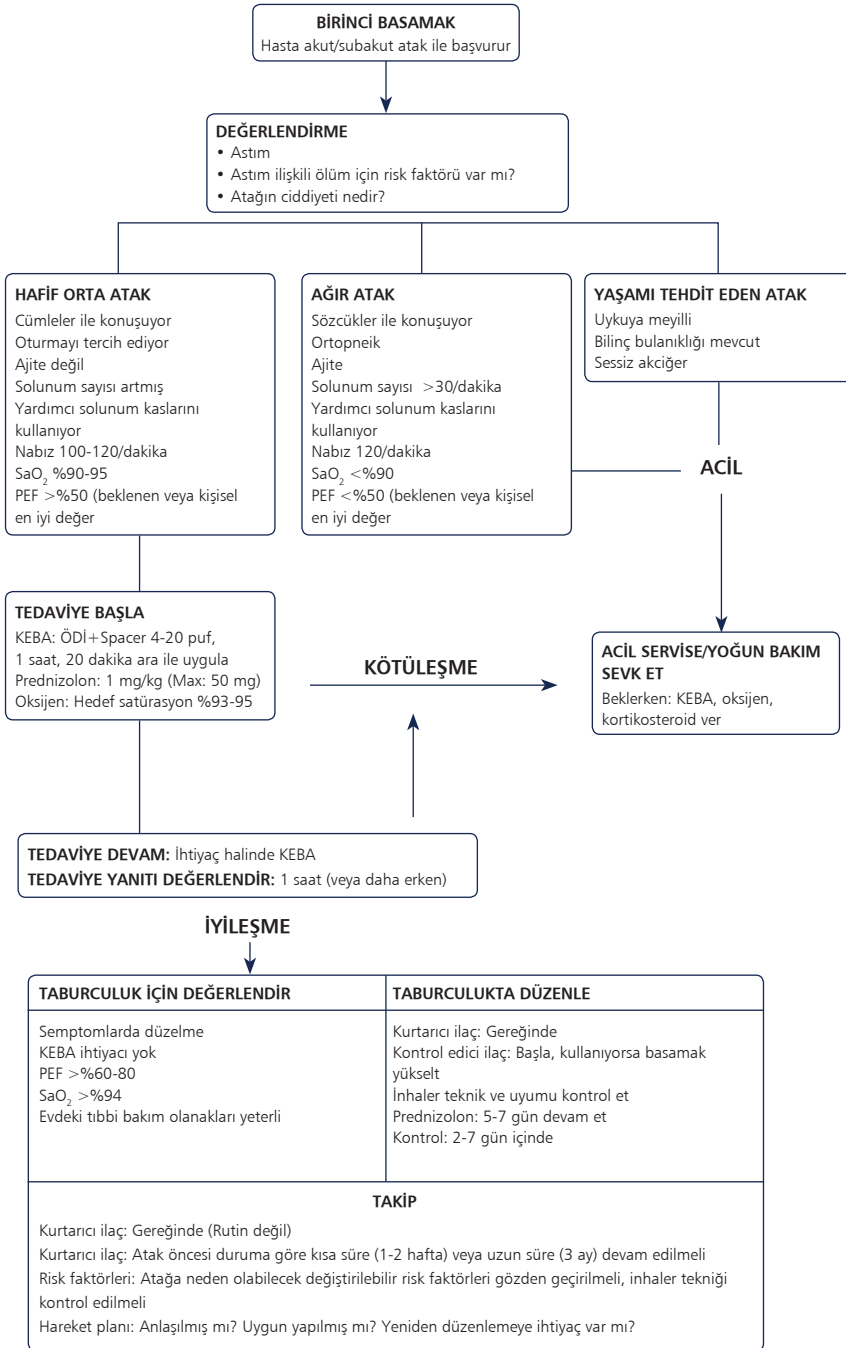
Şiddetli astım atakları hayatı tehdit eden tıbbi acil durumlardır ve mutlaka acil serviste, hastanede değerlendirilmelidir.

### Öykü

Kısa bir öykü alınması, tedavinin başlatılması ile aynı anda olmalıdır. Atağın başlama zamanı, biliniyor ise sebebi, semptomların ağırlığı, anafaksi, astım ilişkili ölüm riski, hastanın kullanmakta olduğu ilaçları sorgulanmalıdır (1).

### Fizik Muayene

Fizik muayenede öncelikle atağın ağırlığını gösteren bulgular değerlendirilmelidir; bilinç durumu, vücut ısısı, nabız sayısı, solunum sayısı, kan basıncı, cümle kurabilme yeteneği, yardımcı solunum kaslarının kullanımı. Ardından atağın komplike olmasına neden olabilecek faktörler değerlendirilmeli; anafaksi, pnömoni, atalektazi, pnömo-



**Şekil 1:** Birinci basamakta astım atak tedavisi (1).

toraks, pnömomediastinum gibi (1). Nefes darlığına sebep olabilecek astım dışı hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır (17). Fizik muayene tek başına atağın şiddetini değerlendirmede yeterli olmayıp fonksiyonel ölçümler de beraberinde yapılmalıdır (18).

### Objektif Ölçümler

*Solunum Fonksiyon Testleri:* Akciğer fonksiyon testlerinin ölçümü şiddetle önerilir fakat ağır ataktaki hastanın spirometreye uyumu zordur. Bu durumda el tipi spirometre ile FEV<sub>1</sub> ya da PEF ölçümü yapılmalıdır (1,3,19). Eğer mümkünse ölçümler tedaviye başlamadan yapılmalı ve saatte bir tekrarlanarak tedavi yanıtı değerlendirilmelidir (1).

*Oksijen Satürasyonu:* SaO<sub>2</sub> pulse oksimetre ile yakın takip edilmelidir. Çocuklarda SaO<sub>2</sub> <92 hastane yatış endikasyonu olup, hem çocuk hem erişkinde SaO<sub>2</sub> <90 olması agresif tedavi uygulanması gerektiğini gösterir (1,20). Klinik olarak aciliyeti belirlemek için satürasyon ölçümü oksijen uygulanmasından önce yapılmalıdır.

*Arter Kan Gazı Ölçümü:* Rutin olarak önerilmemektedir. Fakat PEF veya FEV<sub>1</sub> beklenenin %50'sinden az olan, başlangıç tedavisine yanıt alınamayan, bilinç bulanıklığı olan kritik hastalarda arter kan gazı ölçüm yapılmalıdır (1,21). PaO<sub>2</sub>'nin 60 mmHg altında, PaCO<sub>2</sub>'nin 45 mmHg üzerinde olması solunum yetmezliği olarak kabul edilerek tedavi ona göre düzenlenmelidir.

*Akciğer Grafisi:* Rutin olarak önerilmez. Erişkinde atağı komplike edebilecek faktörleri ya da özellikle yaşlı hastalarda kardiyak patolojiyi ayırt etmek için akciğer grafisi çekilmelidir. Buna ek olarak tedaviye yanıt alınamayan hastalarda da grafi çekilmesi önerilmektedir (1).

### Tedavi

*Oksijen:* Oksijen, SaO<sub>2</sub> %93–95 olacak şekilde nazal kanül veya maske ile verilmelidir (15). Ağır ataklarda, oksijen satürasyonunu %93–95'te tutmak için pulse oksimetri kontrolünde düşük akım oksijen tedavisinin, yüksek akım %100 oksijen tedavisine göre daha iyi fizyolojik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Hasta stabilize olduktan sonra oksijen tedavisinin devamlılığı pulse oksimetri ölçümlerine göre değerlendirilmelidir (1).

*Inhale Kısa Etkili Beta2-Agonistler:* KEBA atak boyunca başlangıçta ilk saat içinde sürekli veya 20 dakika ara ile 4 kez, sonra hastanın ihtiyacına göre 1-6 saatlik aralar ile inhaler olarak uygulanmalıdır.

Salbutamol ölçülü doz inhaler (ÖDİ) (100 mcg/puf) 4–8 puf (bir seferde maksimum 800 mcg) ya da nebulizatör ile 2 nebül (2.5 mg / 1 flakon) olacak şekilde

arka arkaya uygulanabilir. Terbutalin ise ÖDİ (250 mcg/puf) 2–4 puf ya da kuru toz inhaler (KTİ) (500 mcg/çekim) 1-2 çekim (bir seferde maksimum 1000 mcg) olacak şekilde uygulanabilir (3). En verimli ve maliyeti az uygulamaya yöntemi spacer ile ölçülü doz inhaler şeklinde kullanım olduğu bildirilmiştir (10). IV beta2 agonistin astım atağında kullanımına dair yeterli veri yoktur (1).

*Sistemik Kortikosteroidler:* Yetişkinler ve çocuklarda akut atak sırasında erken dönemde steroid verilmesi önemlidir. Sistemik kortikosteroidler atak düzelmesini hızlandırır ve relapsı önler, bu nedenle hafif atak dışındaki tüm ataklarda verilmelidir (1,8). Eğer mümkünse sistemik kortikosteroidler atak başlangıcında ilk bir saat içinde uygulanmalıdır. Şu durumlarda acil serviste sistemik kortikosteroid verilmesi çok önemlidir:

- Başlangıç KEBA tedavisi semptomlarda kalıcı iyileşme sağlayamıyor ise
- Atak hasta OKS alıyor iken meydana geldiyse
- Hastada daha önce OKS kullanırken atak geçirme öyküsü varsa (1).

Sistemik steroidin oral kullanımı intravenöz kullanımı kadar etkilidir (2). Ayrıca oral alım daha hızlı, daha ucuz ve daha az invaziftir. Yalnız OKS’de klinik etki sağlamak için en az 4 saat gerekir. Hastanın solunum sıkıntısı çok fazla ise, kusuyorsa, noninvazif mekanik ventilasyon veya entübasyon planlanıyorsa sistemik steroid tedavisi intravenöz yol ile uygulanmalıdır (1).

Erişkinler için önerilen, günde tek doz 50 mg prednizolon eş değeri veya bölünmüş dozlarda 200 mg hidrokortizondur. Tedavi süresi 5–7 gün olarak önerilmektedir (1).

*Inhale kortikosteroid (İKS):* Hastalar hastaneye başvurdukları anda İKS kullanmıyorsa, ilk bir saat içinde verilecek yüksek doz İKS’nin hastaneye yatış ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir. Hastaların İKS toleransı iyidir fakat acil serviste kullanılacak ajan, dozu ve tedavi süresi ile ilgili veriler azdır (1). Aynı zamanda sistemik steroidin ataktaki etkisini sağlayacak doza eş değer İKS maliyeti yüksektir. İKS’ler orta ve ağır ataklarda sistemik steroid yerine kullanılmamalıdır.

Geçilmiş bir astım atağı gelecekte başka bir astım atağı için risk oluşturduğundan hastalar evine taburcu edilirken muhakkak İKS reçete edilmelidir.

*İpratropium Bromür:* Astım atağında salbutamole ipratropium bromür eklenmesi, akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gibi, ilave tedavi ilaç ihtiyacı, alevlenmeleri ve hastaneye yatış riskini azalttığı saptanmıştır (22).

*Epinefrin:* İntramusküler epinefrin kullanımı, sadece anafilaksi ve anjiyoödem ile ilişkili astım atağında standart tedaviye ek olarak önerilmektedir (1).

*Teofilin/Aminofilin:* KEBA’lere göre etkilerinin daha az olması ve yan etki potansiyellerinin fazla olması nedeniyle astım akut atağında kullanılmamalıdır (1).



Yalnız ölüm riski yüksek olan ataklarda, beta2-agonistlere, ipratropium bromüre, kortikosteroid ve IV magnezyum tedavisine yanıt vermeyenlerde kullanılabilenler bildirilmiştir (23).

*Magnezyum:* Magnezyum sülfat hem bronkodilatör hem de antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Hayatı tehdit eden ağır astım atağında (FEV<sub>1</sub> beklenen değerin <%25–30 'u), persistan hipoksemi varlığında ve 1 saat yoğun tedaviden sonra yanıt alınamayan hastalarda intravenöz (IV) magnezyum güvenli ve etkili bir tedavidir (2). Tek doz 2 gr, 20 dakikada IV infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

*Helium-Oksijen (Heliox) Tedavisi:* Rutin tedavide önerilmemektedir, standart tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kullanılabilir. Fakat temini, maliyeti ve kullanımındaki teknik konular göz önünde bulundurulmalıdır (1).

*Lökotrien Reseptör Antagonistleri:* Çalışmalarda lökotrien reseptör antagonistlerinin solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiş olmasına rağmen astım atağında oral/IV kullanımına dair veriler kısıtlıdır (1,24).

*IKS/UEBA Kombinasyonu:* Acil serviste veya hastanede yatan hastalarda kullanımları ile ilgili veriler kısıtlıdır.

*Antibiyotik:* Bakteriyel enfeksiyonu düşündürecek, ateş, pürülan balgam, pnömoni, sinüzit gibi bulgular olmadıkça rutin antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (1,2).

*Sedatifler:* Anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar solunum depresyonu yapma risklerinden dolayı atak sırasında verilmeleri önerilmez (2).

Astım atağında hastaneye yatırma kriterleri (7):

- Tedaviye rağmen klinik düzelme yoksa
- Sessiz akciğer veya wheezing varlığı
- Yardımcı solunum kasları kullanımı
- Nabız >100/dakika ve solunum sayısı >30/dakika
- PEF <%25 (beklenen veya kişinin en iyi değeri)
- SaO<sub>2</sub> <% 91, PaO<sub>2</sub> <60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> >42 mmHg ise

### Taburculuk ve Takip Önerileri

Atak sonrası acil servisten veya hastaneden taburculuk için net kriterler yoktur. Yetişkinlerde taburculuk planlandığında klinik belirteçler ev yönetimiyle uyumlu olmalıdır, yani tıbbi tedavi evde güvenle devam edilebilecek durumda olmalıdır (8). Hastanın taburcu olabileceğini gösteren klinik belirteçler;

- KEBA'lara 3–4 saatten daha kısa sürelerde ihtiyaç duyulmaması
- SaO<sub>2</sub> oda havasında >%90 olması

- Nefes darlığı nedeniyle uyanıyor olmaması
- Fizik muayenenin normal ya da normale yakın olması,
- PEF veya FEV<sub>1</sub>'in >%70 olması
- İnhaler cihazları doğru kullanıyor olması (1,3,8).

Sistemik kortikosteroid tedavinin başlangıcından itibaren toplam 5–7 gün, 50 mg/gün olacak şekilde planlanmalıdır. İpratropium bromür atak bitiminde kesilmelidir, UEBA tekrar başlanmalıdır. Hastaneden eve taburcu edilmeden önce, bir hafta içinde doktor kontrolü planlanmalı, astım yönetimini ve iyileştirme stratejileri içeren yeni yazılı eylem planı hastaya verilmelidir (1–3,8).

## KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2018. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Fergeson JE, Patel SS, Lockey RF. Acute asthma, prognosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 438-47.
3. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016 Güncellemesi, <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf>
4. Bai CX, Wang LW, Jiang D, Chen O. Risk Factors of Asthma Attack in An Open Cohort. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2018; 40: 797-802.
5. Ilvan A, Aslan G, Serin MS, Calıkoğlu M, Yılmaz FM, Tezcan S, et al. Investigation of the presence of human metapneumovirus in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma and its relationship with the attacks. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 636-49.
6. Saraya T, Kimura H, Kurai D, Ishii H, Takizawa H. The molecular epidemiology of respiratory viruses associated with asthma attacks: A single-center observational study in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8204.
7. Özşeker ZF. Astım atağının yönetimi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; 3: 262-6.
8. Chavasse R, Scott S. The Differences in Acute Management of Asthma in Adults and Children. *Front Pediatr* 2019; 11: 64.
9. Farnesi BC, Ducharme FM, Blais L, Collin J, Lavoie KL, Bacon SL, et al. Guided asthma self-management or patient self-adjustment? Using patients' narratives to better understand adherence to asthma treatment. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 587-97.
10. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD000052.
11. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 598-602.
12. Reddel HK, Barnes DJ; Exacerbation Advisory Panel. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 28: 182-99.
13. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, Bateman E, Barnes PJ, Keen C, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials* 2017 ; 18: 12.

14. Leelathipkul L, Tanticharoenwivat P, Ithiawatchakul J, Prommin D, Sirisalee P, Junhunee P, et al. MDI with DIY Spacer versus Nebulizer for Bronchodilator Therapy in Children Admitted with Asthmatic Attack. *J Med Assoc Thai* 2016; 99: S265-74.
15. Allardet-Servent J, Sicard G, Metz V, Chiche L. Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! *Rev Med Interne* 2019; 40: 670-6.
16. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011; 66: 937-41.
17. Renier W, Winckelmann KH, Verbakel JY, Aertgeerts B, Buntinx F. Signs and symptoms in adult patients with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2018; 25: 3-11.
18. Rodrigo GJ, Neffen H. Assessment of acute asthma severity in the ED: Are heart and respiratory rates relevant? *Am J Emerg Med* 2015; 33: 1583-6.
19. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, Avena LA, Borgiani MT, Fiorenza RF, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1321-30.
20. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souëf PN. Evaluation of SaO<sub>2</sub> as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1236-41.
21. Castro D, Keenaghan M. Arterial Blood Gas. 2019 Feb 1. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536919/>
22. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998; 114: 365-72.
23. Nuhoglu Y, Nuhoglu C. Aminophylline for treating asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2: 305-13.
24. Grigg J, Nibber A, Paton JY, Chisholm A, Guilbert TW, Kaplan A, et al. Respiratory Effectiveness Group. Matched cohort study of therapeutic strategies to prevent preschool wheezing/asthma attacks. *J Asthma Allergy* 2018; 11: 309-21.

# Özel Durumlarda Astım Tedavisi

Sinem Güngör

Gebelik, cerrahi, yaşlılık, egzersizin tetiklediği bronkokonstriksiyon, katameniyal astım ve aspirinin arttırdığı solunumsal hastalık normal astım tedavi yaklaşımında değişiklik gerektirebilecek durumlar olup bu dönemlerde hastalara özel yaklaşım gereklidir.

## Gebelik ve Astım

Astım gebeliği zorlaştırabilecek en yaygın tıbbi durumlardan biri olup aynı zamanda gebelik esnasında en sık görülen solunumsal hastalıklardan biridir (1). Astım atağı gebeliklerin yaklaşık %4–7'sinde saptanırken, %0.05–2 oranında hayatı tehdit eden atak şeklinde görülür (2). Gebelik esnasında astım kontrolü farklı seyirler gösterir; kadınların üçte birinde astım kötüleşirken, üçte birinde daha iyi bir seyir gösterir ve üçte birinde ise değişiklik görülmez. Ayrıca aynı kişinin farklı gebeliklerinde astım seyri farklı olabilir (3,4). Gebelik sırasında astımında kötüleşme gözlenen hastaların daha fazla inhale kortikosteroid (IKS) ihtiyacı olan, Astım Kontrol Testi (AKT) skorları daha düşük ve daha ağır hastalar olduğu bildirilmektedir (5).

Gebelikte astım atakları sıklıkla ikinci trimesterde görülür. Alevlenme ve zayıf astım kontrolü, mekanik veya hormonal değişikliklerden ya da anne ve/veya sağlık hizmeti sağlayıcısının endişelerine bağlı olarak astım ilaçlarının kesilmesi veya azalmasından kaynaklanabilir (3). Kontrolsüz astım, artmış intrauterin büyüme geriliği, gebelik yaşına göre küçük doğum, düşük doğum ağırlığı, hipoglisemi ve erken doğum riski ile ilişkilendirilmiştir (6).

Gebelikte, astım hastaları daha az ilaç kullanma, hekimler de daha az ilaç yazma eğilimindedirler ve kompliyans gebe olmayan astımlılara göre daha düşüktür. Gebelik sırasında astım konusunda doğru bilgilendirme, anksiyetenin daha az olması ve astım kontrolünün daha iyi olması; atakları, premature bebek riskini ve sezaryen doğum oranını azaltmaktadır (1). Gebe astımlıda takip ve yönetimde;

- Gebeliği boyunca oluşabilecek değişiklikler
- Astım ilaçlarının güvenli olduğu, bebeğe zararı olmayacağını aksine astımının kontrol altında olmasının zararları
- Gebe astımlı ile gebe olmayan astımlının ilaç tedavisinde değişiklik olmadığı
- Tetikleyicilerden uzak durması
- Tüm gebelik boyunca yakın doktor kontrolü gerektiği
- Kesinlikle sigara bırakılması anlatılmalıdır (7).

Yapılan çalışmalarda sigara içmeyen astım tanılı gebe kadınların aylık takibinin egzale nitrik oksit fraksiyonu (FENO) ile yapılmasının astım atağını azalttığı saptanmış (8). Ayrıca gebelik sırasında FENO rehberli astım yönetimi ile takip edilen kadınların çocuklarında astım nedeniyle acil başvurusu, kısa etkili beta2-agonist (KEBA) kullanım sıklığı, wheezing daha az görülmüş (9). Gebe astım hastalarının takibinde astım kontrol testi ile beraber FENO kullanımı faydalı olacaktır.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olası yan etkiler, kontrol altında olmayan astımın neden olacağı komplikasyonların yanında göz ardı edilebilir. Bu nedenle gebelikte astım tedavisi değiştirilmemelidir (1,3,6,7). Gebe astımlıda kullanılacak ilaçlar ve güvenlik kategorileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir (3,7).

### Astım İlaçları

*Kısa Etkili Beta2-Agonistler (KEBA):* Terbutalin ilk seçenek olup, KEBA güvenli kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcuttur. Geniş serileri içeren derleme ve olgu-kontrol çalışmalarında gebelikte KEBA kullanımında konjenital malformasyon, prematüre doğum ve preeklapsi riskinde artış olmadığı bildirilmektedir (1,10).

Kurtarıcı olarak KEBA'lara haftada iki defadan fazla ihtiyaç duyuluyorsa, tedavide basamak yükseltilerek kontrol edici ilaç eklenmelidir (1). Doğum sırasındaki akut alevlenmeler nadir görülür, ancak hiperventilasyon bronkokonstrüksiyona neden olabilir. Bu durum KEBA ile tedavi edilmelidir. Doğumdan önceki 48 saat içinde yüksek dozda beta-agonist verildiğinde özellikle preterm bebeklerde yenidoğan hipoglisemi görülebilir. Bu durumda bebeklerde (özellikle preterm) ilk 24 saat kan şekeri düzeylerinin izlenmesi önerilir (3).

*Uzun Etkili Beta2-Agonistler (UEBA):* Yeterli veri olmamakla beraber salmeterol'un salbutamole benzer güvenlik profili ve reçetelenme sonuçlarına göre güvenli

**Tablo 1:** Gebede kullanılabilir astım ilaçları ve FDA güvenlik kategorileri

İlaçlar	Güvenlik Kategorisi
<b>Kısa etkili beta2-agonistler</b>	
Salbutamol	C
Terbutalin	C
Albuterol	C
<b>Uzun etkili beta2-agonistler</b>	
Formoterol	C
Salmeterol	C
<b>İnhale kortikosteroid</b>	
Beklometazon	C
Budesonid	B
Flutikazon	C
Mometazon	C
Triamsinolon	C
Siklosonid	C
Flunisolid	C
<b>Sistemik kortikosteroid</b>	C
<b>İKS+UEBA kombinasyonu</b>	
Salmeterol+ flutikazon	C
<b>LTRA</b>	
Montelukast	B
Zafirlukast	B
<b>Teofilin</b>	C
<b>Anti-IgE (Omalizumab)</b>	B

*İKS+UEBA: İnhale kortikosteroid + uzun etkili beta2 agonist, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti.*

olduğu düşünülmektedir. Salmeterol ve formoterolü kullanmakta olan hastalara ilaçları bırakılmamalı, ideal olarak inhale kortikosteroid ile kombine edilmelidir. Salmeterol ve formoterol arasında tercih yapılması gerekirse, daha uzun süresidir kullanımda olan salmeterol tercih edilmelidir (1,3,7).

*İnhale Kortikosteroidler (İKS):* Kontrol edici olarak ilk sırada önerilen ilaçlardır (1,3). İKS kullanımı ile akut astım atağı riskinin ve atak sonrası tekrarlamaya olasılığının azaldığı gösterilmiştir (11). Budesonid, daha fazla gebelik güvenlik verisine sahiptir ve FDA gebelik kategorisi B'dir. Fakat diğer İKS'lerin güvenli olmadığını gösteren

veri yoktur (1). Gebelik sırasında alevlenmelerden kaynaklanan olumsuz sonuçlara ve normal UEBA ve İKS dozlarının güvenli olduğuna ilişkin kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda gebelikte sırasında İKS kesilmemelidir (3).

*Kombine Preparatlar:* Gebelikte etkinlik ve güvenilirliği için henüz yeterli çalışma yoktur (7). Yeterli veri oluşuncaya kadar İKS dozunu artırmak ya da düşük doz İK-S+UEBA kombinasyonu tercih etmek klinisyenin tercihinde kalmaktadır (12).

*Sistemik Kortikosteroidler:* Prednison, prednisolon ve metilprednisolon placentadan çok düşük konsantrasyonda geçerken deksametazon ve betametazon fetusa daha yüksek konsantrasyonda ulaşır. Önerilen, en kısa sürede en düşük doz olarak 5–14 gün 40 mg/gün prednison'dur (1).

*Lökotrien Reseptör Aantagonistleri (LTRA):* Küçük seriler ile yapılan çalışmalarda LTRA kullanımının, artmış fetal anormalliklerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Gebelik öncesi astım kontrolü bu ilaçlarla sağlanan hastalarda LTRA kullanımının devamı önerilir (1,3,13,14).

*Teofilin:* Terapötik düzeyde kalma koşuluyla oral veya IV olarak kullanımının maternal ve fetal kötü sonuçlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. İlaç düzeyi ve gastrik yapı etkiler açısından sıkı takip edilmelidir (1,3).

*Omalizumab:* FDA ilaç güvenlik kategorisi B olup, gebelikten önce başlanmışsa gebelik süresince tedaviye devam edilebilir fakat gebelik döneminde başlanması önerilmemektedir (1,12). Yakın zamanda yapılan karşılaştırmalı bir çalışmadan gebelikte Omalizumab kullanımı ile majör konjenital anomali riskinin artışı arasında bir ilişki bulunmamıştır (15).

Anafilaksi riski bilinmediğinden ve faydası çok az görüldüğünden gebelikte immünoterapi başlanması kontrendikedir. Gebelik öncesi immünoterapi başlandıysa doz artırımı önerilmez, aynı doz devam edilmelidir (1). Eğer astıma allerjik rinit eşlik ediyorsa tedaviye intranasal steroidler ve gerekirse LTRA eklenebilir, antihistaminik olarak loratadin veya setirizine önerilir (7).

Gebelikte; bromfeniramin, epinefrin, adrenalin (anafilaksi dışında), alfa-adrenerjik ilaçlar, dekonjestanlar, tetrasiklin, sulfonamid, siprofloksazin ve iyot tedavisi kullanılmamalıdır.

### **Gebelikte Basamak Tedavisi: (1,3,7,16)**

#### *Basamak 1:*

- Gerektiğinde KEBA (haftada ikiden fazla KEBA gereksinimde 2. Basamağa çıkılır ve kontrol edici başlanır)

*Basamak 2:*

- Düşük doz İKS (Budesonid 360 mg (2x1) (180-600mg/gün) (Eş değer doz flutikazon HFA 88–264 mg/gün),
- İKS + UEBA,
- İKS + LTRA,
- İKS + Teofilin

*Basamak 3:*

- Orta doz İKS (Budesonide >600–1200 mg/gün (Eş değer doz Flutikazon HFA 264–440 mg/gün).

*Basamak 4:*

- Orta doz İKS (Budesonide >600–1200 mg/gün (Eş değer doz Flutikazon HFA 264–440 mg/gün)+ UEBA

*Basamak 5:*

- Yüksek doz İKS + UEBA (Budesonide >1200 mg/gün) ya da (Eş değer doz Flutikazon HFA >440–800 mg/gün) + UEBA

*Basamak 6:*

- Basamak 5 + oral kortikosteroid

**Atak Tedavisi**

Gebe astımlılarda ciddi alevlenme riski hafif, orta ve şiddetli astımda sırasıyla; %8, %47 ve %65, ortalama gestasyonel yaş ise  $25.1 \pm 9$  hafta olarak bildirilmektedir (1). Gebe astımlılarda idame ve atak tedavisi gebe olmayan astımlı ile aynıdır. Kontrolün sağlanması için gerekli ilaç değişiklikleri yapılmalıdır (1,3,7).

Fetal hipoksiyi önlemek için hızlı tedavi yapılmalıdır ve annede  $\text{SaO}_2$  hedefi %95 ve üzeri olmalıdır. Sürekli oksijen gereksinimi, PEF <%70, fetal distres, bilinç değişiklikleri, normal veya yüksek  $\text{PaCO}_2$ , tıbbi tedaviye yavaş yanıt veya diğer klinik kaygılar varsa hastaneye yatış düşünülmelidir. Derin hipoksemi, preeklamps ve laringit ödemi varsa hasta yoğun bakımda izlenmelidir (1). Adrenalin utero-plasental perfüzyonu bozabileceği için kullanılmamalıdır. Helium-oksijen karışımı ve magnezyumun gebelerde özel belirgin etkisi gösterilmemiştir (12). Taburculuk sonrası 3 - 10 gün kortikosteroid tedavisi ve 5 gün sonra poliklinik kontrolü önerilmektedir (1).

**Doğum**

Gebelerin %90'ının doğum sırasında hiçbir semptomu yoktur veya yalnızca inhale KEBA yeterli olur. Astımı kontrol altında olan hafif ve orta şiddetli astımlılarda, normal gebelerden farklı bir yaklaşım izlenmez. Sezaryenin doğum sonrası atak sıklığını



arttırdığı bildirilmekle beraber, bunun nedeni sezaryen tercihinin ağır astım nedeniyle yapılmış olmasına bağlıdır. Bu hastalarda epidural veya spinal anestezi tercih edilmelidir (1,7).

Analjezi sağlarken, aspirin duyarlı astımda, NSAID sorunlara neden olabilir. Ayrıca morfin histamin salınımına neden olabilir, bu etki fentanil ile görülmemektedir. Sık steroid kullanan hastalar adrenal yetmezlik riski altında olabilir, bu hastalara doğum sırasında ven doğum sonrası ilk gün 6 saatte bir 50 mg hidrokortizon verilmesi önerilir (1).

### Postpartum Dönem ve Emzirme

Anne sütündeki astım ilacı konsantrasyonları önemsiz miktardadır (ağırlıkça terapötik dozun <0.1'i) bu yüzden emzirmeye kontrendikasyon olmamaktadır (1). Anneler emzirmeye teşvik edilmelidir.

### Cerrahi ve Astım

Genel olarak astım için perioperatif artmış riske dair kanıt yoktur (3). Astım kontrolü tam olmayan hastalarda, ameliyat sonrası bronkospazm, hipoksemi, hiperkapni, yetersiz öksürük, atelettazi ve pulmoner enfeksiyon görülebilir (17). Elektif cerrahi işlemlerde, ağır astımı olan hastalar, semptomatik hastalar, atak öyküsü olanlar ve fiks hava yolu kısıtlılığı olan hastalarda preoperatif dönemde tam astım kontrolünün sağlanmasına dikkat edilmelidir. Acil işlemlerde ise, acil cerrahi işlem ihtiyacı ile kontrolsüz astımın riskleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (3).

Astımlı hastalarda cerrahi riski; astım kontrol düzeyi, tetikleyiciler, ilaç ve lateks allerjisi, hastanın genel sağlık durumu ve önceki cerrahi ve anestezi öyküsü belirler.

Hastanın FEV<sub>1</sub> değeri kişisel en iyi değerinin %80'inin altında ise, yüksek doz İKS kullanıyorsa veya son altı ay içinde sistemik kortikosteroid kullandıysa operasyon öncesi sistemik steroid verilmeli, operasyon sonrası 24 saat içinde hızla doz azaltılmalıdır (7). Uzun süreli yüksek doz İKS alan veya önceki 6 ay boyunca 2 haftadan fazla oral kortikosteroid almış olan hastalar adrenal kriz riski altında oldukları için perioperatif dönemde hidrokortizon almalıdırlar (3). Operasyon sonrası astım ilaçlarına ara verilmeden devam edilmeli ve erken dönemde solunum fizyoterapisi uygulanmalıdır.

### Yaşlılık ve Astım

Yaşlanma, astım hastalığının ifadesini, tanınmasını ve tedavisini değiştiren faktörlerle ilişkilidir (18). Yaş artışı ve uzayan astım süresi ile beraber göğüs duvarı elastikiyeti-

nin ve solunum kas fonksiyonunun azalması, elastik rekoil kaybı ve hava yollarındaki remodelling akciğer fonksiyonlarında azalmaya sebep olur (3). Astımı olan yaşlı insanlar nefes darlıklarını yaşlanma sürecine bağlamaya meyilli olup sıklıkla hastalıkları nedeniyle yavaşladıklarını ya da faaliyetlerini azalttıklarını algılamazlar (19).

Yaşlı astım hastalarında farmakolojik tedavi, uzun ve kısa etkili beta 2-agonistler, inhale kortikosteroidler, inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonist kombinasyonları, lökotrien reseptör antagonistleri gibi standart astım tedavi rejimini içerir. Bununla birlikte, yaşlı hastalar yan etkiler ve farmakolojik etkileşimler yönünden daha fazla risk altındadır (20). Beta2-agonistlerin kardiyotoksisite, kortikosteroidlerin deride morarma, osteoporoz ve katarakt gibi yan etkileri yaşlılarda gençlere göre daha yaygın görülür. Ayrıca yaşlılarda teofilin klirensi de azalır (3,20).

Kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, kognitif fonksiyonlarda bozukluk, depresyon, artrit, gastroözofageal reflü hastalığı, rinit ve sinüzit gibi tıbbi komorbiditeler yaşlı hastalarda sık görülür. Hastalar komorbidite ve kullandıkları diğer ilaçlar yönünden ayrıntılı sorgulanmalı, komorbiditeleri değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (20, 21). Bunlara ek olarak artrit, kas güçsüzlüğü, görme bozukluğu ve inspirasyon akış gücü gibi faktörler yaşlı hastalar için inhaler cihaz seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır (3).

## Egzersiz Tetiklediği Bronkokonstrüksiyon

Egzersiz tetiklediği bronkokonstrüksiyon (ETB), egzersiz sonucunda oluşan akut hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanır. ETB, astımı olan hastaların önemli bir kısmında görülürken, astım tanısı olmayan bireylerde de görülebilir. Egzersiz öncesi ölçülen FEV1 değerinde egzersiz sonrası  $\geq 10\%$ 'i azalma görülmesi ile tanı konur (22). Bronkokonstrüksiyon, egzersizden 3–15 dakika sonra en şiddetli olup 3 saate kadar devam edebilir (23). Bununla birlikte, egzersiz sırasındaki nefes darlığı veya hışıltı şişmanlık, kondüsyon eksikliği, vokal kord disfonksiyonu veya diğer komorbiditeler ile ilgili olabilir. ETB tanısı öncesi bu gibi durumlar değerlendirilmelidir (3).

ETB'li hastalar için egzersizden önce inhale KEBA uygulanmasını önerilir. KEBA egzersizden 15 dakika önce uygulanmalıdır. KEBA günde bir veya daha sık kullanılıyorsa tedaviye kontrol edici ilaç da eklenmez. Egzersiz öncesi inhale KEBA kullanmasına rağmen semptomları devam eden veya günde bir veya daha fazla inhale KEBA ihtiyaç duyan hastalar için;

- KEBA günlük olarak tek tedavi
- Günlük olarak İKS
- Sadece egzersiz öncesi İKS

- Günlük LTRA
- Egzersiz öncesi inhale antikolinergik
- Egzersiz öncesi mast hücre stabilizatörleri, önerilmektedir (22).

Klinik uygulamada, bazal akciğer fonksiyonuna ve hasta tercihlerine bağlı olarak ilk önce günlük İKS veya LTRA eklenmesi daha sık uygulanan tedavi seçeneğidir. Medikal tedaviye ek olarak ETB tüm hastalar için, egzersizden öncesi ısınma önerilmektedir (22).

### **Perimenstrüel Astım (PMA) (Katameniyal Astım)**

Perimenstrüel dönemde astım semptomlarının kötüleşmesi perimenstrüel astım olarak tanımlanır ve astımlı kadınların yaklaşık %20'sinde perimenstrüel dönemde kötüleşme bildirilmektedir (3,24,25). Cinsiyet hormon seviyeleri ile sistemik inflamasyon arasında ilişki tam olarak bilinmemektedir (3). PMA olan kadınların daha yaşlı, daha şiddetli astıma, daha yüksek vücut kitle indeksine, daha uzun astım süresine ve daha fazla aspirin duyarlı astım olasılığına sahip oldukları bildirilmektedir. Bunlara ek olarak PMA'lı kadınlarda dismenore, premenstrüel sendrom, daha kısa adet döngüsü ve daha uzun adet kanaması saptanmıştır (24).

PMA için özel tedavi önerilerini içeren kılavuz yoktur. PMA'lı kadınların büyük çoğunluğu aynı diğer astım hastaları gibi KEBA, İKS, İKS ve UEBA kombinasyonu, oral LTRA, oral kortikosteroid tedavisi almaktadırlar. Bu tedavilere ek olarak intramüsküler progesteron ve oral kontraseptif haplar ile ilgili çalışmalarda perimenstrüel dönemde iyi semptom kontrolü sağladıkları bildirilmektedir (24–26).

### **Aspirinin Arttırdığı Solunumsal Hastalık (AASH)**

AASH, klinik olarak kronik rinosinüzit, nazal polipozis, ciddi persistan astım ve aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) duyarlılık ile karakterizedir ve sıklıkla yetişkinlerde görülür (27). Genellikle burun tıkanıklığı ve anosmi ile başlar ve ameliyat sonrası hızla yeniden gelişen nazal poliplerle kronik rinosinüzite ilerler. Astım ve aspirin hipersensitivitesi bu semptomlardan sonra ortaya çıkar (3). Aspirin veya NSAİİ alımını takiben, dakikalar veya 1–2 saat içinde akut astım atağı gelişir. Astım atağına çoğunlukla rinore, burun tıkanıklığı, konjonktiva iritasyonu, baş ve boynunda flushing ve bazen şiddetli bronkospazm, şok, bilinç kaybı ve solunum arresti eşlik eder (3,27).

Aspirin veya diğer NSAİİ kullanımı sonrası astım atağı görülen olgularda AASH'dan şüphelenilmelidir. Aspirin provokasyon testi (oral, bronşiyal ya da nazal) tanıda altın standarttır. Tanıda kullanılabilecek güvenilir bir in vitro test yoktur.

Doğal maruziyete benzediğinden ve özel ekipman gerektirmediğinden oral aspirin provokasyon testi en çok tercih edilen yöntemdir. Fakat reaksiyon riski yüksek olduğu için kardiyopulmoner resüsitasyon imkanı olan merkezlerde yapılmalıdır. Lisin aspirin ile bronşiyal veya nazal provokasyon testi oral provokasyon testine göre daha güvenlidir ve allerji kliniklerinde güvenle uygulanabilir (3,27,28).

Tedavide en önemli unsur, AASH'li hastalar aspirin veya NSAİİ içeren ürünlerden ve siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibitörlerinden uzak durmalıdır. Diğer tıbbi durumlar için NSAİİ kullanılması gerektiğinde, COX-2 inhibitörü (celocoxib, etoricoxib) veya parasetamol düşünülebilir. Fakat uygulamadan sonra en az 2 saat süreyle gözlem altında tutulmalıdır. IKS, AASH'deki astım tedavisinin temelini oluşturur, bazen OKS de gerekebilir; ayrıca LTRA de tedavide faydalıdır. Nazal enflamasyonu azaltmak ve polip oluşumunu durdurmak için intranazal steroidler faydalı olabilir. Ek tedavi seçeneği de, hastanede uzmanlaşmış kişiler tarafından yapılabilecek aspirin desensitizasyonudur. Desensitizasyonun ardından günlük aspirin tedavisi semptomları ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirir, nazal polip ve sinüs enfeksiyonlarını azaltır, OKS ve sinüs cerrahisine olan ihtiyacı azaltır (3,27).

## KAYNAKLAR

1. Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2015; 127: 349-58.
2. Hernandez E, Angell CS, Johnson JWC. Asthma in Pregnancy-current concepts. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 739-44.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2018. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
4. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 63-80.
5. Grosso A, Locatelli F, Gini E, Albicini F, Tirelli C, Cerveri I, et al. The course of asthma during pregnancy in a recent, multicase-control study on respiratory health. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 17: 14:16.
6. Ali Z, Hansen AV, Ulrik CS. Exacerbations of asthma during pregnancy: Impact on pregnancy complications and outcome. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 455-61.
7. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016 Güncellemesi, <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf>
8. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in Pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitricoxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378:983-90.
9. Morten M, Collison A, Murphy VE, Barker D, Oldmeadow C, Attia J, et al. Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1765-72.
10. Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108: 9-33.

11. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Maternal-Fetal Medicine Units Network, The National Institute of Child Health and Development; National Heart, Lung and Blood Institute. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1040-5.
12. Bonham C, Patterson KC, Strek ME. Asthma Outcomes and Management During Pregnancy. *Chest* 2018; 153: 515-27
13. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, et al; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 618-25.
14. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma* 2012; 49: 474-9.
15. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy Outcomes in the Omalizumab Pregnancy Registry and a Disease-matched Comparator Cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019.
16. Yorgancıoğlu A. Gebelik ve Astım. In: Yorgancıoğlu A, Topçu F, Ocaklı B, editors. Gebelik ve Akciğer Hastalıkları. Toraks Kitapları; 2019.
17. Lakshminarasimhachar A, Smetana GW. Preoperative Evaluation: Estimation of Pulmonary Risk. *Anesthesiol Clin* 2016; 34: 71-88.
18. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376: 803-13.
19. Cuttitta G, Cibella F, Bellia V, Grassi V, Cossi S, Bucchieri S, et al. Changes in FVC during methacholine-induced bronchoconstriction in elderly patients with asthma. *Bronchial hyperresponsiveness and aging*. *Chest* 2001; 119: 1685-90.
20. Nanda A, Baptist AP, Divekar R, Parikh N, Seggev JS, Yusin JS, et al. Asthma in the older adult. *J Asthma* 2019; 18: 1-12.
21. Gemicioğlu B, Müsellim B, Değirmenci B, Sarı E, Özgökçe AF, Çalık İ, et al. Clinical challenges in elderly asthma. *Tuberk Toraks* 2019; 67: 31-38.
22. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al; American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 1; 187: 1016-27.
23. Jayasinghe H, Kopsaftis Z, Carson K. Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Respiration* 2015; 89: 505-12.
24. Sánchez-Ramos JL, Pereira-Vega AR, Alvarado-Gómez F, Maldonado-Pérez JA, Svanes C, Gómez-Real F. Risk factors for premenstrual asthma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11: 57-72.
25. Lei Z, Yanhan D, Yi W, Shengdao X, Weining X. Perimenstrual asthma: Report of a case with therapeutic intervention of oral prednisone. *J Asthma* 2018; 55: 1328-30.
26. Graziottin A, Serafini A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies. *Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 30.
27. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: 407-13.
28. Aksu F, Aksu K. Aspirinin artırdığı solunumsal hastalık (Aspirin duyarlı astım, Aspirim ile indüklenen astım, Samter triadı). *CBU-SBED* 2015; 2: 60-4.

## Zor Astım

Kurtuluş Aksu

### Tanı

Astım tüm yaş gruplarını etkileyen global bir sağlık sorunudur. Prevalansı dünya genelinde artmaktadır (1). Ülkemizde 2009 yılında erişkinlerde yapılan astım prevalans çalışması ile astım prevalansının %6.2–11.2 oranında olduğu saptanmıştır (2).

Astım kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili kompleks- heterojen bir hastalıktır (1). Astım tanısı koymadaki zorluk günümüzde halen devam etmektedir. 2017 yılında Kanada’da yapılan bir erişkin astım çalışmasında, 701 astım tanısı konulan erişkin 1 yıl boyunca takip edilmiş ve çalışmanın sonunda astım tanısı konulan bu erişkinlerin %33.1’inde astım tanısı yanlış bulunmuştur (3).

Astım tanısı, karakteristik semptom paterni gösteren öykü ile birlikte değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesiyle konulmalıdır (1). Astım için uyumlu semptomlar; birden fazla semptomun birlikteliği (wheeze, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık ve öksürük), semptomların geceleri veya sabaha karşı kötüleşmesi, semptomların varlığının ve şiddetinin zaman içinde değişmesi, semptomların viral enfeksiyonlar, egzersiz, allerjen maruziyeti, hava değişiklikleri, gülme krizi, duman gibi iritanlar, güçlü kokular ile tetiklenir olmasıdır. Değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi ise pozitif bronkodilatör reverzibilite testi, 2 haftalık PEF takibinde aşırı değişkenlik, 4 haftalık anti-inflamatuvar tedavi ile akciğer fonksiyonlarında belirgin artış, pozitif egzersiz provokasyon testi, pozitif bronşprovokasyon testi ya da farklı vizitlerde akciğer fonksiyonlarında aşırı değişkenlik ile olur (1,4).

Ağır astım tüm astım vakalarının %5–10'unu oluşturur. Ağır astım vakaları hafif-orta astımlılara kıyasla 15–20 kat fazla acil başvurusu ve hastane yatışı ile ilişkilidir (5). Ağır astımın maliyeti de ağır olmayan astıma kıyasla 4 kat daha fazladır. Avrupa'da 10 ülkenin dahil edildiği bir çalışmada kontrol altındaki astımlılarda maliyet 509 euro iken zor astımın maliyeti 2281 euro olarak bulunmuştur (6).

Ağır astım; kötü astım kontrolü, sık gündüz yakınmaları, kötü hayat kalitesi, sık astım alevlenmeleri, astımla ilişkili artmış ölüm oranları, bozulmuş akciğer fonksiyonları ve artmış ilaç yan etkileri ilişkilidir (5). Tüm bu nedenlerle ağır astım hakkında daha fazla bilgiye ihtiyacımız olduğu ve bu hastalığa ait potansiyel mekanizmaların belirlenmesi ve tedavi kılavuzlarının geliştirilmesi gerekliliği nedeniyle tanımlamaları güncelleyen, ağır astım için potansiyel mekanizmaları ve fenotipleri geliştiren ve tedavi önerileri oluşturan ERS/ATS kılavuzu 2014 yılında yayınlanmıştır (7).

Astımın ağırlığı, ilk tanı anında değil, semptomları ve alevlenmeleri kontrol edecek tedavi basamağının belirlenmesi sonucunda geriye dönük olarak belirlenmelidir. Hasta birkaç ay kontrol edici tedavi rejimi aldıktan sonra belirlenmelidir. Çünkü astım hastalığının ağırlığı sabit değildir; aylar-yıllar içinde veya tedavi imkanları değıştikçe değışebilir (1).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre ağır astım; 1. Tedavisiz ağır astım (Untreated severe asthma), 2. Tedavisi güç astım (Difficult-to-treat severe asthma), 3. Tedaviye dirençli astım (Treatment-resistant severe asthma) olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre tedavisiz ağır astım; tanı koymada başarısızlık veya tedaviye erişimin mümkün olmaması nedeni ile tedavisiz kalan astım olarak, tedavisi güç astım; tedaviye uyum problemi, veya tetikleyicilerin sürekliliği veya komorbiditeler nedeni ile kontrolsüz astım, tedaviye dirençli astım ise; önerilen en yüksek tedavi seviyesine rağmen kontrol sağlanamayan veya kontrolün ancak en yüksek tedavi seviyesi ile mümkün olduğu astım olarak değerlendirilmiştir (8).

ERS/ATS 2014 ağır astım tanımlaması ise, tedavi şeması aşağıdakilerden biri iken;

1. Yüksek doz inhale kortikosteroid (IKS) ve beraberinde en az bir diğer kontrol edici ajan (uzun etkili beta agonist-LABA, montelukast ya da teofilin) ya da
2. Oral kortikosteroid >6 ay/yıl kullanılıyorken

Aşağıdakilerden en az biri mevcuttur veya tedavi azaltıldığında oluşacaktır;

1. Astım kontrol testi (AKT) <20 veya Astım kontrol anketi (ACQ) >1.5
2. Son bir yılda en az iki alevlenme
3. Son bir yılda hastane yatışı veya mekanik ventilatör kullanımı gerektiren bir alevlenme

4.  $FEV_1 < \%80$  ( $FEV_1/FVC$  normalin alt sınırından düşük olmak kaydıyla) şeklinde yapılmıştır.

Bu rehberde göre yapılması gereken ilk adım astım tanısının doğrulanması ve “tedavisi zor (difficult-to-treat)” astımın belirlenmesidir. Bu nedenledir ki ilgili rehber astım tanısının astım uzmanı tarafından doğrulanmış ve en az 3 aydır bu uzman merkezce takip ve tedavisi düzenli olarak yapılıyor olması gereklidir demıştır (7). Bilinmektedir ki; non-asmaatik durumların kontrolsüz astım olarak yanlış tanı alma oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle tüm hastalar için detaylı klinik öykü alınması zorunludur ve bu klinik öykünün astım için tipik olup olmadığı da sorgulanmalıdır. Böylelikle astımı taklit eden diğer hastalıklar (vokal kord disfonksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı-KOAH, psikojenik hiperventilasyon/ panik atak, bronşiyolitler, kalp yetmezliği, ilaç yan etkileri örneğin ACE inhibitörlerine bağlı öksürük, bronşiektazi/ kistik fibrozis, hipersensitivite pnömonisi, hipereozinofilik sendromlar, pulmoner emboli, endobronşiyal lezyon/ yabancı cisim, Alerjik Bronkopulmoner Asperjilloz, Churg-Strauss Sendromu, kazanılmış trakeobronkomalazi gibi) dışlanmalıdır (7).

Astım için tipik öykü veren hastalarda reversibl hava yolu obstrüksiyonunu göstermek için pre- ve post-bronkodilatör spirometri yapılmalıdır. Astımlı hastalarda sigara içme oranı %40'lara vardığı için KOAH ile ayırıcı tanı yapılabilmesi için erken reverzibilite testi yanısıra geç reverzibilite testi de yapılmalıdır. Akciğer fonksiyonları normal olanlarda ise difüzyon kapasitesi ölçümü ve bronkoprovokasyon testi (metakolin ya da egzersiz) yapılmalıdır (7). Atipik semptomların varlığında ayırıcı tanıda bronkoskopi, ekokardiyografi ve 24 saatlik pH monitörizasyonu yardımcı olabilecek diğer tanısall yöntemlerdir (7). Allerji testleri (deri prick test ve/veya spesifik IgE ölçümü) standart değerlendirmenin bir parçasıdır ve her olguda yapılmalıdır. Total IgE ölçümü anti- IgE (omalizumab) tedavisi düşünülüyorsa bakılmalıdır. Tam kan sayımı eozinofilik fenotipi belirlemek için bakılmalıdır. Anti-IL5 tedavi kararı vermede şarttır. Unutulmaması gereken konu bu tetkiklerin hastanın sistemik steroid tedavisi almadığı dönemde bakılmasıdır (7).

Zor astımlı olguların çoğunda eşlik eden hastalıklar da mevcuttur. Bu hastalıklar da değerlendirmenin bir parçası olmalı ve bu eşlik eden patolojilerin gereken tedavileri yapılmalıdır. Bu durumlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir.

1. Rinosinüzit/ Nazal polipozis (%75–80).
2. Depresyon, anksiyete bozukluğu (%25–49. Astıma bağlı düşük yaşam kalitesiyle ilişkilidir).
3. Vokal kord disfonksiyonu
4. Obezite (Obezite astım kontrolünü bozduğu gibi yanlış astım tanısına da neden olabilir).



5. Sigara içiciliği (İnflamasyonun doğasını değiştirir. Kortikosteroid tedaviye yanıt oranını düşürür).
6. Obstrüktif uyku apnesi
7. Gastro özagagiyal reflü hastalığı (semptomatik) (%60–80. Tedavisinin astım kontrolüne katkısı net değildir).
8. Hormonal değişiklikler (premenstrual, menopoz, tiroid bozukluğu)
9. İlaçlar (aspirin, NSAİİ, Ğ-blokerler, ACEİ)

Zor astım tanısıyla değerlendirilen hastalarda tedavi uyumsuzluğu oranları da oldukça yüksektir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada reçete edilen dozların yalnızca %50–60'nın alındığı bulunmuştur (7,9). Kötü inhaler teknik de oldukça sık gözlemlenmektedir. Ülkemiz verisi de olması dolayısıyla Aksu ve arkadaşların yaptığı çalışma bu konuda oldukça dikkat çekicidir. Çalışmaya dahil edilen 108 hastada toplam 158 ayrı inhalasyon tedavisi kullanımı tek tek değerlendirilmiş ve %35.4 oranında yanlış kullanım tekniği tespit edilmiştir (10). Bu nedenle mutlaka her hastanın her poliklinik ziyaretinde inhaler kullanımı kontrol edilmeli ve yanlış kullanan hastaların doğru inhaler kullanımı sağlanmalıdır. Yine hastalar inhaler tedavilerini düzenli olarak kullanmaları konusunda da her poliklinik ziyaretlerinde uyarılmalıdırlar.

İkinci adımda yapılması gereken ağır astımın hafif astımdan ayrılmasıdır. Bu nedenle de hastanın yüksek doz İKS ve beraberinde ikinci bir kontrol edici ve/veya sistemik KS kullanıyor olduğu teyit edilmelidir (7).

Üçüncü adımda ağır astım kontrol altında mı yoksa kontrolsüz mü bu belirlenmelidir. Bunun yapılabilmesi içinde kontrolsüzlük göstergesi olan aşağıdaki 4 kriterden en az birinin varlığı teyit edilmelidir:

1. Zayıf semptom kontrolü (AKT <20 veya ACQ >1.5)
2. Sık atak (son bir yılda en az iki alevlenme)
3. Hayati tehlikesi olan ciddi atak (son bir yılda hastane yatışı veya mekanik ventilatör kullanımı gerektiren bir alevlenme)
4. Hava akımı kısıtlılığı ( $FEV_1$  <%80;  $FEV_1/FVC$  normalin alt sınırından düşük olmak kaydıyla).

En yüksek tedavi ile kontrol altında tutulabilen, kortikosteroidleri düşürülemeyen hastalar kontrol altında olsalar dahi gelecek alevlenmeler ve tedavi yan etkileri nedeni ile ağır astım olarak kabul edilmelidirler (7).

## Tedavi

Dün herkes 'astım'dı ve geleneksel tedaviler vardı. Bugün ise klinik-fizyolojik karakterlere ve biyobelirteçlere göre fenotip ve endotip sınıflamaları ile homojen gruplara

göre farklı tedaviler mevcuttur (11). Astım gibi oldukça heterojen ve kompleks bir hastalık için bireyselleştirilmiş tedavi oldukça mantıklıdır.

Fenotip; klinik olarak gözlemlenen özelliklerdir, paterni tanımlar, klinik ve fizyolojik karakterleri belirler. Endotip ise hastalığın ortaya çıkış mekanizmasını esas alır, moleküler mekanizmaları açıklar. Bireyselleştirilmiş astım tedavisi yaklaşımında astım tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken standart astım tedavisine yanıtız bir hasta mı? bunun belirlenmesi gerekmektedir. Eğer tedaviye yanıtız bir astımlı hasta ise astım subtipinin (fenotip/endotip) belirlenmesi ve bireye özgü tedavinin belirlenmesi gerekmektedir (11).

Astımlı hastaların yaklaşık yarısı allerjik astımdır. Ağır astımlı hastaların da yaklaşık yarısında T- helper 2 hücre artışı vardır. Bu hücreler IL-4, IL-5 ve IL-13 salgırlar. Bu sitokinler de eozinofil artışına ve IgE seviyelerinin artmasına yol açarlar (12). "U.S. Food and Drug Administration (FDA)" tarafından halihazırda onaylanan 5 monoklonal antikor vardır ve bunların tamamı allerjik ya da Tip 2 inflamasyon üzerine etkileri vardır (12).

Omalizumab IgE'ye karşı bir monoklonal antikor olup allerjik ağır astımda endikedir. Anti-IgE (Omalizumab) tedavi, GINA basamak 4 tedavisi almakta iken kontrol altına alınamayan ağır allerjik astımlı hastalarda kanıt düzeyi A olarak önerilir (1,12). Anti-IgE (Omalizumab) tedavi; astım kontrolünü ve yaşam kalitesini artırır, ağır astım ataklarını %50 oranında azaltır, sistemik kortikosteroid gereksinimini azaltır ve oldukça güvenlidir. Omalizumab maruziyeti gebelikte komplikasyonları beklenen daha fazla arttırmamıştır (13–16).

Mepolizumab, reslizumab ve benralizumab IL-5 yolağını hedef alır. Mepolizumab ve reslizumab IL-5'e karşı monoklonal antikor olup, benralizumab IL-5 reseptörüne karşı bir antikordur (12). Anti-IL5 tedavi, GINA basamak 4 tedavisi almakta iken kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astımlı hastalarda kanıt düzeyi A olarak önerilir (1). Mepolizumab ve benralizumab 12 yaş ve üzerinde subkutan uygulanırken reslizumab 18 yaş ve üzerinde intravenöz olarak uygulanmaktadır (1). Mepolizumab, reslizumab ve benralizumabı içeren ve 2017 yılında yayınlanan cochrane analizinde, kontrolsüz ağır eozinofilik astımlı hastalarda astım alevlenmelerinin yarı yarıya bu ajanların uygulanmasıyla azaltıldığı gösterilmiştir (17).

Dupilumab ise IL-4 reseptör alfa'ya karşı bir monoklonal antikor olup IL-4 ve IL-13 yolağına etki eder. Tip 2 inflamasyonun hakim olduğu, 12 yaş ve üzerindeki ağır astımlı hastalarda ya da oral kortikosteroid bağımlı olarak izlenen astımlı hastalarda kanıt A düzeyinde önerilmektedir (1,18,19).

Bu 5 ilaçla (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab ve dupilumab) yapılan pivotal çalışmalarda belirlenen kriterler nedeniyle her bir ilaç için o ilaç-

lara özgü belirlenmiş belirli kriterler mevcuttur. Dupilumab kendi kendine uygulama için onay almış tek moleküldür. Bu hastaların tamamına yakınında yaşam kaliteleri astım nedeniyle etkilenmiş olup, yine tamamına yakınında sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı yan etki korkusu vardır. Beş monoklonal antikorun başabaş karşılaştırmasının yapıldığı randomize ya da gözlemsel çalışma yoktur. Her 5 ilacın da yıllık alevlenme hızını %50 oranında azalttığı bilinmektedir. Her 5 ilaç da iyi tolere ediliyor ve ciddi yan etki riski plaseboya kıyasla daha azdır. Yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranları da plaseboya göre benzerdir. Yalnızca 300 mg dozda uygulanan Dupilumab kolunda daha çok oranda ilacı bırakma gözlemlenmiştir. Görülen tek sabit yan etki enjeksiyon yapılan yerdeki bölgesel cilt lezyonudur. Bazı önemli ancak açıklanmamış noktalar mevcuttur. Bunlar;

1. Uzun dönem güvenlik ve etkinlik konusundaki belirsizlik vardır.
2. Özellikle bu belirsizlik yaşlı popülasyonda çok daha belirgindir. Çünkü bu ilaçlar ile yapılan çalışmalar rölatif olarak genç hastalarda yapılmıştır.
3. Bu grup ilaçlar ile yapılan çalışmaların maksimum uzunluğu sadece 15 aydır. Omalizumab ve mepolizumab dışında da uzun dönem uzatma ve gerçek yaşam çalışması yoktur (12).

FDA tarafından onaylanan bu 5 monoklonal antikor ile yapılan tedaviye yanıtı değerlendirmede kesin kabul görmüş bir tanımlama halihazırda yoktur. Dolayısıyla da tedaviyi sonlandırmada ya da diğer bir ajan ile değiştirmede yeterli kanıtımız yoktur. Yine benzer bir şekilde hem allerjik hem de eozinofilik olan fenotipte klinisyenlere yardım edecek bir biyobelirteç de başlangıç tedavisini hangi ajan ile başlama konusunda yoktur. Sonuç olarak beş biyolojik ajan da benzer etkinliğe sahiptir. Tıp 2 inflamasyonu hedef alan ajanlardır ve hangi ajandan hangi hasta subgrubunun daha fazla yarar göreceğini ortaya çıkarabilmek için ajanların birbirleri ile kıyaslandığı pragmatik çalışmalar ve biyobelirteçlerin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır (12).

T2 yüksek (yüksek kan eozinofilisi, yüksek serum IgE düzeyi ve yüksek FeNO değerleri olan) astım her 3 ağır astımlı hastanın 2'sinde mevcuttur. Her 3 ağır astımlı hastanın 1'inde ise T2 inflamasyon bulunmaz. Bu hasta grubu için halen gösterilmiş biyolojik bir tedavi bulunmamaktadır. İnsan anti-TSLP monoklonal antikor olan Tezepelumab bu grup için umut vaad etmektedir. Tezepelumab ile yapılan çalışmada persistan kontrolsüz astımlı hastalarda bazal eozinofili düzeyinden bağımsız olarak alevlenme hızını azalttığı, FEV<sub>1</sub> değerini iyileştirdiği, kan eozinofil sayısını ve FeNO seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (20).

2017 yılında yayınlanan, 48 hafta süreli, 420 persistan kontrolsüz astımlı erişkinin dahil edildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü paralel grup çalışmasında haftada 3 kez uygulanan 500 mg azitromisin add-on tedavisinin astım alevlenmesi

üzerine etkisi incelenmiş ve astım alevlenmelerini belirgin olarak azalttığı ve astıma bağlı yaşam kalitesini iyileştirdiği bulunmuştur. Yan etki olarak diyare azitromisin tedavi kolunda daha sık görülmüştür (21). GINA 2019 rehberinde ağır astımda endikasyon dışı kullanım olarak ve yan etkilerine de dikkat çekilerek azitromisin tedavisine ilk kez yer verilmiştir (1).

Termoplasti (endobronchial radiofrequency ablation), ağır astımda potansiyeli olan bir yöntemdir. Bazı seçilmiş ağır astımlı hastalarda faydalı olabilir. Kanıt düzeyi B'dir. Ağır astımda termoplasti tedavisinin yaşam kalitesini iyileştirdiği, astım alevlenmelerini, acil servis başvurularını ve iş/okul devamsızlıklarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak çalışmalarda ciddi oranda plesebo etkisi izlenmektedir ve kanıt düzeyi yetersiz olup sınırlı sayıda seçilmiş hasta popülasyonunda veri vardır. Uzun dönem sonuçları hakkında veri yoktur. Etkinliğini ve uzun dönem güvenilirliğini teyit edecek çalışmalara ihtiyaç vardır (1,7,22).

Uzun etkili bir muskarinik antagonist olan Tiotropium, non-fenotipik tedavi olarak 6 yaş ve üzerinde ağır astımda kullanımı solunum fonksiyonları iyileştirir (Kanıt A) ve oral kortikosteroid kullanımı gerektiren astım alevlenmesine kadar geçen süreyi uzatır (Kanıt B) (1,23,24). Diğer uzun etkili muskarinik antagonistler ile ilgili ise veri yoktur (1).

Düşük doz oral kortikosteroid kullanımı düşük kanıt (Kanıt D) düzeyinde bazı ağır astımlı hastalarda kullanılabilir ancak ciddi yan etkileri nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Bu nedenledir ki düşük doz oral kortikosteroid tedavisi ancak diğer tedavi seçenekleri denenmesine rağmen yanıt alınamayan ağır astımlı olgularda kullanılmalıdır (1,7,25,26).

## KAYNAKLAR

1. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org*
2. *Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. Eur Respir J 2009; 33: 724-33.*
3. *Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemière C, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. JAMA 2017; 317: 269-79.*
4. *McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and Management of Asthma in Adults: A Review. JAMA 2017; 318: 279-90.*
5. *Casale TB. Severe asthma. In: Akdis CA, Agache I, editors. Global Atlas of Asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. p. 112-4.*
6. *Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int Arch Allergy Immunol 2013; 160: 93-101.*

7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
8. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926-38.
9. McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *J Pediatr Psychol* 2003; 28: 323-33.
10. Aksu F, Şahin AD, Şengezer T, Aksu K. Effect of training by a physician on dynamics of the use of inhaler devices to improve technique in patients with obstructive lung diseases. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 98-102.
11. Dunn RM, Wechsler ME. Anti-interleukin therapy in asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 55-65.
12. Institute for Clinical and Economic Review, 2018 Draft Report – Biologic Therapies for Treatment of Asthma. 2018.
13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
14. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 983-9.e6.
15. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpERience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med* 2013; 107: 1141-51.
16. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-12.
17. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD010834.
18. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2486-96.
19. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
20. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936-46.
21. 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. *Lancet* 2017; 390: 659-68.
22. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-24.
23. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD011721.
24. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients

*With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2018; 319: 1473-84.*

25. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1488-95.
26. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 79-84.

# Mesleki Astım

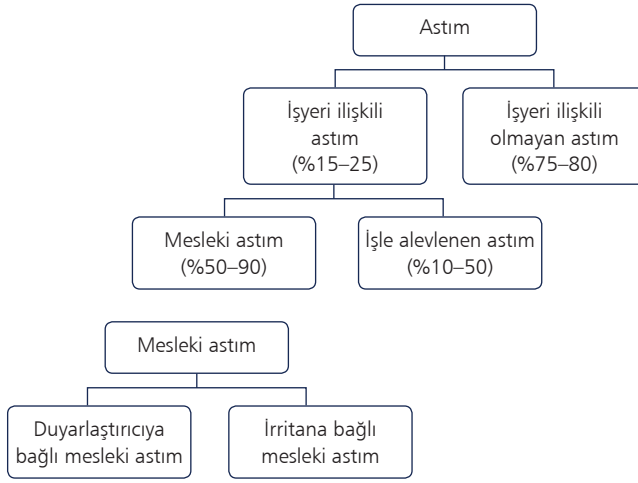
Nejdiye Mazıcan

## Tanım, Tanı Kriterleri

Astım, havayollarının kronik inflamasyonu ile oluşan, nöbetler şeklinde öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste baskı hissi yakınmaları ile seyreden, bronş hiperreaktivitesi ve geriye dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Dünya’da çocukları ve yetişkinleri etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Sıklıkla düşük yaşam kalitesi, morbidite, fiziksel sınırlılık ve artan sağlık hizmeti kullanımına neden olmaktadır.

Mesleki astımda işyerinde maruziyetin bir sonucu olarak, değişken hava yolu tıkanıklığı ve/veya hava yolu aşırı duyarlılığı vardır. Mesleki astım, belirli bir meslek ortamına atfedilebilen koşullar nedeniyle meydana gelmektedir. Mesleki akciğer hastalığının en yaygın nedeni olarak giderek daha fazla tanınmakta ve erişkin başlangıçlı astım vakalarının %15–25’ine neden olduğuna inanılmaktadır. Mesleki astım, işyerinde ortaya çıkan riskler nedeniyle önceden var olan astımın kötüleşmesi ile karakterize edilen, işle alevlenen astımdan (İAA) farklıdır. Hem mesleki astım hem de işle alevlenen astım, işyeri ilişkili astım teriminin içinde yer almaktadır (**Şekil 1**).

Mesleki astım, altta yatan patogeneze ve latent periyod varlığına bağlı olarak iki türe ayrılır. Bunlar, duyarlılaştırıcıya bağlı mesleki astım ve irritana bağlı mesleki astımdır. Alerjik mesleki astım olarak da bilinen duyarlılaştırıcıya bağlı mesleki astım, yüksek molekül ağırlıklı (YMA) (>10 kD) proteinlere veya düşük molekül ağırlıklı (DMA) kimyasallara (<2 kD) karşı duyarlılık ve immünolojik yanıtta kaynaklanır. Mesleki astım yapıcı özelliği olan bazı düşük ve yüksek molekül ağırlıklı maddeler ile



**Şekil 1:** Astımın işyeri ile olan ilişkisi.

riskli iş kolları **Tablo 1**'de sıralanmıştır. YMA ajanların antijenleri, hayvansal ve bitkisel proteinler, mantarlar ve diğer büyük organik moleküllerden oluşur. DMA ajanların antijenleri ise kimyasallardan ve bazı metal tuzlarından oluşur. Semptomlar başlamadan önce maruziyetin ardından değişken bir latent periyod vardır. YMA ajanlar, genellikle IgE aracılı bir duyarlılık cevabına neden olan doğal organik proteinlerdir. DMA ajanlar tipik olarak hapten gibi davranabilen küçük, yüksek oranda reaktif kimyasal moleküller olmakla birlikte birçok durumda etki mekanizmaları iyi anlaşılammıştır. Günümüzde en az 400 ajan, alerjik mesleksel astımın tetikleyicileri olarak tanınır. Solunabilen havadaki herhangi bir proteinin, mesleki astıma neden olma potansiyeline sahip olması muhtemeldir.

İrritana bağlı mesleki astım tipik olarak latent periyodun olmaması ile karakterize edilir. Mesleki astım vakalarının %10'undan daha azını oluşturur ve duyarlılık olmadığında işyerindeki irritan maddelere yanlılıkla maruz kalınması nedeniyle oluşur. Yüksek miktarda irritan konsantrasyonuna maruz kaldıktan sonra 24 saat içinde meydana gelen reaktif hava yolları işlev bozukluğu sendromu (RADS) irritana bağlı mesleki astımın en iyi tanımlanmış ve ciddi şeklidir. Günler, haftalar veya aylar boyunca daha küçük irritan dozlarına çoklu maruz kalmanın ardından geç başlangıçlı irritana bağlı mesleki astım (düşük doz RADS olarak da bilinir) vakaları da tarif edilmiştir. Gotzev ve ark. Kanada'daki bir akademik merkezde mesleki astım eğilimlerini retrospektif olarak incelemişler ve imalat sanayi ile ilişkili mesleki astım olgularında bir düşüş saptamışlar, temizlik maddesi ve toza maruz kalan olguların sayısında bir artış olduğuna dikkat çekmişler. Mesleksel astım için predispozan konakçı faktörler tanımlanmıştır; bunlar genetik mekanizmalar, atopi, sigara ve kadın cinsiyettir.



**Tablo 1:** Mesleki astım yapıcı özelliği olan bazı düşük ve yüksek molekül ağırlıklı maddeler ile riskli iş kolları

Etken madde	Risk altındaki kişiler
Yüksek molekül ağırlıklı maddeler	
Tahıllar	Değirmenciler, fırıncılar,
Hayvanlarda türeyen alerjenler	Hayvan bakıcıları,
Enzimler	Deterjan işçileri, ilaç sanayinde çalışanlar,
Lateks	Sağlık çalışanları,
Reçine	Halı dokuyanlar,
Deniz hayvanları	Deniz mahsullerini işleyenler
Düşük molekül ağırlıklı maddeler	
İzosiyanatlar	Sprey boyacılar, plastik, kauçuk köpük imal edenler ya da kullananlar, izolasyon malzemeleri döşeyenler
Ağaç ya da tahta tozları	Orman işçileri, marangozlar,
Anhidridler	Plastik ya da epoksi reçineler kullananlar
Metaller	Rafinerilerde çalışanlar ya da dökümhanede çalışanlar Elektronik sanayiinde çalışanlar
Lehimler	Dökümcüler, cilacılar, gomalakçılar
Aminler	Tekstil işçileri
Boyalar	Temizleyiciler, odacılar
Kloramin T	Hastane personeli
Formaldehid, glüteraldehid	Kuaförler
Persülfat	Uhu, zamk yapanlar
Akrilat	Sağlık çalışanları, ilaç sanayi işçileri
İlaçlar	

*Patogenez:* Günümüzde havayolu inflamasyonu astımın en önemli özelliği olarak kabul edilmektedir. Astmatik hava yolları, enflamatuar hücreler, özellikle eozinofiller, ödem ve epitelyal bütünlük kaybıyla karakterizedir. Astımda havayolu obstrüksiyonunun ve hava yolu aşırı duyarlılığının, havayolu inflamasyonu ile ilişkili değişikliklerin sonucu olduğuna inanılmaktadır.

Astımda hava yolu inflamasyonuna aracılık eden mekanizmalar üzerine yapılan araştırmaların çoğu, yüksek molekül ağırlıklı alerjene bağlı yanıtlara odaklanmıştır. Önceden duyarlılanmış bir bireyde, spesifik bir alerjenin solunması, alerjenin, hücre

yüzeyinde spesifik antikorlara (genellikle IgE) sahip olan hava yolu hücreleri (mast hücreleri ve alveolar makrofajlar) ile etkileşimine izin verir. Bu etkileşim, hava yolu inflamasyonuna yol açan mediyatörlerin mast hücrelerden salgılanması, makrofaj ve lenfosit aktivasyonu ve hava yollarına eozinofil göçünü başlatır. Alveolar makrofajlar, mast hücreleri, sensitize lenfositler ve bronş epitel hücrelerinden çeşitli sitokinlerin oluşumu ve salınımı enflamatuar sürecin merkezindedir. Düşük molekül ağırlıklı duyarlılaştırıcıya bağlı astım mekanizması, iyi anlaşılacakla birlikte, etkilenen işçilerin bronşiyal biyopsi çalışmaları açıkça hava yolu inflamasyonun mevcut olduğunu göstermiştir.

Duyarlılaştırıcıya bağlı astımı olan bir çalışmada spesifik etiyolojik ajanın solunması, erken yanıt olarak adlandırılan hızlı başlangıçlı fakat kendi kendini sınırlayan bronkokonstriksiyonu tetikler. Allerjik birçok çalışmada, geç cevap olarak adlandırılan 4–8 saat sonra gecikmiş bir reaksiyon meydana gelir. Geç cevap, hava yolu enflamasyonu, persistan hava yolu obstruksiyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterizedir. Bazı çalışanlarda ikili bir yanıt, bazılarında ise yalnızca izole geç yanıt vardır. Mast hücre degranülasyonu ve histamin gibi mediyatörlerin salınımının erken yanıtta sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Mast hücrelerinin geç yanıtın oluşumundaki rolü halen tartışmalıdır, ancak lökotrienler, kemokinler ve sitokinler (örneğin, IL-4, IL-5 ve IL-13) gibi kemoatraktan maddelerin salınımı nötrofillerin ve eozinofillerin hava yolu epiteline girişine neden olur. Eozinofiller, proteinleri (örn., Majör bazik protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin ve enzimler), lipid mediyatörlerini ve epitel hasarına neden olabilecek oksijen radikallerini serbest bırakır. Lenfositlerin, özellikle T helper 2 (TH2) hücreleri olarak bilinen CD4 + alt kümesinin, hem mast hücrelerini hem de eozinofilleri aktive edebilecek sitokinlerin salınımında rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır.

Her ne kadar solunum yolu enflamasyonunun irritan kaynaklı astımda meydana geldiği mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da, nörojenik yollar etkili olabilir. C-fiber stimülasyonunu ve nöropeptitlerin salınımını içeren aksonal refleks, irritan kaynaklı hava yolu enflamasyonu modellerinde gösterilmiştir. Yüksek düzeyde irritan maddeye maruziyet durumunda, doğrudan kimyasal yaralanma, enflamatuar bir tepkiye neden olabilir. Bu cevabın belirli kişilerde kalıcı olmasına neden olan şey halen aydınlatılamamıştır. Duyarlılaştırıcı veya irritan kaynaklı hava yolu enflamatuar süreci ilerledikçe, mukozal ödem, mukus salgılanması ve vasküler ve epitelyal geçirgenliğin tümü artar, bu da hava yolu lümeninin kalibrasyonunun azalmasına ve bunun sonucunda hava akımı kısıtlanmasına neden olur. Astımlı hastalarda hava yolu obstruksiyonu, hastalığın ciddiyetinin bir göstergesidir.

İşyerinde maruziyetin neden olduğu değişken hava yolu tıkanıklığı nedeniyle oluşabilecek diğer iki mekanizma, refleks ve farmakolojik bronkokonstrüksiyondur.

Refleks bronkokonstriksiyonda, hava yolundaki nöroreseptörler, soğuk hava, tozlar, buğu, buhar ve duman gibi maddeler tarafından uyarılır. Bu reaksiyon immünolojik mekanizmaları içermez ve hava yolu inflamasyonuna yol açmaz. Farmakolojik bronkokonstriksiyon, işyerindeki bir ajanın mediatörlerin doğrudan salınmasına (örneğin, tekstil fabrikalarındaki pamuk tozu) veya bronkomotor tonunun otonomik düzenlenmesinde (örneğin, organofosfat pestisitler kolinesterazi inhibe eder) doğrudan bir etkiye neden olması durumunda meydana gelir.

*Klinik Bulgular:* Mesleki astım tanısı, astım tanısını doğrulayarak ve astım ile çalışma ortamı arasında ilişkiyi kurarak konur. Astım tanısı intermittan solunum semptomları ve reversible veya değişken hava yolları obstrüksiyonun fizyolojik kanıtları mevcut olduğunda yapılmalıdır. Astım ve işyerinde maruziyet arasındaki ilişki, aşağıdaki modellerden birine uyabilir: (1) semptomlar sadece işte ortaya çıkar, (2) hafta sonları veya tatillerde semptomların iyileşmesi, (3) semptomlar işin vardiyası sonrasında düzenli olarak ortaya çıkar, (4) semptomlar, çalışma haftası boyunca aşamalı olarak artar ve (5) çalışma ortamındaki bir değişiklikten sonra semptomlar iyileşir.

İşçi işyerindeyken veya işyerinden ayrıldıktan 4–8 saat sonra hışıltı, nefes darlığı, öksürük ve göğüste sıkışma semptomlarından en az biri ortaya çıkar. Genelde, işçinin belirtileri işten ayrılma günlerinde veya işçinin tatil günlerinde iyileşir. Persistan bir maruziyetle birlikte, semptomlar kronik hale gelebilir ve işyeri ile olan bariz ilişki ortadan kaybolabilir. Astım semptomlarına alerjik rinit veya konjonktivit eşlik edebilir. Mesleki astım tanısı, sağlıklı bir bireyde öksürük ve balgam üretimi ile karakterize tekrarlayan işle ilgili “bronşit” atakları öyküsü olduğunda da düşünülmelidir. Yüksek molekül ağırlıklı duyarlılaştırıcılar tipik olarak erken veya geç yanıtlara neden olurken, düşük moleküler ağırlıklı duyarlılaştırıcılar, iş süresinin bitiminden saatler sonra ortaya çıkabilecek izole geç cevapları indüklemeye meyillidir. Yapılan çalışmalarda, DMA ajanlara bağlı mesleki astımlı (MA) kişilerde iş yerinde göğüs sıkıntısı yaşama olasılığı ve günlük balgam üretimi olasılığının daha yüksek olduğu; YMA ajanlara bağlı MA’lı kişilerde ise daha sık işe bağlı rinit, konjonktivit ve wheezing olduğu saptanmıştır.

## Mesleki Astımda Tanı

Mesleki astım tanısı, işyeri maruziyetleri, astım ve atopik semptomların başlangıcı hakkında kapsamlı ve ayrıntılı bir öykü sorgulaması ile başlar. Çoğu durumda klinik öyküyü bir veya daha fazla objektif testle birleştiren bir teşhis yaklaşımı önerilmektedir. Bu nedenle, mesleki astım tanısı astımın doğrulanmasını, işyeri duyarlılaştırıcı maruziyetler ve semptomlar arasında temporal bir ilişki varlığını, astım ile karışabilecek hastalıkların dikkatli bir şekilde dışlanmasını (örneğin, vokal kord disfonksiyonu,

**Tablo 2:** ACCP Tarafından Önerilen MA Tanımlama Kriterleri

- |   |
|---|
| <p>A. Astım tanısı</p> <p>B. Astım semptomlarının çalışma ortamına girdikten sonra başlamış olması</p> <p>C. Astım semptomları ile yapılan iş arasında ilişki olması</p> <p>D. Takip eden kriterlerden bir ya da daha fazlasının olması</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Çalışma ortamında MA'ya neden olduğu bilinen bir ajana ya da bir işlem sürecine maruz kalması</li> <li>2. FEV1 ya da PEF akım hızında iş ile ilişkili belirgin değişikliklerin olması</li> <li>3. Nonspesifik havayolu aşırı duyarlılığında iş ile ilişkili belirgin değişikliklerin olması</li> <li>4. Kişinin çalışma ortamında maruz kaldığı bir ajan ile pozitif SBPT'ye sahip olması</li> <li>5. Astım semptomlarının başlaması ile işyerindeki irritant bir ajana semptomatik maruziyet arasında açık ilişki olması (RADS)</li> </ol> |
|---|

**Tanıyı koyduran koşullar...**

- MA
  - Sürveyans vaka tanımlaması: A+B+C+D1 ya da D2 ya da D3 ya da D4 ya da D5
  - Tıbbi vaka tanımlaması: A+B+C+D2 ya da D3 ya da D4 ya da D5
- Yüksek olasılıkla MA
  - A+B+C+D1
- İş ile şiddetlenen astım
  - A+C

MA: Mesleki astım; FEV<sub>1</sub>: 1. saniye zorlu ekspiratuvar akım hızı; PEF: Zirve akım hızı; RADS: Reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu; SBPT: Spesifik bronş provokasyon testleri.

kokulara / kimyasallara duyuşal hiper-reaktivite ve eozinofilik bronşit), ve hava yolu işlevinde işle ilgili değişiklikler (zirve ekspiratuvar akım, metakolin ile bronş provokasyon testi, balgam eozinofil sayısı, ekshale nitrik oksit seviyeleri) ve / veya spesifik işyeri duyarlılığı için (cilt testi, spesifik inhalasyon testi) işle ilgili kanıtlar için objektif kanıtları gerektirir. Klinik uygulamalarda kullanmak üzere American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından önerilen uzman görüş raporu uygun iken (**Tablo 2**), epidemiyolojik çalışmalarda ya da sürveyans programlarında National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) tarafından önerilen sınıflamanın kullanılması daha uygun görünmektedir (**Tablo 3**).

Duyarlaştırıcı kaynaklı mesleki astım için astım benzeri semptomları olan bir yetişkinin değerlendirilmesi için algoritma **Şekil 2'**de sunulmuştur.

**Tıbbi ve Mesleki Öykü:** Tipik bir mesleki astım öyküsü, işte astım semptomlarının ortaya çıkmasını veya kötüleşmesini ve işten uzakta kaybolmalarını veya iyi-

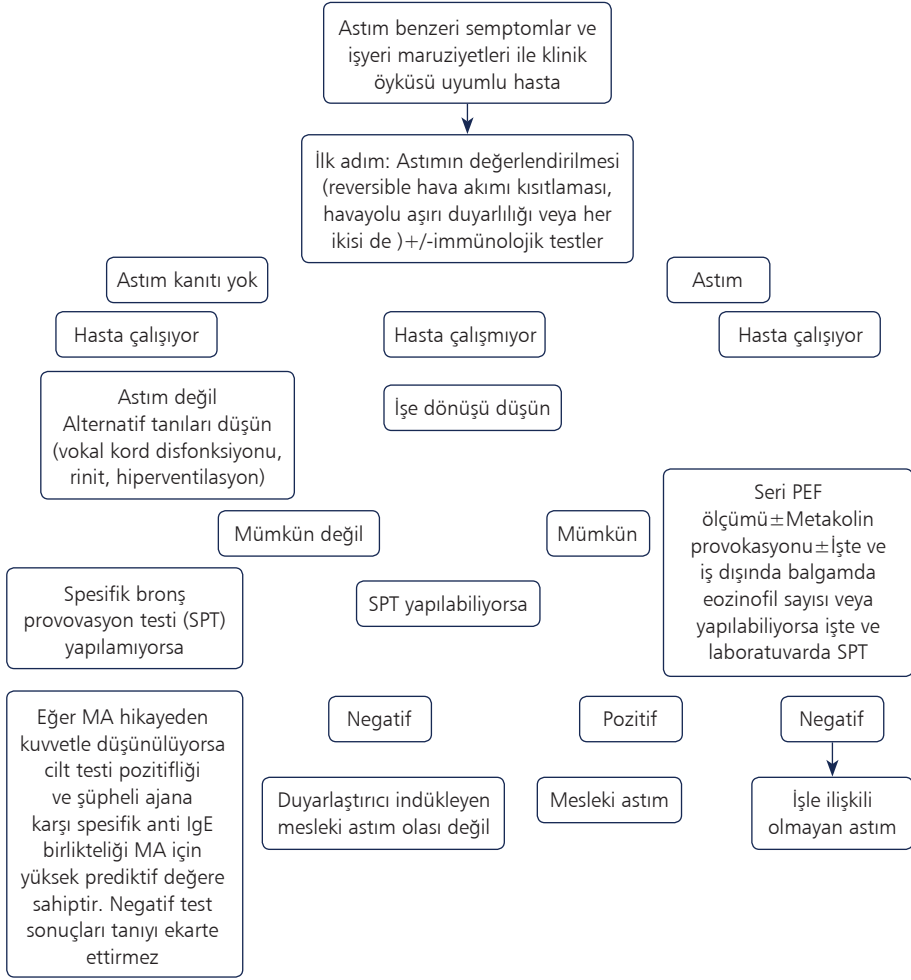
**Tablo 3:** Mesleki riskler için başlangıç vakası uyarı sistemi (SENSOR)'ne göre MA sürveyans vaka tanımı

- A. Doktor tanılı astım
- B. Semptomlar ile iş ilişkisi
- C. Takip eden kriterlerden bir ya da bir kaçının varlığı
  1. Daha önceden astımı olan ve yeni çalışma ortamına girmeden önceki 2 yıl içerisinde semptomatik olan ya da astım ilaçları ile tedavi gören bir hastanın işe girince hem astım semptomlarının hem de ilaç kullanım ihtiyacının artması (iş ile şiddetlenen astım)
  2. Çalışma ortamında irritant bir gaz, duman, sigara dumanı ya da buhar gibi maddeye bir seferde yüksek dozda maruz kalmayı takiben 24 saat içerisinde yeni astım semptomlarının ortaya çıkması ve bu semptomların en az 3 ay persistan hal alması (RADS)
  3. Daha önceden MA ile ilişkili bir ajan ya da bir işlem/üretim vb. sürecine iş yerinde maruz kalmak
  4. Seri FEV1 ve PEF ölçümlerinde belirgin iş-ilişkili düşüş izlenmesi
  5. Seri non-spesifik bronş aşırı duyarlılığı ölçümlerinde belirgin iş-ilişkili düşüş izlenmesi
  6. Kişinin çalışma ortamında maruz kaldığı bir ajan ile yapılan SBPT'ye karşı pozitif yanıtın izlenmesi

MA: Mesleki astım; FEV<sub>1</sub>: 1. saniye zorlu ekspiratuvar akım hızı; PEF: Zirve akım hızı; RADS: reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu; SBPT: Spesifik bronş provokasyon testleri.

leşmelerini içerir. Bununla birlikte, bu patern, iş vardiyası sonrasında ortaya çıkan geç astımlı reaksiyonların ve işyeri dışındaki spesifik olmayan uyaranların tetiklediği astım semptomlarının ortaya çıkmasıyla sıklıkla engellenir. Ek olarak, etkilenen çalışanlar hassaslaştırıcı maddeye maruz kalmaya devam ettiklerinde, akşamları veya hafta sonları semptomların remisyonu kaybolma eğilimindedir ve semptom iyileşmesi için işten daha uzun süreler gerekir. Klinik öykü alınırken ele alınması gereken en ilgili konular şunlardır: ayrıntılı meslek öyküsü, solunum semptomları ve işe bağlı diğer hastalıklardır. YMA ajanlara maruziyete bağlı mesleki astım olgularında, sıklıkla işle ilgili rinit ve konjonktivit semptomları eşlik eder. Mevcut veriler açıkça, klinik öykünün MA tanısı için yüksek bir duyarlılığa, ancak düşük bir özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir. Olası MA için değerlendirilen geniş bir hasta kohortunda, işte hırıltı ve işle ilgili burun ve oküler kaşıntı, mesleki astım için en yüksek özgüllük ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bir MA teşhisi koymak astım ve şüpheli çalışma ortamı arasındaki nedensel ilişkinin daha objektif bir şekilde belgelenmesini gerektirir.

*Spirometri ve Non-Spesifik Bronş Provokasyon Testi (NSBPT):* Spirometri ve NSBPT ölçümü mesleki astım için başvuran işçilerin araştırılmasında temel bileşenlerdir.



**Şekil 2:** Duyarlaştırıcı kaynaklı mesleki astım için astım benzeri semptomları olan bir yetişkinin değerlendirilmesi için algoritma. PEF: Pik ekspiratuar akım.

Reversible hava yolu obstrüksiyonu varlığı astım tanısını doğrulayabilir, ancak mesleki astım tanısını doğrulamaz. Vardiya öncesi ve sonrası arasında FEV<sub>1</sub>'de %10'luk bir düşme saptanması işe bağlı bronkokonstriksiyonun objektif bir bulgusudur. Bununla birlikte, klinikte görüldüğünde, mesleki astımlı olgular sıklıkla normal bir spirometriye sahiptir. Bronş hiperreaktivite şüphesi olan şüpheli astım olgularında solunum fonksiyon testi normal ise metakolin/histamin ile bronş provokasyon testi yapılabilir. Bazal FEV<sub>1</sub>'de %20'lik düşüş yapan metakolin düzeyi hesaplanır ve PC20 olarak adlandırılır. PC20'nin 8 mg/mL veya daha az olması testin pozitif olması an-

lamına gelir. Testin pozitif olması kişiye mesleki astım tanısı koydurtmadığı gibi negatif olması da mesleki astımı ekarte ettirmez.

*İmmünolojik Testler:* Hem deri prick testleri hem de spesifik IgE ölçümleri tip 1 duyarlılık testleridir ve çoğu yüksek molekül ağırlıklı ajanların neden olduğu mesleki astım tanısı için hassastır, ancak mesleki astım teşhisi için spesifik değildir. Dahası, çoğu meslek ajan ekstraktında standardizasyon eksikliği vardır, çünkü ekstraktların çoğu laboratuvarlar tarafından yapılır. Düşük molekül ağırlıklı vakaların çoğunda yararlılıkları daha da sınırlıdır. İzosiyanatın indüklediği MA durumunda, spesifik immünolojik belirteçler değerlendirilmiştir: spesifik IgG ve monosit kemoatraktan protein-1'in izosiyanat uyarımı, ancak MA'nın klinik olasılığını arttırmak için bazı durumlarda kullanılabilmesine rağmen, MA'nın tanısında sınırlı bir değere sahiptir.

*Biyolojik Belirteçler:* İşe bağlı astımın araştırılması için hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesinde balgam eozinofil sayısı ve ekshale nitrik oksidin (FeNO) ölçümü de dahil olmak üzere invazif olmayan yöntemler önerilmiştir. Yapılan çalışmalarda sadece yüksek molekül ağırlıklı ajan maruziyetine bağlı mesleki astım olgularında, balgam eozinofillerinde, nötrofillerde ve IL-10 konsantrasyonunda bir artış ve lökotrien B4 seviyelerinde bir azalma olduğu saptanmış. Eozinofilik hava yolu inflamasyonunun temsili göstergesi olarak fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) konsantrasyonunun ölçümü, balgam analizinden daha kolay ve daha az zaman alan bir tekniktir, ancak mevcut çalışmalar mesleki astım araştırmasında tutarsız sonuçlar sağlamıştır.

*Seri PEF Ölçümleri:* MA tanısında seri PEF ölçümü basit, pratik ve değerli bir yöntemdir. Basit ve taşınabilir cihazlar, astımın kötüleşmesi ile iş arasındaki kötü ilişkiyi objektif olarak belgelemek amacıyla iş yerinde ve dışında PEF'in izlenmesini kolaylaştırmıştır. MA tanısında PEF izlemenin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %50–60 ve %91'dir. Günlük yapılan ölçüm sayısı miktarı günde en az dört kez olmalı, en az üç çalışma haftası ve bunu takiben bir tatil haftası olacak şekilde yapılmalı, ölçümler her gün aynı saatte yapılmalı, her ölçüm üç kez tekrarlanmalı ve en iyi değer kaydedilmelidir. Bununla birlikte işçilerin testi yaparken uyum sağlayamamaları en önemli sorunlardan birisidir. PEF'deki %20 ve üzerindeki bir değişiklik hava yolu aşırı duyarlılığı pozitif olarak değerlendirilir. Günlük PEF değişkenliği en sık en yüksek PEF değerinden en düşük PEF değerinin çıkarılıp ikisinin toplamının yarısına bölünmesi ve bunun da yüzdesinin alınması ile hesaplanır. Bilgisayar tabanlı bir PEF sistem analizinin (OASYS) kullanımı S. Burge grubu tarafından önerilmiş ve kullanışlılığı kanıtlanmıştır.

*Spesifik Inhalasyon Provokasyon Testi:* Laboratuvarın kontrollü ortamında çalışanları şüpheli meslek ajanına maruz bırakarak, havayollarının mesleki ajanlara spesifik reaktifliğini ampirik olarak araştırmak amacıyla yapılır. Etken maddenin uygun

konsantrasyonlarda inhale ettirilmesiyle oluşturulan bronkokonstriktör yanıtıdır. Uygun etken madde kullanılmamışsa ya da işçi etken madde ile uzun süredir temas etmemişse test negatif sonuç verebilir. Bununla birlikte, testin geçerliliğini belirlemek zordur, çünkü bu testin karşılaştırılabileceği genel olarak kabul edilmiş bir "altın standart" prosedürü yoktur. Her ne kadar spesifik inhalasyon provokasyon testi altın standarda yaklaşırsa da, iyi bir MA kanıtı olan bir çalışmada negatif bir test sonucu tanıyı dışlamak için yeterli değildir. Ayrıca, bu testlerin yapılması pahalıdır ve çoğu klinik ortamda bulunmaz.

*Tedavi:* Mesleki astım tanısı konulduktan sonra, birincil müdahale, çalışanın duyarlaştırıcı etkenle olan maruziyetini azaltmak veya tamamen ortadan kaldırılmaktır. Bu, işyerindeki değişiklikler ile sağlanabilir. Neden olan ajanın başka daha güvenli bir ajanla ikame edilmesi, geliştirilmiş lokal boşaltıcı havalandırma ve belirli işlemlerin kapalı sistemde yapılması ile mümkün olabilir. İrritan kaynaklı astımlarda, kişisel koruyucu ekipmanın kullanımı, maruziyetleri bronkospazmı tetiklemeyen seviyelere düşürür. İşe devam etmesine izin verilen işçilerin, akciğer fonksiyonlarının izlenmesi ve nonspesifik hava yolu duyarlılığı açısından düzenli takipleri yapılmalıdır. Bununla birlikte, duyarlılaştırıcı kaynaklı astımda, çalışanın, hassaslaştırıcı maddeye daha fazla maruz kalmasından korunmalıdır. Bunun için etken ortadan kaldırılamıyorsa iş değişikliği önerilir, çünkü en küçük miktarda ajana maruziyet bile bronkospazmı tetikleyebilir. Herhangi bir özel nedensel maddeye maruziyetin azaltılması veya ortadan kaldırılmasının yanı sıra, işçi ayrıca, çalışanın astımını kötüleştirebilecek, iritan tozlar, buğu ve buharlar gibi diğer malzemelere / işlemlere maruz kalmaktan kaçınmalıdır. Sigara içmemek, içiyorsa bırakmak ve çevresel tütün dumanına maruz kalmaktan kaçınmak da önemlidir. İşyerindeki diğer çalışanlar da mutlaka benzer yakınmalarının olup olmadığı açısından araştırılmalıdır. İzlenecek medikal tedavi, mesleksi olmayan astımdaki tedavi planlanması ile aynıdır.

*Prognoz:* Diizosiyanat gibi ajanların neden olduğu mesleki astım hastalarında, ajana maruziyet ortadan kalktıktan sonraki 6 yıl boyunca semptomların kalıcılığı ve spesifik olmayan hava yolu aşırı duyarlılığı görülebilir. Mesleki astım tanısı geç konulan kişiler, düşük akciğer fonksiyon değerlerine ve daha yüksek nonspesifik hava yolu aşırı duyarlılığına sahiptir, bu nedenle erken tanı ve etiyolojik ajanlara maruziyetin erken sonlandırılması önemlidir.

Mesleki astımı olan hastanın uzun dönem prognozunu etkileyen faktörler toplam maruz kalma süresi, semptomların başlamasından sonraki maruz kalma süresi ve tanı sırasındaki astımın ciddiyetidir. Çalışmalarda inhale kortikosteroid ilaçlarla tedavinin, duyarlılaştırıcı kaynaklı mesleki astım için prognozu arttırdığı gösterilmiştir.

*Önleme:* Birincil korunma, hastalık gelişmesinin önlenmesi; ikincil korunma, sağlık gözetimi ile hastalığın erken evrede saptanması; üçüncül korunma, hastalığın



tedavi edilmesi ve etkilerin azaltılması olarak sayılabilir. Mesleki astımın önlenmesi olguların teşhis edildiği tüm iş yerlerinde düşünülmelidir. En önemlisi, mesleki astırma neden olan ajanın hiç kullanılmamasıdır, fakat bu yapılamıyorsa daha güvenli bir ajan ile değiştirilmesi, uygun havalandırma sistemleri, solunum koruyucu donanım kullanımı ve uygun prosedürler hakkında işçi eğitimi önerilmektedir. Mesleki astım gelişimini başlatan sızıntı ve dökülmelerden kaynaklanan yüksek yoğunluklu maruziyetin önlenmesi esastır. Olguların erken tespiti için tıbbi gözetim ayrıca mesleki astım nedeniyle sakatlık yükünün azaltılmasına da katkıda bulunabilir.

## KAYNAKLAR

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-78.
2. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12: 204.
3. Toren K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common – a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 7.
4. Petsonk EL. Work-related asthma and implications for the general public. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 569-72.
5. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrè C, Martin J, et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 368-78.
6. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280-305.
7. Tarlo SM, Lemièrè C. Occupational asthma. This is a concise review on the pathophysiology and prevention of occupational asthma. *N Engl J Med* 2014; 370: 640-9.
8. Friedman-Jimenez G, Harrison D, Luo H. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. This is a review of the current diagnostic and management strategies in occupational asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 388-407.
9. Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *Can Med Ass J* 2003; 168: 867-71.
10. Labrecque M. Irritant-induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 140-4.
11. Gotzev S, Lipszyc JC, Connor D, Tarlo SM. Trends in occupations and work sectors among work-related asthma patients at a Canadian tertiary care clinic. This is a retrospective analysis describing the epidemiology of occupational asthma in a tertiary care center. *Chest* 2016; 150: 8118.
12. Mapp CE. The role of genetic factors in occupational asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 173-8.
13. Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, Tee RD, Longbottom JL, Newman Taylor AJ. Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med* 1988; 45:667-1.
14. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, Stevens JF, Stephens R, Farrer N, et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *BMJ* 1989; 299:939-42.
15. Mendonca EM, Algranti E, de Freitas JB, Rosa EA, dos Santos Freire JA, de Paula Santos Ud U, et

- al. *Occupational asthma in the city of Sao Paulo, 1995–2000, with special reference to gender analysis*. *Am J Ind Med* 2003; 43:611-7.
16. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beckett W, Bernstein D, Blanc PD, et al. *Diagnosis and management of workrelated asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement*. *Chest* 2008; 134:15-41S.
  17. John R. Balmes, MD. *Occupational lung diseases*. In: Joseph Ladou, Robert Harrison, editors. *Occupational and Environmental Medicine*. 5nd ed. Lange; 2014. p. 367-73.
  18. Chan-Yeung M. *Assesment of asthma in the workplace*. *Chest* 1995; 108: 1084-117.
  19. Matte TD, Hoffman RE, Ronsenman KD, Stanbury M. *Surveillance of work-related asthma in selected U.S. states using surveillance guidelines for state health departments, California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey 1993-1995*, *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1999; 48: 1-20.
  20. Vrinda Trivedi, Dinesh R. Apala, and Vivek N. Iyer. *Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas*. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23:177-83.
  21. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. *Diagnosing occupational asthma*. *Clinical & Experimental Allergy* 2017; 6-18.
  22. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. *Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma*. *Eur Respir J* 1997; 10: 1513-5.
  23. Vandenplas O, Van Brussel P, D'Alpaos V, Wattiez M, Jamart J, Thimpont J. *Rhinitis in subjects with work-exacerbated asthma*. *Respir Med* 2010; 104: 497-503.