

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ASTIMLI HASTALARDA ASTİM-KOAH OVERLAP (AKO)
SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
DR. NURGÜL SEVİMLİ

ANKARA-2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ASTIMLI HASTALARDA ASTİM-KOAH OVERLAP (AKO)
SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
DR. NURGÜL SEVİMLİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HALUK TÜRKTAŞ

ANKARA-2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜRLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3.Risk Faktörleri	6
2.4. Patogenez	7
2.5 Tanı ve Sınıflama	9
2.5.1.Klinik Tanı	9
2.5.2.Tanı ve Takipte Kullanılan Testler	12
2.6. AKO Tedavisi	19

3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Veri Toplama Yöntemi	24
3.2. Gruplar ve açıklamaları.....	24
3.3. İNCELENEN PARAMETRELER:	25
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	80
7. ÖZET	81
8.SUMMARY	83
9. KAYNAKLAR	85

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen, her daim bilgisiyle beni büyüleyen tez danışmanım Prof. Dr. Haluk Türктаş'a,

Sadece tıbbi anlamda değil hayata yönelik de bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oğuz Köktürk'e; Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Numan Nadir Ekim'e, Prof. Dr. Can Öztürk'e, Prof. Dr. Gül Gürsel'e, Prof. Dr. İpek Kıvılcım Oğuzülgen'e, Prof. Dr. Tansu Ulukavak Çiftçi'ye, Prof. Dr. Nurdan Köktürk'e, Prof. Dr. Ahmet Selim Yurdakul'a, Prof. Dr. Zeki Yıldırım'a, Doç. Dr. Müge Aydoğdu'ya, Öğr. Gör. Dr. Nilgün Yılmaz Demirci'ye,

Tez dönemi boyunca hem pozitif enerjisi hem de istatistik bilgisiyle yanımda olan Halk Sağlığı A.D.'dan Arş.Gör. Dr. Dilek Çeliker'e,

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını benden esirgemeyen hemşire ve personel arkadaşlara,

Son olarak her daim yanımda olan, bugüne gelmem de en büyük pay sahibi annem, babam, canım Aylin'ime,

Kısaca "AİLEM" e sonsuz teşekkürler...

Dr.Nurgül Sevimli

TABLO LİSTESİ

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

Tablo 2. Astım ve KOAH özellikleri

Tablo 3. KOAH'lı hastada AKO için tanı kriterler

Tablo 4. Astım, KOAH ve AKO spirometrik özellikleri

Tablo 5. Astım, KOAH ve AKO da tedavi seçenekleri

Tablo 6: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi

Tablo 7. İnhaler Kortikosteroid dozları

Tablo 8: Hastalara ait demografik veriler

Tablo 9: Gruplara ait sigara içme durumların kıyaslanması

Tablo 10: Hastalara ait genel özellikler

Tablo 11: Gruplara ait komorbidite değerlendirilmesi

Tablo 12: Hastaların Atopi Parametreleri

Tablo 13: Hastaların spirometre parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Grupların ilk başvuru semptom ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Tablo 15: Grupların maruziyet ve tetikleyen faktör açısından kıyaslaması

Tablo 16: Hastaların Allerjik Komorbidite durumunun kıyaslaması

Tablo 17. Çalışma gruplarının tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 18: Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak elde edilen sağ kalım olasılıkları

Tablo 19: Üç grubun Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak elde edilen sağ kalım olasılıkları

Tablo 20: AUC (area under the curve), %95 Güven Aralığı ve P değerleri

Tablo 21: AKO tanısını öngörmeye ROC analizi ile elde edilen sınır değerler

Tablo 22: Tek değişkenli ikili lojistik regresyon analizleri (univariate binary logistic regresyon analizi) ile çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerinin AKO üzerine etkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hava akımı kısıtlaması ile giden hastalıkların Venn Diyagramı

Şekil 2. Obstrüktif akciğer hastalıkları risk faktörleri

Şekil 3. Astım ve KOAH gelişiminde İngiliz Hipotezi

Şekil 4. Gruplara göre hasta dağılımı

Şekil 5: Gruplara ait sigara içme durumlarına göre yüzde değerleri

Şekil 6 : Astım-AKO sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Şekil 7: Gruplara göre sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Şekil 8: Çalışmaya dahil edilen toplam 338 hastanın sigara paket yıl, yaş ve hastalık başlama yaşına ait ROC analizi eğrileri

KISALTMALAR

AKO/AKOS : Astım KOAH overlap /Astım KOAH overlap sendromu

AKT: Astım kontrol testi

AUC: Area under the curve

BD: Bronkodilatör

BMI: Vücut kitle indeksi

CAT: KOAH değerlendirme testi

DLCO: Karbonmonoksit diffuzyon testi

FEF₂₅₋₇₅ : Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı.

FeNO: Nitritoksit fraksiyonel konsantrasyonu

FEV₁: Zorlu Ekspiryumun Birinci Saniyesinde Verilen Hava Hacmi

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GINA: Global Initiative For Asthma

GOLD:Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease

GÜTF: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

GWAS: Genome wide association

HBV: Hastalık başlama yaşı

IgE: Immunglobulin E

İKS: İnhaker kortikosteroid

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA: Uzun Etkili Beta Agonist

LAMA: Uzun etkili antikolinergik

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonistleri

ÖBS: Ölüm bildirim sistemi

PAAG: Postero-anterior Akciğer grafisi

PEF: Zirve Akım Hızı

PLATİNO: Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción

Pulmonar

RANTES: Regulated on Activation Normal Tcell Expressed and secreted

ROC: Receiver Operating Characteristics

SABA: Kısa etkili Beta2 agonist

SFT: Solunum fonksiyon testi

SPY: Sigara paket yıl

TSANZ: The Thoracic Society of Australia and New Zeland

1. GİRİŞ

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden sık görülen akciğer hastalıklarındandır. KOAH ve astımlı hastalar arasında her iki hastalığın klinik ve fonksiyonel özelliklerinin örtüştüğü Astım-KOAH Overlap Sendromu (AKOS) olarak tanımlanan hastalar yer almaktadır (1). AKOS son yıllarda üzerinde en çok tartışılan obstrüktif akciğer hastalıklarından biri haline gelmiştir. Bununla birlikte AKOS'un tanımı üzerine tam bir fikir birliği oluşmamıştır.

"AKOS" tanımlaması 2000'li yılların başında rehberlerde yer almaya başlamakla birlikte Avusturalya-Yeni Zelanda, Kanada, Japonya gibi çeşitli ülkelerin ulusal rehberlerinde konuya değinilmiştir (2-4). İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneğinin 2014 KOAH Rehberi (GesEPOC)'nde daha geniş olarak vurgulanmış ve ana tedavi şeması ve algoritmasına yer verilmiştir (5). 2014 Global Initiative For Asthma (GINA) ve Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberlerinde ilk defa objektif olarak "persistan hava akımı kısıtlaması olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir" şeklinde tanımlanmıştır (1). Ancak bu rehberlerin 2017 revizyonunda yanlış olarak ayrı bir hastalık algısı yarattığı için sendrom deyimini tanımdan çıkartılmış ve astım KOAH Overlap (AKO) olarak adlandırılmasına karar verilmiştir. Persistan hava akımı kısıtlaması olan (post-bronkodilatör FEV1/FVC<%70), sigara öyküsü olan astımlı hastada veya çocukluk çağı astım öyküsü olan, solunum fonksiyon testlerinde reverzibilitesi ve

eoziñofilisi olan KOAH'lı hastada AKO akla getirilmelidir (6). AKO görñlen olguların prevalansı farklı çalışmalarda % 15-55 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Prevalans yaş ile artış göstermektedir. İleri yaşlarda daha sık görñlmesi kronik inflamasyonun yaptığı yapısal değişikliklere ve sigara içimine bağlanmaktadır (7). Yapılan bir çalışmada obstrñktif akciğer hastalığı olan 50 yaş ve üzeri hastaların yarısından fazlasında farklı obstrñktif akciğer hastalıklarının birlikte olduğu saptanmıştır (8). AKO'lu hastalar sadece astım ya da sadece KOAH tanısı olan hastalarla kıyaslandığında daha kötü sağlık ilişkili hayat kalitesine sahiptir (9). AKO'lu hastalar sık ve ağır atak geçirmekte olup buna bağlı hastane yatışı, acil başvuruları, sağlık harcamaları astım ve KOAH hastalarına nazaran daha yüksektir (10-11).

Bu çalışmanın amacı astımlı hastalarda AKO'lu olgu sıklığını saptamak ve bu olguları astımlı olgularla komorbidite, atak sayısı, hastane yatışı ve genel klinik özellikler açısından karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

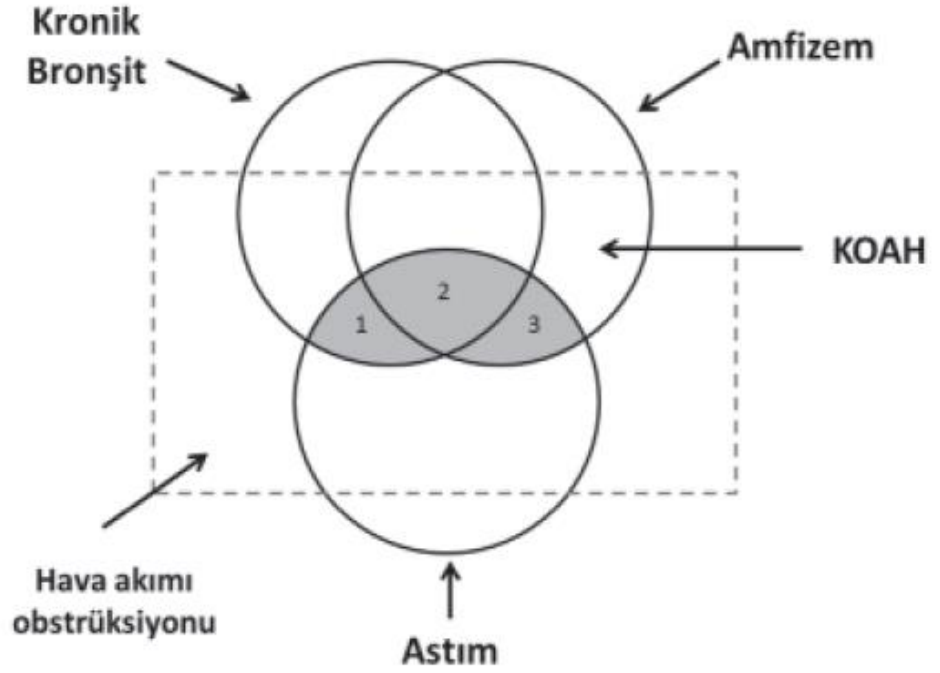
AKO son yıllarda en çok tartışılan obstrüktif akciğer hastalıklarındandır fakat; AKO'nun tanımı üzerinde tam bir fikir birliği henüz yoktur. AKO için, astım-KOAH fenotipi, spastik bronşit, mikst KOAH-astım, fiks hava yolu obstrüksiyonlu astım, astmatik komponenti olan KOAH, eozinofilik KOAH fenotipi, hiperreaktif KOAH fenotipi gibi farklı tanımlamaların kullanılabilceği önerilmiştir (6).

Astım; hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi solunum semptomları ile seyreden, ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile birlikte tanımlanan kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Semptomlarla birlikte hava akımı kısıtlılığı ve yoğunluğu da karakteristik olarak zaman içinde değişkenlik göstermektedir (12).

KOAH; zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyet neticesinde gelişen; havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunum semptomları ile karakterize, yaygın, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

AKO; bazı klinik özellikleri ile astıma bazı özellikleri ile KOAH'a benzemektedir. Persistan hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Bu; kesin bir tanımlamadan ziyade klinik kullanım için yapılan bir tariflemedir (12).

Hava akımı kısıtlaması ile giden hastalıklar Venn diyagramı ile şematize edildiğinde AKO'lu hasta grubu 1, 2, 3 nolu alanları kapsamaktadır (şekil 1). Kalıcı hava akımı kısıtlaması gösteren, aynı zamanda kronik bronşit ve amfizemden biri ya da ikisi olan astımlılar ile bronş hiperreaktivitesi (BHR) ve değişkenlik gösteren KOAH'lılar bu gruba girmektedir (8). GINA-GOLD ortak kılavuzunda da astım veya KOAH özelliklerinden benzer sayıda özelliğe sahip olanların AKO olarak tanımlanabileceği belirtilmektedir (Tablo-2) (1,12).



Şekil 1: Hava akımı kısıtlaması ile giden hastalıkların Venn Diyagramı (8)

2.2. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AKO prevalansı %15-55 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır (9,13,14). Bu geniş aralığın sebebi olarak araştırmacılar tarafından farklı tanı kriterlerinin kullanılması neden olarak görülmektedir.

8360 hastanın alındığı Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases (GEIRD) çalışmasında doktor tanıli astım-KOAH overlap oranı 20-44 yaş arasında %1,6; 45-64 yaş aralığında %2,1 ve 65-84 yaş aralığında %4,5 olarak bulunmuştur (15).

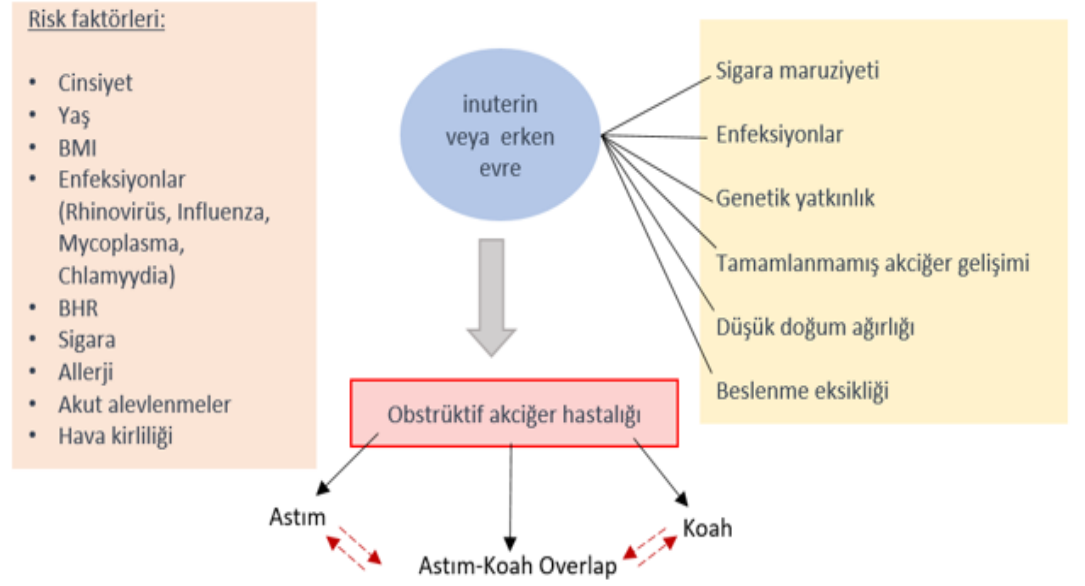
Çok merkezli, Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) çalışmasında 767 hasta astım, KOAH ve AKO olarak sınıflandırılmış; oranları da sırasıyla %1,7; %12 ve %1,8 olarak verilmiştir (11). 915 KOAH'lı hastanın alındığı COPD Gene çalışmasında ise 119 olgu (%13) astım-KOAH overlap olarak tanımlanmıştır (17).

Latin Amerika'da birinci basamakta AKO prevalansını araştırmak üzere yapılan PUMA adlı çalışmada; tüm popülasyonda daha önce astım tanısı olanlarda %5,3; çalışma esnasında astım tanısı alanlarda %2,3 olarak raporlanmıştır. Bu oranlar obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda %17,9/%9,9 olarak belirtilirken; KOAH tanısı olanlarda %26,5/%11,3 olarak bulunmuştur (18). Daha önceden astım tanısı alan KOAH'lı hastalarda AKO oranı ise EPI-SCAN çalışmasında %17,4 olarak raporlanmıştır (19).

Soriano ve arkadaşları ise 50 yaş üstünde ve obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların yarısından fazlasında birden fazla obstrüktif akciğer hastalığı olduğunu iddia etmektedir (8).

2.3.Risk Faktörleri

Obstrüktif akciğer hastalıklarından; astım, KOAH ve AKO'nun gelişiminde genetik ve çevresel risk faktörleri söz konusudur. Akciğer gelişiminin normal olmaması en önemli risk faktörüdür. Fetal dönemden yetişkinliğe uzanan akciğer gelişimi esnasında maruz kalınan risk faktörleri akciğer gelişimini engellemektedir. Gebelik döneminde annenin sigara içmesi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı prenatal risk faktörlerini oluştururken; beslenme bozuklukları, sigara maruziyeti postnatal risk faktörlerindedir. Bu risk faktörleri nedeniyle düşük solunum fonksiyonuna sahip bireylerin sigara, iç ve dış ortam hava kirliliği, allerjenler, mesleki etkenler gibi çevresel risk faktörlerinden bir ya da birkaçına maruziyeti solunum fonksiyonlarında düşüğe neden olacaktır (şekil 2) (39). Bu durum astım, AKO ve KOAH gibi kronik hava yolu hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olacaktır (20-22)



Şekil 2: Obstrüktif Akciğer hastalıkları risk faktörleri (39)

2.4. Patogenez

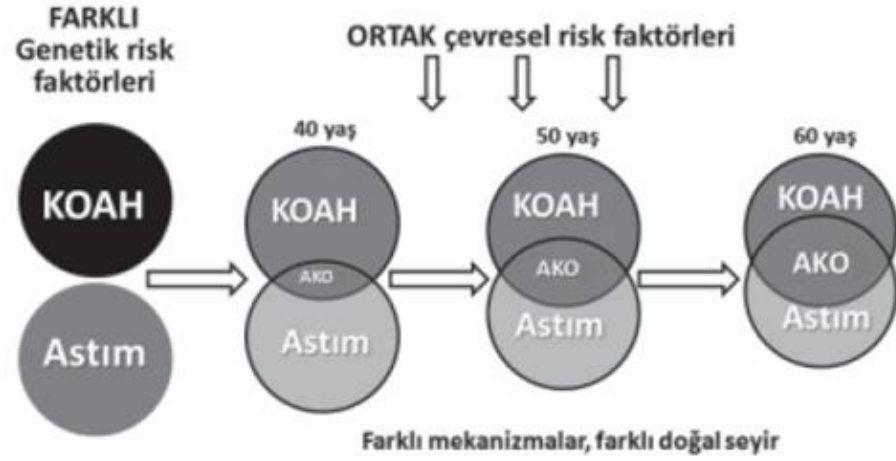
Obstrüktif akciğer hastalıkları benzer risk faktörlerine sahip olmasına rağmen bazı insanlarda astım bazı insanlarda KOAH bazıları ise AKO ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bunu açıklamaya yönelik iki hipotez öne sürülmektedir: Hollanda (Dutch) ve İngiliz hipotezi. Dutch hipotezinde KOAH, astım, AKO, bronşiektazi gibi hastalıkların tek bir hastalıktan köken aldığı; çevresel faktörlerle karşılaşma zamanı, maruziyet süresi, çevresel faktörlerin türüne göre klinik tablo olarak değişim gösterdiği öne sürülmektedir. Bu hipoteze dair çok sayıda genetik çalışma yapılmıştır. Astım ve KOAH'lı hastalarda ortak genleri araştırmak üzere ABD ve avrupada yapılan iki GWAS

(genome wide association) çalışmasında 2, 5, 8, 11, 14 numaralı kromozomların hem astım hem KOAH'a neden olan genlere sahip olduğu bulunmuş, fakat ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (23,24). Yapılan çalışmalar neticesinde ortak genetik yapı gösterilemediğinden dutch hipotezi halen tartışmalıdır.

İngiliz hipotezinde ise obstrüktif hastalıkların her biri farklı genetik yapılarla farklı mekanizmalarla geliştiği düşünülmekte; benzer risk faktörlerinin etken olduğu farklı hastalıklar olduğu öne sürülmektedir (şekil 3) (6). İlerleyen zamanda astım ve KOAH özelliklerinin örtüştüğü ve her iki hastalık özelliklerinin birlikte seyrettiği bir grup olduğu düşünülmektedir. Bu grup AKO olarak adlandırılmış olup bu grubun temel özelliği KOAH da olduğu günü persistan hava akımı kısıtlaması olması, astımdaki gibi reverzibilitenin görülmesidir. Daha önce bahsedilen risk faktörlerinin yanı sıra bronş hiperreaktivitesi astımın temel özelliklerinden biri olmasının yanı sıra KOAH gelişmesinde rol oynayan temel risk faktörlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada uzun süreli takipte KOAH gelişiminin bronş hiperreaktivitesi olmayanlara kıyasla asemptomatik bronş hiperreaktivitesi olan kişilerde 4,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (25). Bir çalışmada 11 yıl izlenen genç erişkin astımlılarda KOAH olma riski 12 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (26). Yapılan başka bir çalışmada ise çocukluktan elli yaşına kadar izlenen hastalarda ağır astımı olan çocuk hastaların erişkin dönemde KOAH olma olasılığının 9 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (27).

Tüm bunlar düşünüldüğünde hangi hastalarda AKO gelişeceği ana soruyu oluşturmaktadır. Çalışmalar dikkate alındığında; sigara içen, sık atak öyküsü olan,

uzun süredir astımı olan, atopisi olmayan, erkek ağır astımlı hastalarda kalıcı FEV₁ kaybının daha hızlı olduğu ve persistan hava akımı kısıtlaması geliştiği gösterilmiştir. Bu özellikleri taşıyan astım hastaları AKO için adaydır (6).



Şekil-3: Astım ve KOAH gelişiminde İngiliz Hipotezi (6)

2.5 Tanı ve Sınıflama

2.5.1. Klinik Tanı

AKO; persistan hava akımı kısıtlaması (postbronkodilatör FEV₁/FVC < %70) ile karakterize, hem astım hem KOAH'ın bazı özelliklerinin aynı anda olmasıdır. Yani, 40 yaş üzeri, sigara öyküsü ya da biyomass maruziyeti olan, çocukluğunda astım öyküsü veya doktor tanılı astımı olan ve persistan hava akımı kısıtlaması ile birlikte, reverzibl hava yolu obstrüksiyonu olan hastada AKO

düşünülmelidir. Astım, KOAH ve AKO'nun kıyaslamalı özellikleri tabloda verilmiştir (12).

Tablo 1: Astım, KOAH ve AKO'nun genel özellikleri (12)

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

Türk Toraks Derneği ulusal kılavuzu ile GINA ve GOLD ortak kılavuzunda da belirtildiği üzere astım ve KOAH hastalıklarının özelliklerinden en az üç özelliğin beraber olması AKO olarak değerlendirilmektedir (tablo 2) (1).

Tablo 2: Astım ve KOAH özellikleri

Özellikler	Astım	KOAH
Başlangıç yaşı	<input type="checkbox"/> < 20 y	<input type="checkbox"/> > 40 y
Semptom özellikleri	<input type="checkbox"/> Dakikalar, saatler ve günler içinde semptomlarda değişkenlik	<input type="checkbox"/> Tedaviye rağmen semptomların ortadan kalkmaması
	<input type="checkbox"/> Semptomların gece ve sabaha karşı kötüleşmesi	<input type="checkbox"/> İyi ve kötü günler olabilir ancak her zaman günlük semptom ve egzersiz dispnesi
	<input type="checkbox"/> Tetikleyicilerle ortaya çıkan semptomlar	<input type="checkbox"/> Kronik öksürük ve balgam çıkarma, tetikleyicilerle ilişkisiz dispne
Solunum fonksiyonları	<input type="checkbox"/> Değişken hava yolu obstrüksiyonu (SFT veya PEF ile)	<input type="checkbox"/> Persistan hava akımı kısıtlanması (post BD FEV1 /FVC < 0.7)
Semptomsuz dönemlerde Solunum fonksiyonları	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal
Özgeçmişi ve aile hikayesi	<input type="checkbox"/> Önceden doktor tanıli astım	<input type="checkbox"/> Doktor tanıli KOAH, kronik bronşit veya amfizem
	<input type="checkbox"/> Ailede astım allerji öyküsü	<input type="checkbox"/> Tütün veya biomass maruziyeti
Hastalık gidişatı	<input type="checkbox"/> Zamanla semptomlarda kötüleşme yok, mevsimsel veya yıldan yıla değişkenlik	<input type="checkbox"/> Zaman içinde yavaş progresyon
	<input type="checkbox"/> Spontan ya da tedavi ile düzelme, BD'ye hızlı yanıt ya da İKS'ye haftalar içinde yanıt	<input type="checkbox"/> SABA kısmi rahatlama sağlar
Akciğer grafisi	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Ciddi hiperinflasyon

İspanyol Göğüs Hastalıkları Derneği' nde oluşturulan konsensus ile KOAH rehberinde (GesEPOC) KOAH tanısı olan bir kişide 1 major veya 2 minör kriter olması Astım-KOAH Overlap olarak tanımlanmaktadır. (tablo) (5).

Tablo 3. KOAH'lı hastada AKO için tanı kriterleri

Major Kriterler
Bronkodilatör sonrası FEV ₁ 'de %15 ve 400 ml den fazla artış Geçmişinde astım öyküsü
Minör kriterler:
Ig E> 100 UI/ml Atopi öyküsü Kanda eozinofil yüzdesi > % 5 Bronkodilatör sonrası FEV ₁ 'de % 12 ve 200 ml den fazla artış

2.5.2.Tanı ve Takipte Kullanılan Testler

2.5.2.1. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Solunum fonksiyon testleri, hava akımı kısıtlanmasının varlığını, derecesini, değişkenliğini ve geri dönüşümlülüğünü göstererek astım, KOAH gibi hava yolu hastalıklarının tanısında yardımcı olmaktadır. AKO'lu olguların

saptanmasında ana tanı kriterleri içinde solunum fonksiyonlarına ilişkin özellikler yer almaktadır.

Solunum fonksiyon testinde (SFT); zorlu ekspirasyon manevrası ile 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV_1), zorlu vital kapasite (FVC) değerleri, FEV_1/FVC ve zirve ekspiratuvar akım (PEF) ölçülebilir. FEV_1 , FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir. Birçok akciğer hastalığında FEV_1 değerlerinde azalma izlendiğinden hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV_1/FVC oranına başvurulmaktadır. FEV_1/FVC oranı, normal olarak yetişkinlerde %75-80'den, çocuklarda ise %90'dan büyüktür, bunların altındaki değerler hava akımı kısıtlanmasına işaret etmektedir (12).

Havayolu obstrüksiyonu saptanan hastada ($FEV_1/FVC < \% 70$) kısa etlili beta-2 agonist inhalasyonundan (400 μg salbutamol veya 1000 μg terbutalin) 10-15 dakika sonra FEV_1 değerinde bronkodilatör öncesi saptanan değere kıyasla %12 ve 200 ml'den fazla, PEF değerinde %20 artış olması erken reverzibilite olarak kabul edilmektedir (12,28). 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi sonrası FEV_1 değerinin başlangıç değerine göre %15 artış göstermesi geç reverzibilite olarak değerlendirilir. Bu spirometrik özellikler astım lehine yorumlanır (28).

Solunum fonksiyon testlerinde bronkodilatör ilaç sonrasında yapılan değerlendirmede; $FEV_1/FVC < \%70$ olması ve KOAH için ana spirometrik özelliktir.

KOAH'lı bir hastada reverzibl hava yolu obstrüksiyonu varsa, astımlı bir hastada ise persistan hava akımı kısıtlaması varsa AKO akla getirilmelidir. AKO, astım ve KOAH spirometrik ölçüm ve özelliklerinin kıyaslamasına dair değerlendirmeye tablo 4'te yer verilmiştir (12).

Tablo 4: Astım, KOAH ve AKO spirometrik özellikleri

SPİROMETRİ	ASTİM	KOAH	AKO
Normal FEV ₁ /FVC pre veya post-bronkodilatör	Tanı ile uyumlu	Tanı ile uyumsuz	Kronik hava akımı kısıtlamasına dair kanıt olmadıkça, tanı ile uyumsuz
Post-bronkodilatör (BD) FEV ₁ /FVC < %70	Hava akımı kısıtlanmasını gösterir ama kendiliğinden veya tedavi ile düzelebilir.	Tanı için gerekli (GOLD)	Tanı ile uyumlu
Beklenen Post-BD FEV ₁ ≥ %80	Olabilir. (astım kontrol altında veya semptomlar arası dönemde)	GOLD sınıflamasına göre eğer post-BD FEV ₁ /FVC <0.7 ise (hastalık sınıflamasında A veya B) hafif hava yolu darlığı ile uyumludur.	Hafif AKO ile uyumlu
Beklenen Post-BD FEV ₁ < %80	Olabilir. Ancak bu olgular atak için risk grubundadır	Hava yolu obstrüksiyonunun ağırlığı, mortalite ve atak için risk göstergesidir.	Hava yolu obstrüksiyonunun ağırlığı, mortalite ve atak için risk göstergesidir.
Post-BD FEV ₁ 'de bazale göre > %12 ve 200 mL artış (reverzibl hava yolu obstrüksiyonu)	Beklenen bulgudur. Ancak hastalık kontrol altında ise veya kontrol edici ilaç kullanılıyorsa görülmeyebilir.	Görülebilir. Özellikle FEV ₁ düşük olduğunda daha da sıktır.	Sıktır. FEV ₁ düşük olduğunda daha da sıktır.
Post-BD FEV ₁ 'de bazalden > %12 ve 400 mL artış	Astım olasılığı yüksektir.	KOAH için nadirdir	AKO ile uyumludur

Diffuzyon alveolokapiller membranda oksijen ve karbondioksit geçiştir. Diffuzyon alveoldeki gaz karışımının ve kanda erimiş halde bulunan gazların parsiyel basınçlarına bağlı olarak meydana gelir. Herhangi bir gazın alveolokapiller membranda 1 mm Hg'lik basınç farkı ile 1 dakikadaki geçiş hızına

diffuzyon kapasitesi denir. Bu test için karbonmonoksit gazı kullanılır. Karbonmonoksit diffuzyon testi (DLCO) genellikle spirometri ve akciğer volümlerinin ölçümünden sonra ikinci basamağı oluşturur. DLCO; amfizem, bronşiektazi, kistik fibrozis, intersitisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz, pulmoner vasküler hastalıklar ve romatolojik hastalıkların akciğer tutulumunda düşük iken polistemi ile giden hastalıklar, alveolar hemoraji ile giden hastalıklarda yüksek saptanmaktadır. Astımda genellikle normal olup atak dönemlerinde yüksek olabileceği görülmüştür (29). AKO'da ise DLCO düşüklüğü olabileceği gibi bu durum şart değildir. Yapılan bir çalışmada astımlı hastalara kıyasla DLCO değeri AKO'lu hastalarda daha düşük olarak saptanmıştır (30). Yapılan diğer bir çalışmada ise KOAH ve AKO hastalarının DLCO değerleri kıyaslanmış ve DLCO değeri AKO'lu hastalarda KOAH'lılara göre daha yüksek bulunmuştur (31).

2.5.2.2. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi

Astmatik semptomları olan fakat solunum fonksiyon testleri astımla uyumlu olmayan kişilerde metakolin, histamin, adenozin, mannitol kullanılarak veya egzersiz ile bronş provokasyonu astım tanısının konmasına yardımcı olmak üzere kullanılan bir testtir. Bronş hiperreaktivitesi, hava yollarının, sağlıklı insanlarda etki yaratmayacak kadar küçük miktarlardaki iritanlara karşı aşırı bronkokonstrüksiyon yanıtı vermesi demektir. FEV₁'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmaya neden olan doz (veya konsantrasyon) olarak ifade edilir (12,28). Bu test astım için duyarlıdır fakat özgül değildir. Yani testin sonucunun negatif olması, astım ekartasyonu açısından anlamlıdır fakat; pozitif olması her

zaman astım tanısı anlamına gelmez (28,31). Bronş hiperreaktivitesi allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi veya KOAH gibi hastalıklarda da pozitif bulunabilir (12,28). Bronş hiperraktivitesi astım için temel özelliklerden biri olmakla birlikte KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu daha önceki kısımda belirtilmiştir.

2.5.2.3. İnflamasyon ve Biyobelirteçler

KOAH ve astımda inflamasyon heterojen olmakla birlikte astımda inflamasyonun ana hücreleri genelde eozinofilik olup CD4 hücreler tarafından yönlendirilirken; KOAH'ta inflamasyon nötrofiliktir ve yönlendiren ise CD8 hücreleridir. Fakat her iki hastalık da heterojen olup KOAH'ta astıma benzer eozinofilik inflamasyonun; astımda da KOAH'a benzer nötrofilik inflamasyonun görüldüğü durumlar mevcuttur (33). Örneğin; kortikosteroid direnci gösteren, non-eozinofilik, nötrofilik özellikte astım olguları bildirilmiş olup, sigara içen veya ciddi astım olup fiks hava yolu obstrüksiyonu olan astım hastalarının hava yollarında nötrofil sayısında artış olduğu gösterilmiştir (34). KOAH'lı bazı hastalarda hava yollarında eozinofilik inflamasyon saptanmış ve bu hastaların kortikosteroid tedaviye cevabının daha iyi olduğu görülmüştür (35). Astım ve KOAH ataklarında da bu hastalıkların tipik inflamatuvar özelliklerinden sapmalar olduğu görülmektedir. Ataklar; başta viral infeksiyonlar olmak üzere çeşitli olaylarla tetiklenen, akciğer fonksiyonlarında azalmayla ilişkili ve semptomlarda kötüleşme ile seyreden durumlardır. Kronik astım atağında, fatal astım ataklarında ve status asthmaticusta nötrofillerde artış görülmektedir (36). KOAH ataklarında

hava yolu epitelinde RANTES artışı ve eozinofil sayısında artış olduğu gösterilmiştir (37). Eozinofilik hava yolu inflamasyonunun azaltılması ile ağır KOAH ataklarında azalma sağlanmaktadır (38). Bu bulgular ışığında astım ve KOAH'ta inflamatuvar özelliklerin değişebildiği her iki hastalık için hava yolu inflamasyonunun ve dolayısıyla klinik, fonksiyonel özelliklerin örtüştüğü durumların ortaya çıktığı görülmekte ve bu örtüşen inflamatuvar durumlar AKO olarak değerlendirilmektedir (6).

Hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi amacıyla spontan veya indüklenmiş balgamda eozinofil, nötrofil ölçümü yapılabilir. Ayrıca nitritoksit fraksiyonel konsantrasyonu (FENO) ölçümü de invaziv olmayan inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Ölçülen FENO değeri; < 5 ppb düşük, 5-25 ppb normal, 25-50 ppb orta ve > 50 ppb ise yüksek olarak sınıflandırılmaktadır. Astımda yoğun eozinofilik inflamasyon olduğu dönemlerde > 50 ppb olarak beklenirken; KOAH'lı hastalarda, sigara içen kişilerde bu düzey daha düşük olmaktadır (12). Ancak bu testlerin maliyetli oluşları rutin kullanımda yer almalarına şu an için engel oluşturmaktadır (28).

2.5.2.4. Radyolojik Özellikler

AKO için spesifik bir görüntüleme ve radyolojik görünüm yoktur. Akciğer grafisi ve tomografik görüntüleme; hiperinflasyon, hava yolu duvar kalınlığında artış, hava hapsi, saydamlık artışı, büller veya amfizematöz değişiklikler

görülebilmektedir. Radyolojik bulgular ağır astım ve KOAH'taki radyolojik bulgularla benzerdir (28).

2.5.2.5. Allerjinin Değerlendirilmesi

Allerjik rinit başta olmak üzere astım ve diğer allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Astımı olan hastalarında ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden önem taşımaktadır. Öncelikle anamnez ile ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Anamnezde allerji düşündürülen durumlarda ilk tercih edilecek yöntem deri prik testi olup gerekirse spesifik Ig E ölçümü ile yapılarak allerjen faktörlerinin bazıları ortaya konulabilir (28).

2.6. AKO Tedavisi

Astım-KOAH Overlap tedavisinde amaç, klinik kontrolün sağlanması, semptomların, atakların ve solunum fonksiyonlarındaki kayıpların azaltılmasıdır.

AKO'da tedaviye ilişkin ilk verilere Avustralya-Yeni Zelanda Göğüs Derneklerinin rehberlerinde yer verilmiştir. TSANZ 2002 rehberinde astım olmadığı düşünülen fakat tam olmasa da anlamlı bronkodilatör yanıtı olan KOAH'lı hastaların inhaler kortikosteroid ile tedaviden yarar görebileceği belirtilmiştir (2).

Kanada Göğüs Derneği 2007 rehberinde astım-KOAH birlikteliği olan hastalarda ilk aşamada uzun etkili beta agonist (LABA) + uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti (LAMA) ilaçların kombinasyonu tavsiye edilmekte şayet

astmatik durum daha ön planda ise inhaler kortikosteroid tedavi başlanması gerektiği önerilmektedir (3).

Benzer şekilde; astımla komplike olan KOAH'lılarda KOAH ağırlığından ve ciddiyetinden bağımsız olarak inhaler kortikosteroid tedavi (İKS) başlanması önerisi Japon Solunum Derneğinin 2009 tarihli rehberinde yer almaktadır (4).

İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneğinin KOAH rehberinde AKO tedavisine İKS+LABA kombinasyonu ile başlanması ilerleyen dönemde hastalığın derecesine göre; semptomları kontrol altına almak adına bu tedaviye LAMA eklenebileceği belirtilmektedir (5).

AKO tanı ve tedavisine yönelik en kapsamlı öneriyi yapan 2014 GINA ve GOLD rehberleridir. 2017 güncellemesinde de klinik pratikte kronik hava akımı kısıtlaması ile seyreden hastalarda sendromik yaklaşım geliştirilmiş ve şu şekilde özetlenmiştir (tablo 5) (12,28):

Sendrom bazlı değerlendirmede astım düşünülüyorsa; GINA strateji raporunda belirtildiği şekilde tedavi başlanır. Farmakoterapinin temeli İKS'ye dayanmakta olup ihtiyaç durumuna göre tedaviye LABA veya LAMA eklenebilir (12).

Aynı şekilde sendrom bazlı bu yaklaşımda; KOAH düşünülüyorsa GOLD'da önerildiği üzere bronkodilatörler (LAMA ve/veya LABA) ve

gerekiyorsa kombinasyon tedavisi ile semptomatik tedavi başlanır. Monoterapi olarak sadece İKS verilmemelidir (1).

AKO düşünölen olgularda astım gibi tedaviye başlanmalıdır. Bunun nedeni İKS'nin kontrolsüz astım hastalarında semptomları ve ölüm dahil morbiditeyi azaltmada etkin rol oynadığının dikkate alınmasıdır. AKO'lu hastalarda tedavi, semptomların derecesine göre düşük veya orta doz İKS içermeli ve genellikle buna LABA ve/veya LAMA eklenmelidir (12).

Kronik hava akımı kısıtlaması olan tüm hastalarda başta sigara olmak üzere değıştirilebilir risk faktörlerinin tedavisi, komorbiditelerin tedavisi, aşılama, fiziksel aktivite gibi non-farmakolojik yöntemler tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon ve düzenli takibin yapılması önerilmektedir (12).

Tablo 5: Astım, KOAH ve AKO için tedavi seçenekleri

Tanı	≥ 3 astım özelliği	Bazı astım özellikleri	Her iki hastalıktan ≥ 3 ve benzer sayıda özellikler	Bazı KOAH özellikler	≥ 3 KOAH özelliği
TANIDA KESİNLİK	ASTİM	OLASI ASTİM	AKO	OLASI KOAH	KOAH
TEDAVİ	İKS +LABA (tek başına LABA kullanılmaz) LTRA Tiotropium Omalizumab Teofilin	İKS+LABA (tek başına LABA kullanılmaz)	İKS + LABA ve/veya LAMA	LABA ve/veya LAMA ± İKS (tek başına İKS kullanılmaz)	LABA ve/veya LAMA ± İKS (tek başına İKS kullanılmaz) Roflumilast Teofilin
	Sigaranın bırakılması Komorbiditelerin tedavisi Yazılı tedavi planı düzenlenmesi		Sigaranın bırakılması Gerekliyse uzun süreli oksijen tedavisi Fiziksel egzersiz/pulmoner rehabilitasyon Aşılama Komorbiditelerin tedavisi		

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.03.2017 tarihinde 47 numaralı kararla onaylanmış olan bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları takip polikliniği tarafından izleme alınmış 2010-2017 tarihleri arasında polikliniğe başvuran hastaların dosya ve verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, biyomass maruziyeti, beden kitle indeksi, astım başlangıç yaşı, hastalık süresi, komorbiditeleri, eşlik eden allerjik komorbiditeleri (rinit, sinüzit, ürtiker, nazal polip), hastane yatış sayıları, atak sayıları, hem başlangıç hem de son başvuru tedavileri, ilk ve son başvurularda hastaların kullandığı inhaler kortikosteroid dozu, astımı tetikleyenler, tanı anındaki ana semptomları, fizik muayene bulguları, çevresel maruziyetler ve akciğer grafi bulguları, ulaşılabilen en eski reverzibiliteli solunum fonksiyon testindeki post bronkodilatör FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ yüzde ve litre değerleri, son göğüs hastalıkları poliklinik kontrolünde yapılan solunum fonksiyon testindeki değerler, total Ig E değeri, deri-prick test sonucu, son başvuruda kan eozinofil yüzdesi ve sayısı kaydedilmiştir. 2742 dosya taranmış toplam 338 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar astım ve AKO olarak 2 gruba ayrılmış ve kaydedilen özellikler açısından kıyaslama yapılmıştır. Daha sonra astım hastaları persistan ve non-persistan astım olarak gruplandırılmış ve bu 3 grup özellikler açısından kıyaslanmıştır.

3.1. Veri Toplama Yöntemi

GÜTF Göğüs Hastalıkları Takip Polikliniğini tarafından astım tanısı ile izleme alınmış 2742 dosya retrospektif olarak taranmış; bunlardan 2010-2017 tarihleri arasında başvurusu olan, en az son 2 yılda en az 3 kez SFT ile poliklinik takibi yapılmış, başka pulmoner hastalığı (akciğer kanseri, bronşiektazi, intersitisyel akciğer hastalığı vb.) olmayan astımlı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Gruplar ve açıklamaları

Çalışma için değerlendirilen 2742 dosyadan 338 hasta dahil etme kriterlerini karşıladı. Çalışmaya alınan 338 hasta önce AKO ve astım olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bahsedilen özellikler açısından kıyaslaması yapıldı. Daha sonra ise astım hastaları kendi içinde persistan hava akımı kısıtlaması olan astım hastaları ve persistan hava akımı kısıtlaması olmayan astım hastaları şeklinde gruplandırıldı.

AKO: GINA ve Türk Toraks Derneği rehberlerine göre astım tanısı konmuş hastalardan 40 yaş üstünde olan, en az 10 paket/yıl sigara öyküsü veya biyomass maruziyeti olan, hem astım hem KOAH bulgularından en az üçer özellik taşıyan, reversibilteli SFTde post-BD $FEV_1/FVC < \%70$ olan ve/veya en az son 2 yıllık takibinde en az 3 SFT de $FEV_1/FVC < \%70$ olanlar AKO olarak değerlendirilmiş ve bu gruba dahil edilmiştir (6,12,28,44).

Astım : GINA ve Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Rehberinde belirtilen kriterlere göre astım kriterlerini taşıyan, AKO kriterlerini sağlamayan, sadece astımlı olan hastalar bu grupta değerlendirilmiştir (12,28).

Persistan Hava Akımı kısıtlaması olan Astım (Persistan Astım): GINA ve Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Rehberinde belirtilen kriterlere göre astım kriterlerini taşıyan, son SFT'de $FEV_1/FVC < \%70$ olan, AKO olmayan hastalar persistan hava akımı kısıtlaması olan astım olarak değerlendirilmiştir. Bu grup " persistan astım " olarak kısaltılmış olup ilerleyen bölümlerde persistan astım şeklinde belirtilecektir (44,45).

Persistan Hava akımı kısıtlaması olmayan Astım (Non-Persistan Astım): GINA ve Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Rehberinde belirtilen kriterlere göre astım kriterlerini taşıyan, son SFT'de $FEV_1/FVC \geq \%70$ olan hastalar persistan hava akımı kısıtlaması olmayan hastalar şeklinde değerlendirilmiştir. Bu grubun ismi kısaltılmış olup ilerleyen bölümlerde " non-persistan astım " şeklinde belirtilecektir (44,45).

3.3. İNCELENEN PARAMETRELER:

1. Beden Kitle İndeksi (BMI): Solunum fonksiyon testi öncesi testin yapıldığı birimde çalışan sorumlu teknisyen tarafından kaydedilmiş olan vücut

ağırlığı ve boy değerleri kullanılarak kg/m^2 biriminden beden kitle indeksi hesaplanmıştır ve her hasta için kaydedilmiştir.

2. SFT Parametreleri : Hastaların solunum fonksiyon testleri retrospektif olarak incelendi. GÜTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Solunum Fonksiyon Testi Biriminde sorumlu teknisyen tarafından spirometri ile ölçüm olgular istirahatte iken en az üç kez tekrarlanıp ve en iyi sonuç değerlendirmeye alınmaktadır. Değerler mutlak değer ve beklenen değere göre % olarak ifade edilmektedir. Hastaların ilk reverzibiliteli SFT'deki prebronkodilatör FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , FEF_{25-75} değerleri kaydedilmiş hastaya kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan (4 puf-400 mikrogram salbutamol) 15 dakika sonra postbronkodilatör FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , FEF_{25-75} değerleri yüzde ve litre olarak kaydedilmiştir. Hastaların son hastane başvurusundaki kontrol SFT'deki FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , FEF_{25-75} parametreleri yüzde ve litre olarak kaydedilmiştir.

3. Sigara Öyküsü: Hastaların sigara kullanma durumları (aktif içici, bırakmış, pasif içici, kullanmayan), toplam sigara kullandığı süre ve miktar sigara paket yıl olarak hesaplanmış ve kaydedilmiştir.

4. Çevresel Maruziyet: Hastaların ev içinde sigara maruziyeti ve hayvan besleme öyküleri kaydedilmiştir.

5. Tetikleyici faktörler: Hastaların astım semptomlarını tetikleyen faktörler (aspirin, sigara, mensturasyon, egzersiz, viral üst solunum yolu enfeksiyonu, koku, emosyonel durum) kaydedilmiştir.

6. Fizik Muayene Bulguları: Hastaların ilk başvuruındaki solunum sistemi dinleme bulguları kaydedilmiştir.

7. Semptomlar:Hastaların ilk başvuruındaki solunum sistemi semptomları kaydedilmiştir.

8.Akciğer grafi bulguları (PAAG): Hastaların dosyalarındaki değerlendirilmiş akciğer grafi bulguları kaydedilmiştir.

9. Ortalama Yıllık Atak Sayıları: Hastaların takip dönemleri boyunca toplam geçirmiş oldukları atak sayıları dosyalardan ve hastane sisteminden bakılarak saptanmış daha sonra takip yılına bölünerek ortalama belirlenmiş ve kaydedilmiştir.

10. Hastane yatış sayıları: Hastaların takip dönemleri boyunca astım atak nedeniyle yatış sayıları saptanmış ve kaydedilmiştir.

11. Sağ kalım süreleri: Hastane kayıt sisteminden ve ulusal ölüm bildirim sistemine (ÖBS) bakılarak varsa hastaların ölüm durumları ve ölüm tarihleri kaydedilmiştir.

12. Total IgE değeri: Total IgE immüno­metrik assay yöntemi ile GÜTF Biyokimya labaratuvarında çalışılmıştır. Değerler İnternasyonal ünite/desilitre (IU/dl) birimi üzerinden kaydedilmiştir.

13. Deri prick Testi: Test GÜTF solunum fonksiyon testi teknisyeni tarafından yapılmıştır. Son 24 saatte H₂ reseptör blokörü, son 2 haftada trisiklik antidepresan, antiemetik ve sistemik steroid tedavisi almayan, son 1 hafta içinde testin yapılacağı bölge üzerine topikal steroid kullanmamış olan kişilere test uygulanmaktadır. Toplamda 13 adet allerjene [Dermatofagoides farinae, Dermatofagoides pteronyssinus, Alternaria, Cladosporium, Penisillum, Aspergillus, Kedi Tüyü, Köpek Tüyü, Ot miks, Fındık, Hububat miks (arpa, buğday, yulaf, mısır) Kavak, Zeytin] ön kol iç yüzüne uygulanmaktadır. Hastaların dosyaları taranmış sonucu deri prick pozitifliği şeklinde kaydedilmiştir.

14. Kan Eozinofil Sayı ve Yüzdesi: Atak görülmemiş son başvuruda, hastalardan alınan venöz kan örneklerinden çalışılan tam kan sayımları incelenip, kan eozinofil yüzde ve sayıları kaydedilmiştir.

15. Komorbiditeler: Hastaların astım dışında sahip oldukları hastalıklar öncelikle nörolojik, kardiyak, kollogen doku, malignite, böbrek ve karaciğer hastalıkları olarak kaydedilmiş daha sonra her biri sınıflanmıştır. Komorbidite değerlendirilmesi için modifiye Charlson komorbidite indeksi de kullanılmıştır (tablo 6).

Tablo 6: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi

Komorbidite	Puan*
Koroner Arter Hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Periferik vasküler hastalık Serebrovasküler hastalık; hafif sekel bırakan veya sekelsiz, geçici iskemik atak Demans Kronik akciğer hastalığı Peptik ülser Hafif karaciğer hastalığı (portal hipertansiyon olmadan, kronik hepatit gibi) Organ hasarı olmayan diabetes mellitus (diyetle kontrol edilenler haricinde)	1
Hemipleji Orta/ağır böbrek yetmezliği Hedef organ hasarı olan diyabet (retinopati, nöropati, nefropati) Metastaz olmayan tümör Lösemi (akut veya kronik) Lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör	6
AIDS	
*Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesiyle elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her 10 yıl için yukarıdaki skora 1 puan eklenir (50-59: 1 puan, 60-69:2 puan gibi)	

16. Allerjik Komorbiditeler: Astıma sıklıkla eşlik eden allerjik rinit, sinuzit, ürtiker, nasal polip varlığı kaydedilmiştir

17. Kullanılan Tedavi: Hastaların astım için başlangıçta verilen ve kullanmakta oldukları tedaviler retrospektif olarak incelenmiş ve ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Hastaların aldıkları inhaler kortikosteroid dozuna göre düşük, orta, yüksek doz steroid kullananlar olacak şekilde gruplara ayrılmıştır (tablo 7).

Tablo 7: İnhaler Kortikosteroid dozları

İlaç	Düşük doz(μ g)	Orta doz(μ g)	Yüksek doz(μ g)
Beklometazon Dipropionat (CFC)	250-500	>500-1000	>1000
Beklometazon Dipropionat(HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonid	200-400	>400-800	>800
Flutikazon propionat	100-250	>250-500	>500-1000
Flutikazon furoat	100	100-200**	200
Mometazon furoat	200	>200-400	>800
Siklesonid*	80-160	>160-320	>320

(CFC:Kloroflorokarbon, HFA: hidrofloroalkan)

*Günde tek doz kullanılabilir

**orta dozla ilgili araştırma bulunmamaktadır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler; kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise normal dağılan veriler için ortalama \pm standart sapma(ss) ve normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için; 3 grup (AKO/persistan astım/non-persistan astım) arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı Pearson ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırmıştır. Ayrıca 2 grup (AKO/astım) arasında değerlendirilen kategorik verilerin sıklık bakımından karşılaştırma analizlerinde Continuity correction ki-kare testi ve fisher ki-kare testi kullanılmıştır. 3 grup arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Kruskal Wallis testi; normal dağılıma uyan veriler için yapılan karşılaştırma analizlerinde ise One-way ANOVA testi (Bonferroni düzeltmeli) kullanılmıştır. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U testi; normal dağılıma uyan veriler için yapılan karşılaştırma analizlerinde ise Independent samples-t testi kullanılmıştır.

Sağ kalım Analizi Değerlendirmesi:AKO varlığının sağ kalım üzerine etkisi log-rank testi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı. Sağ kalım süresi hesaplanırken başlangıç tarihi olarak astım tanı tarihi ve bitiş tarihi olarak 1 Temmuz 2017 alınmıştır. Aradaki süre ay olarak hesaplanmıştır.

ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi:

Sigara paket yıl, yaş ve hastalık başlama yaşı sonuçlarının AKO tanımlı hastaları ayırt etmede iyi bir sınır değeri (cut-off) olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Anlamlı bulunan sınır değerlerin sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır.

Univariate binary logistic regresyon analizi: Tek değişkenli binary lojistik regresyon analizleri ile bağımsız prediktörlerin AKO üzerine etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistik anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

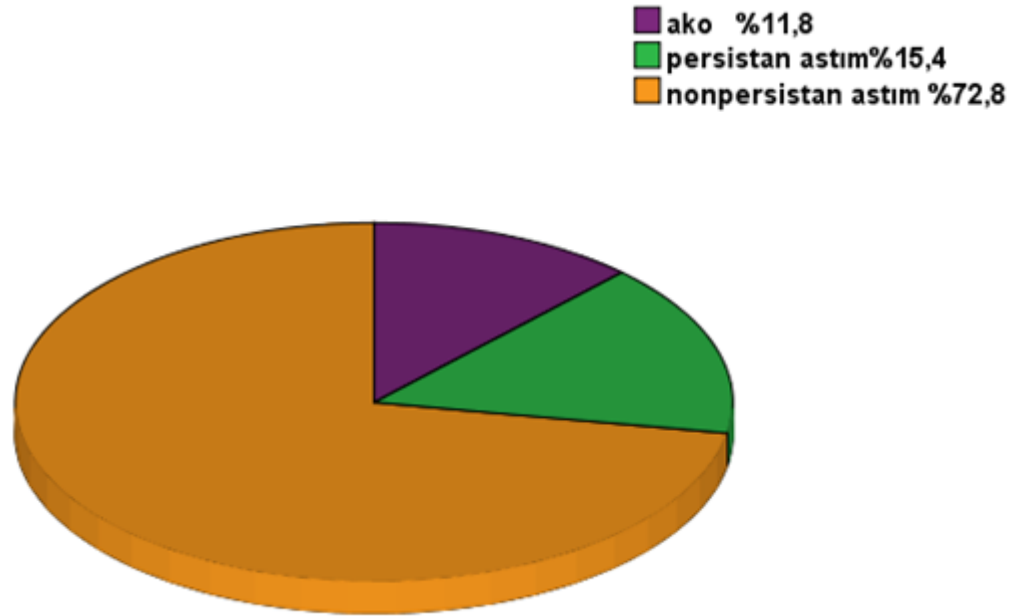
GÜTF Göğüs Hastalıkları Takip polikliniğine başvurmuş astım hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi ve daha önce belirtilen dahil etme kriterlerini karşılayan 338 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri tablo 8'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 247'si (%73,07) kadın, 91'i (%26,9) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 55,04±13,12 yıl; ortalama astım başlangıç yaşı ise 39,98±13,66 yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama beden kitle indeksi (BMI) 29,5±5,49 kg/m² idi. Hastaların 147'si (%43,5) hiç sigara kullanmamış, 62'si (%18,3) halen kullanmakta, 43'ü (%12,7) pasif içici, 86'sı (%25,4) ise sigarayı bırakmıştı.

Tablo-8 : Hastalara ait demografik veriler

Demografik Veriler	
Cinsiyet N(%)	
Kadın	247(%73,07)
Erkek	91(%26,9)
Yaş (yıl)	55,04±13,12*
Astım tanı yaşı	39,98±13,66*
BMI (kg/m ²)	29,5±5,49*
Sigara N(%)	
Kullanmayan	147(%43,5)
Pasif içici	43(%12,7)
Bırakmış	86(%25,4)
Aktif içici	62(%18,3)
*ortalama±ss	
Sütun yüzdesi kullanılmıştır	

Hastalar öncelikle AKO ve astım hastaları olmak üzere ikiye ayrıldı. 338 hastanın 40'ı (%11,8) AKO olarak değerlendirildi. Geri kalan 298 astımlı hastanın ise 52'si (%15,4) persistan astım, 246'sı (%72,8) non-persistan astım olarak gruplandırıldı (şekil 4). AKO'lu hastaların 13'ü (%32,5) kadın, 27'si (%67,5) erkek iken astımlı hasta grubunun 234'ü (%78,5) kadın, 64'ü (%21,5) erkek idi. AKO grubunda diğer astımlı hastalara kıyasla erkek cinsiyet oranının daha yüksek oranda olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Persistan astım grubunun 42'si (%80,8) kadın, 10'u (%19,2) erkek, non-persistan astım grubunun 192'si (%78) kadın, 54'ü (%22) erkek idi. Persistan astım grubunda non-persistan astım grubunda olduğu gibi kadın hastaların yüzdesinin daha yüksek olduğu görüldü.



Şekil-4: Gruplara Göre Hasta dağılımı

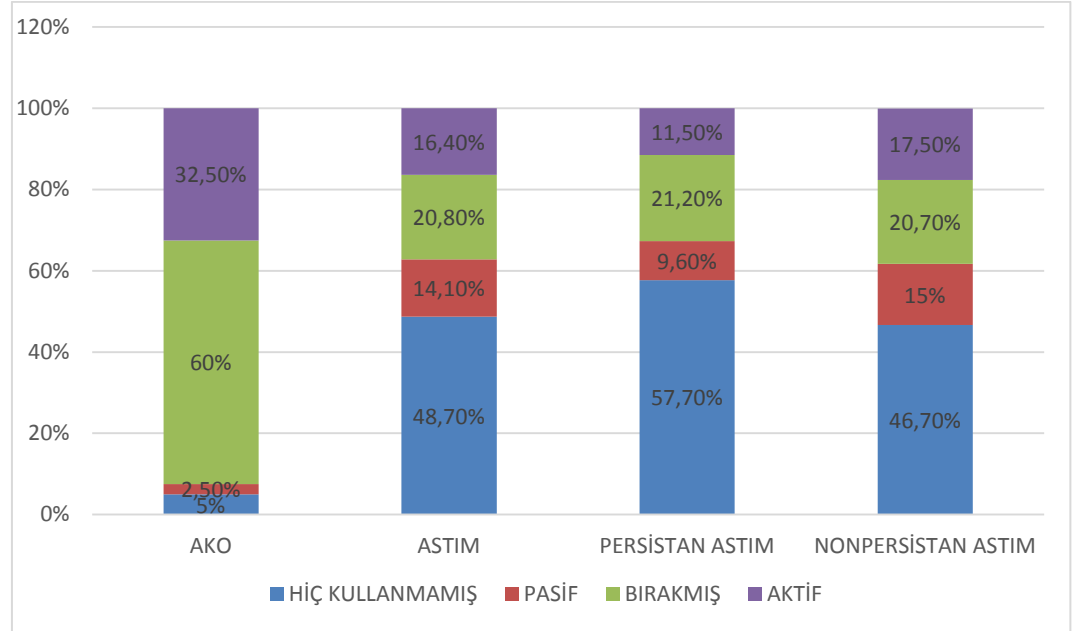
Ortalama yaş AKO'lu hastalarda $63,78 \pm 10,23$ yıl iken astım hastalarda $53,86 \pm 13,04$ yıl olarak saptandı. Persistan astım grubunda $59 \pm 10,9$ yıl, non-persistan astım grubunda ise $52,78 \pm 10,03$ yıl olarak bulundu. AKO'lu hastaların yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). AKO, persistan ve non-persistan astımlı hastaların kıyaslamasında AKO yaş ortalamasının diğer iki gruptan daha yüksek olduğu; persistan astım hastalarının yaş ortalamasının non-persistan astımlılara göre daha yüksek olmakla birlikte AKO'lu hastalardan düşük olduğu görüldü.

Astım tanısı alma yaşı; AKO'lu grupta ortalama $48,73 \pm 13,01$ yıl iken; astım grubunda $38,81 \pm 13,42$ yıl olarak saptandı. Persistan astımlı hasta grubunda tanı yaşı ortalama $40,9 \pm 15,03$ yıl; non-persistan astım grubunda ise $38,36 \pm 12,94$ yıl idi. AKO'da tanı yaşının diğer gruplara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (tablo 10) ($p < 0,05$).

Hem AKO-astım gruplarının kıyaslamasında hem de AKO, persistan ve non-persistan hasta gruplarının değerlendirmesinde hastalık süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 10) ($p > 0,05$).

Grupların sigara içme durumlarına ait yüzde değerleri şekil 5'te ayrıntılı olarak ayrıca gösterilmiştir. AKO'lu hastaların 2 (%5)'si sigara kullanmazken 1 (%2,5)'i pasif, 24 (%60)'ü bırakmış, 13 (%32,5)'ü aktif içici idi. Astımlı hastaların ise 145 (%48,7)'i sigara kullanmazken, 42 (%14,1)'si pasif, 62 (%20,8)'si bırakmış, 49 (%16,4)'ü aktif içici idi. Sigara içme durumları açısından

kıyaslandığında AKO'lularda sigara öyküsü olan hastaların yüksek oranda olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Astım hastaları persistan ve non-persistan gruplarına ayrıldıktan sonra yapılan analizde sigara kullanmayan hastaların her ikisinde de yüksek oranda olduğu görüldü. Gruplara ait ayrıntılı analiz bilgileri tablo 9'da gösterilmiştir.



Şekil-5: Gruplara ait sigara içme durumlarına göre yüzde değerleri

Tablo-9: Gruplara ait sigara içme durumlarının kıyaslanması

	AKO (N=40) (%11,8)	ASTİM (N=298) (%88,2)	P Değeri	Persistan ASTİM (N=52) (%15,4)	Non persistan (N=246) (%72,8)	P değeri
Sigara Kullanma Durumu N (%)						
Hiç kullanmamış	2(%5)	145(%48,7)		30(%57,7)	115(%46,7)	
Pasif içici	1(%2,5)	42(%14,1)	0,001*	5(%9,6)	37(%15)	0,001*
Bırakmış	24(%60)	62(%20,8)		11(%21,2)	51(%20,7)	
Aktif içici	13(%32,5)	49(%16,4)		6(%11,5)	43(17,5)	
*Pearson ki kare testi						
Sütun yüzdesi kullanılmıştır						

Sigara içme öyküsü kıyaslandığında AKO'da ortalama $25,83 \pm 14,24$ sigara paket yılı (SPY) median değer $22,5(0-50)$ SPY iken astımlı hastalarda ortalama $6,44 \pm 13,87$ SPY, median değer $0(0-100)$ SPY olarak saptandı. Persistan astımlı hastalarda ortalama $5,06 \pm 11,11$ SPY median değer $0(0-100)$ iken non-persistan astım hastalarında ortalama $6,73 \pm 14,39$ SPY median değer $0(0-100)$ idi. SPYnin AKO'da astımlı hastalara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 10) ($p < 0,05$).

Komorbidite skorlaması için modifiye Charlson Komorbidite indeksi (CCI) kullanılmış olup AKO'lu grupta median skor $4(1-11)$ iken astımlı hastalarda

median skor 2(1-9) olarak saptandı. CCI; AKO'lu grupta daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Persistan astımlı hasta grubunda CCI median skor 3(1-9), non-persistan astımlı hastalarda 2(1-9) idi. CCI skorunun AKO'da hem non-persistan astım hem persistan astım grubuna göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hem astım, AKO kıyaslamasında hem de AKO, persistan ve non-persistan astım gruplarının üçlü kıyaslamasında ortalama yıllık atak sayıları ve hastane yatış sayısı ortalama ve median değerleri arasında yapılan değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı (tablo 10) ($p>0,05$).

Vücut kitle indeksi (BMI) açısından bakıldığında AKO'da ortalama $26,90\pm 4,60$ kg/m^2 iken astımlı hastalarda ortalama $29,91\pm 5,50$ kg/m^2 idi. Ortalama BMI persistan astımlılarda $30,01\pm 5,41$ kg/m^2 , non-persistan astımlılarda $29,88\pm 5,53$ kg/m^2 saptandı. AKO'da BMI'nin astımlı hastalara göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Üç grubun kıyaslamasında non-persistan astımlı hastaların ortalama BMI'nin daha yüksek olduğu görüldü (tablo10).

Tablo-10: Hastalara ait genel özellikler

	AKO	ASTİM	P	Persistan	Non persistan	P
	(N=40)	(N=298)	değeri	(N=52)	(N=246)	Değeri
	(%11,8)	(%88,2)		(%15,4)	(%72,8)	
Yaş (yıl) (mean±sd)	63,78±10,23	53,86±13,04	0,001 ¹	59±11,9	52,78±13,03	0,001 ²
Cinsiyet N (%)						
Erkek	27(%67,5)	64(%21,5)	0,001 ³	10(%19,2)	54(%22)	0,001 ⁴
Kadın	13(%32,5)	234(%78,5)		42(%80,8)	192(%78)	
Hastalık başlama yaşı (mean±sd)	48,73±13,01	38,81±13,42	0,001 ¹	40,9±15,03	38,36±12,94	0,001 ²
Sigara paket yıl (SPY) (mean±sd)	25,83±14,24	6,44±13,87	-	5,06±11,11	6,73±14,39	-
SPY median(min-maks)	22,5(0-50)	0(0-100)	0,001 ¹	0(0-50)	0(0-100)	0,001 ²
Hastalık süresi (mean±sd)	15±7,88	15,07±10,73	0,453 ⁵	18,12±12,67	14,43±10,18	0,091 ⁶
Modifiye CCI median(min-maks)	4(1-11)	2(1-9)	0,001 ⁵	3(1-9)	2(1-9)	0,001 ⁶
Hastane yatış sayısı (mean±sd)	0,3±1,01	0,16±0,53	-	0,15±0,41	0,16±0,56	-
median(min-maks)	0(0-5)	0(0-5)	0,788 ⁵	0(0-2)	0(0-5)	0,860 ⁶
Ortalama yıllık Atak (mean±sd)	0,29±0,67	0,18±0,39	-	0,24±0,45	0,17±0,38	-
median(min-maks)	0(0-3,75)	0(0-3,33)	0,952 ⁵	0,07(0-3)	0(0-3,33)	0,189 ⁶
BMI(kg/m²)	26,90±4,60	29,91±5,50	0,001 ¹	30,01±5,41	29,88±5,53	0,005 ¹

¹Independent samples t test

²One-way ANOVA testi (Bonferroni düzeltmeli)

³Continuity correction ki-kare testi

⁴Pearson ki-kare testi

⁵Mann Whitney U testi

⁶Kruskal Wallis testi

Komorbidite skorlamasının yanı sıra hastaların sahip olduğu ekstrapulmoner hastalıklar ayrıntılı olarak değerlendirildi. Değerlendirme tablo 11 de ayrıntılı olarak verilmiştir. Hem astım-AKO kıyaslamasında hem de AKO, persistan astım, non-persistan astım üçlü analizinin neticesinde gruplar arasında kardiyak, nörolojik, böbrek ve karaciğer hastalıklarına dair komorbid hastalıkların varlığı ve sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). AKO'lu grupta maligniteli hasta sıklığının (%15) astımlı hastalara göre daha yüksek; kollagen doku hastalığı sıklığının (%2,5) daha düşük oranda görüldüğü saptanmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo-11: Gruplara ait komorbidite değerlendirmesi

	AKO (N=40) (%11,8)	ASTİM (N=298) (%88,2)	P değeri	Persistan ASTİM (N=52) (%15,4)	Non persistan (N=246) (%72,8)	P Değeri
Komorbidite sayısı medyan(mil-maka)	1(0-7)	1(0-8)	0,418 ¹	1(0-7)	1(0-8)	0,586 ²
Kardiyak komorbidite varlığı N (%)	8(%20)	49(%16,4)	0,734 ³	9(%17,3)	40(%16,3)	0,839 ⁴
Aritmi	0	12(%4)		2(%3,8)	10(%4,1)	
Kapak	2(%5)	4(%1,3)		0	4(%1,6)	
Koroner arter hastalığı	5(%12,5)	19(%6,4)		1(%1,9)	18(%7,3)	
Kalp yetmezliği	0	3(%1)		1(%1,9)	2(%0,8)	
Birden fazla kardiyak komorbidite	1(%2,5)	11(%3,6)		5(9,5)	6(%2,4)	
Nörolojik komorbidite varlığı N (%)	1(%2,5)	14(%4,7)	0,999 ⁵	3(%5,8)	11(%4,5)	0,751 ⁴
SVO	0	7(%2,3)		3(%5,8)	4(%1,6)	
Migren	1(%2,5)	4(%1,3)		0	4(%1,6)	
Alzheimer	0	1(%0,3)		0	1(%0,4)	
Epilepsi	0	2(%0,7)		0	2(%0,8)	
Endokrin komorbidite varlığı N (%)	14(%35)	131(%44)	0,365 ³	23(%44,2)	108(%43,9)	0,561 ⁴
Diyabet	5(%12,5)	21(%7)		1(%1,9)	20(%8,1)	
Hipotiroidi	1(%2,5)	39(%13,1)		8(%15,4)	31(%12,6)	
Hipertiroidi	1(%2,5)	4(%1,3)		0	4(%1,6)	
Osteoporoz	2(%5)	15(%5)		2(%3,8)	13(%5,3)	
Hiperlipidemi	2(%5)	13(%4,4)		4(%7,7)	9(%3,7)	
Birden fazla Endokrin komorbidite	3(%7,5)	39(%13,1)		8(%15,4)	31(%12,6)	
Kollojen doku hastalığı varlığı N (%)	1(%2,5)	16(%5,4)	0,705 ⁵	7(%13,5)	9(%3,7)	0,010⁴
Malignite varlığı N (%)	6(%15)	14(%4,7)	0,021⁵	2(%3,8)	12(%4,9)	0,033⁴
Böbrek hastalığı varlığı N (%)	0	8(%2,7)	*	2(%3,8)	6(%2,4)	*
KC hastalığı varlığı N (%)	1(%2,5)	2(%0,7)	0,315 ⁵	0	2(%0,8)	*
Kalp yetmezliği varlığı N (%)	1(%2,5)	9(%3)	0,999 ⁵	3(%5,8)	6(%2,4)	0,429 ⁴
Diyabet varlığı N (%)	7(%17,5)	50(%16,8)	0,999 ³	6(%11,5)	44(%17,9)	0,536 ⁴
Hipertansiyon varlığı N (%)	18(%45)	118(%39,6)	0,629 ³	22(%42,3)	96(%39)	0,733 ⁴

¹ Mann Whitney U testi

² Kruskal Wallis testi

³ Continuity correction ki-kare testi

⁴ Pearson ki-kare testi

⁵ Fisher Ki-kare testi

Tablo 12: Hastaların Atopi Parametreleri

	AKO	ASTİM	P	Persistan	Non-persistan	P
	(N=40)	(N=298)	DEĞERİ	(N=52)	(N=246)	DEĞERİ
	(%11,8)	(%88,2)		(%15,4)	(%72,8)	
Deri prıcık testi pozitifliği N (%) (N=16/32/157)	4(%25)	75(%39,7)	0,373 ¹	12(%37,5)	63(%40,1)	0,492 ²
Total IgE (IU/dl)	33,3(12-233)	70(6-2432)	0,246 ³	68,9(6-2432)	70(10-1584)	0,458 ⁴
Eozinofil sayısı	100(0-600)	170(0-1017)	0,830 ³	125(0-910)	170(0-1017)	0,145 ⁴
Eozinofil yüzdesi	1,42(0-6,5)	2,1(0-15,5)	0,530 ³	2(0-10,78)	2,18(0-15,5)	0,129 ⁴
¹ Continuity correction ki-kare testi ² Pearson ki-kare testi ³ Mann Whitney U testi ⁴ Kruskal Wallis testi						

Deri prick testi yapılan 16 AKO'lu hastanın 4'ünde (%25), 189 astımlı hastanın 75'inde(%39,7) pozitif olarak bulundu. Astımlı hastalardan persistan grup içinde olanların 12'sinde (%37,5), non-persistan grupta olanların 63'ünde (%40,1) deri prick testi pozitifliği mevcuttu. Deri-prıcık testi pozitifliği açısından hem AKO-astım ikili kıyaslamasında hem de AKO, persistan, non-persistan üçlü grup kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Total Ig E median değerlerine bakıldığında AKO'da 33,3(12-233) IU/dl, astım grubunda ise 70(6-2432)) IU/dl olarak bulundu. Persistan astımlılarda 68,9(6-2432)) IU/dl, non-persistan astımlılarda ise 70(10-1584)) IU/dl idi. Gruplar arasında Ig E değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Eozinofil sayısı ve yüzdesi median değerleri kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 12) ($p>0,05$).

SFT parametrelerinin değerlendirmesinde ilk başvuru SFT'sinde post-BD FEV₁ yüzde değerlerinin ortalaması AKO'da %70,44±15,94 astımlı hastalarda ise %101,83±98,03 olarak bulundu. Astımlı hastaların persistan grubunda post-BD FEV₁ yüzde ortalama değerleri %80,84±21,97; non-persistan grubunda ise %97,38±17,42 olarak saptandı. Post-BD FEV₁ litre ortalama değerlerine bakıldığında AKO'da 2,077±0,675 litre iken astımlı hastalarda 2,2509±0,861 litre idi. Astımlı hastaların persistan grubunda post-BD FEV₁ litre ortalama değerleri 2,024±0,656 litre; non-persistan grubunda ise 2,606±0,855 litre olarak bulundu. Gruplara ait post-BD FEV₁ yüzde ve litre değerleri de dahil tüm SFT parametreleri tablo 13'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Astımlı hastaların post-BD FEV₁ yüzde ve litre değerlerinin ortalamasının AKO'ya göre yüksek olması ve üçlü gruplandırma sonrası yapılan kıyaslamada ise non-persistan astım grubunda persistan astım ve AKO gruplarına göre bu parametrelerin yüksek olması yapılan analiz sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Post-BD FVC yüzdesi ortalama değerlerine bakıldığında AKO'lu hasta grubunda %87,93±17,37 astımlılarda %99,79±16,89 idi. Astımlı hastaların persistan grubunda Post-BD FVC yüzde ortalama değerleri %94,94±19,30; non-persistan grubunda ise %100,97±16,49 olarak bulundu. Post-BD FVC yüzde değerinin AKO'lu hastalarda astımlı hastalara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$) Post-BD FVC litre ortalama değerleri ise

AKO'da $3,244 \pm 1,015$ litre; astımlılarda $3,155 \pm 0,96$ litre olarak saptandı. Astımlı hastaların persistan grubunda post-BD FVC litre ortalama değerleri $2,857 \pm 0,774$ litre; non-persistan grubunda ise $3,209 \pm 0,977$ litre olarak bulundu. AKO'lu hasta grubunda post-BD FVC ortalama litre değerinin astımlı hastalardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı değildi. Astımlı hastaların persistan ve non-persistan astım hastaları şeklinde gruplara ayrıldıktan sonra yapılan üçlü kıyaslamada diğer iki gruba göre persistan astım grubunda FVC litre değerinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Post-BD FVC yüzde ve litre değerlerinin ortalamasına dair ayrıntılı bilgi tablo 13'te gösterilmiştir.

Post-BD FEV_1/FVC oranı ortalama değerleri AKO'lu grupta ortalama $\%64,0,9 \pm 5,64$ astımlı grupta $\%79,02 \pm 8,41$ olarak saptandı. Persistan astımlılarda $\%70,25 \pm 8,83$ iken non-persistan astımlılarda $\%81,01 \pm 6,99$ olarak bulundu. Yapılan analiz neticesinde post-BD FEV_1/FVC değerinin AKO'lu hastalarda astımlı hastalara nazaran daha düşük olduğu saptandı ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Astımlı hastaların persistan ve non-persistan astım hastaları şeklinde gruplara ayrıldıktan sonra yapılan üçlü kıyaslama neticesinde bu değer persistan astım grubunda non-persistan astım grubuna göre düşük AKO grubuna göre yüksek olduğu görüldü.

Küçük hava yollarını değerlendirmek üzere bakılan FEF_{25-75} değerlerinin litre/sn ve yüzdelerinin ortalama değerleri hesaplandı. AKO'lu hasta grubunda ortalama FEF_{25-75} yüzde değeri $\%36,73 \pm 13,91$ iken astımlı hasta grubunda $\%64,18 \pm 26,81$ idi. Astımlı hastalar tekrar gruplandırıldığında bu değer persistan

astımlı hasta grubunda $41,43 \pm 21,19$ non-persistan astımlı hasta grubunda ise $69,01 \pm 25,39$ olarak saptandı. $\%FEF_{25-75}$ değerine bakıldığında AKO'lu hasta grubunda özellikle non-persistan astım grubunda daha yüksek değerde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). FEF_{25-75} litre/sn değerlerine bakıldığında AKO'lu hastalarda ortalama $1,274 \pm 0,57$ litre/sn; astımlı hastalarda $2,272 \pm 1,18$ litre/sn olarak bulundu. FEF_{25-75} persistan astımlı hastalarda $1,356 \pm 0,773$ litre/sn iken non-persistan astımlı hastalarda $2,466 \pm 1,165$ litre/sn olarak bulundu. Yapılan analiz sonucu FEF_{25-75} yüzde ve litre/sn değerlerinin AKO'lu hasta grubunda astımlı hastalara göre daha düşük olmasının istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). AKO, persistan astım ve non-persistan astım gruplarının üçlü analizinde de AKO'lu hasta grubunda diğer iki gruba nazaran FEF_{25-75} değerleri daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu analizde FEF_{25-75} değerlerinin persistan astım grubunda non-persistan astım grubuna göre düşük AKO'lulara göre yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Son başvurudaki SFTde FEV_1 yüzdesi ortalama değerlerine bakıldığında AKO'da $62,22 \pm 16,835$; astım grubunda $90,37 \pm 19,44$; persistan astım grubunda $70,57 \pm 19,289$ non-persistan astım grubunda $94,81 \pm 16,842$ olarak saptandı. Yapılan analiz sonucunda FEV_1 değerlerinin AKO'lu grupta astımlı hastalara nazaran düşük olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$). FEV_1 ortalama litre değerlerine bakıldığında AKO'lu hastalarda $1,69 \pm 0,586$ litre, astım grubunda $2,270 \pm 0,82$ litre, persistan astım grubunda $1,646 \pm 0,54$ litre, non-persistan $2,406 \pm 0,816$ litre olarak saptandı. FEV_1 litre değerinin astımlı hasta

grubunda özellikle non-persistan astım grubunda daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlam taşıdığı saptandı ($p<0,05$).

Son-FVC yüzde değerlerine bakıldığında AKO'lu grupta ortalama $\%81,5\pm18,375$; astımlı hastalarda $\%99,45\pm17,19$; persistan astım grubunda $\%91,91\pm19,027$, non-persistan astım grubunda $\%101,11\pm16,369$ olarak saptandı. AKO'lu grupta daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlam taşıdığı saptandı ($p<0,05$). FVC litre değerleri ise AKO'da $2,803\pm0,912$ litre astım grubunda $2,957\pm0,99$ litre, persistan astımlı grupta $2,546\pm0,754$ litre, non-persistan astım grubunda $3,057\pm1,003$ litre idi. Astım-AKO kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken AKO-persistan, non persistan astım gruplarının üçlü kıyaslamasında non-persistan astım grubunda diğerlerine göre FVC litre değerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

FEV₁/FVC verileri gruplar arasında kıyaslandı. Yapılan değerlendirmede astım grubunda AKO'ya göre yüksek olduğu; özellikle non-persistan astım grubunda bu değerlerin hem AKO hem persistan astımlı hastalara kıyasla daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$).

Son-FEF₂₅₋₇₅ yüzde değerlerine bakıldığında AKO'lu grupta $\%24,71\pm9,79$, astımlı hastalarda $\%52,08\pm24,20$, astımlı hastaların persistan grubunda $\%29,1\pm13,85$; non-persistan grubunda ise $\%56,94\pm23,12$ idi. FEF₂₅₋₇₅ litre/sn değerlerine bakıldığında AKO'lu hasta grubunda $0,835\pm0,429$ litre/sn; astımlı

hasta grubunda $1,788 \pm 1,03$ litre/sn; astımlı hastaların persistan grubunda $0,92 \pm 0,49$ litre/sn; non-persistan grubunda ise $1,972 \pm 1,023$ idi. FEF₂₅₋₇₅ litre/sn ve yüzde değerlerinin hem AKO-astım, hem de AKO, persistan, non-persistan astım gruplarının analizinde AKO'da düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 13: Hastaların spirometre parametrelerinin karşılaştırılması

	AKO (N=40) (%11,8)	ASTİM (N =298) (%88,2)	P Değeri	Persistan ASTİM (N=52) (%15,4)	Non persistan ASTİM (N=246) (%72,8)	P Değeri
İlk SFT						
Post-BD FEV ₁ %	70,44±15,94	101,83±98,03	0,044 ¹	80,84±21,97	97,38±17,42	0,001 ²
Post-BD FEV ₁ L	2,077±0,675	2,509±0,861	0,003 ¹	2,024±0,656	2,606±0,855	0,001 ²
Post -BD FVC %	87,93±17,37	99,79±16,89	0,001 ¹	94,94±19,30	100,97±16,49	0,001 ²
Post-BD FVC L	3,244±1,015	3,155±0,96	0,602 ¹	2,857±0,774	3,209±0,977	0,049 ²
Post -BD FEV ₁ /FVC	64,09±5,64	79,02±8,41	0,001 ¹	70,25±8,83	81,01±6,99	0,001 ²
Post-BD FEF ₂₅₋₇₅ %	36,73±13,91	64,18±26,81	0,001 ¹	41,43±21,19	69,01±25,39	0,001 ²
Post-BD FEF ₂₅₋₇₅ L/sn	1,274±0,570	2,272±1,18	0,001 ¹	1,356±0,773	2,466±1,165	0,001 ²
Son sft						
Son sft FEV ₁ %	62,22±16,835	90,37±19,44	0,001 ¹	70,57±19,289	94,81±16,842	0,001 ²
Son sft FEV ₁ L	1,649±0,586	2,270±0,82	0,001 ¹	1,661±0,54	2,406±0,816	0,001 ²
Son sft FVC %	81,5±18,374	99,45±17,19	0,001 ¹	91,91±19,027	101,11±16,369	0,001 ²
Son sft FVC L	2,803±0,912	2,957±0,99	0,352 ¹	2,546±0,754	3,057±1,003	0,002 ²
Son sft FEV ₁ /FVC	62,22±16,835	75,89±7,85	0,001 ¹	64,37±6,865	78,56±5,89	0,001 ²
Son FEF ₂₅₋₇₅ %	24,71±9,79	52,08±24,20	0,001 ¹	29,1±13,85	56,94±23,12	0,001 ²
Son FEF ₂₅₋₇₅ L/sn	0,835±0,429	1,788±1,03	0,001 ¹	0,92±0,49	1,972±1,023	0,001 ²
¹ Independent samples t test						
² One-way ANOVA testi (Bonferroni düzeltilmeli)						

Hastalar ilk başvurdaki beş ana solunum semptomu açısından değerlendirildi. Dispne ve öksürük tüm gruplarda en sık görülen semptomlar olmakla birlikte gruplar arasında semptomlar açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İlk başvurdaki solunum sistemi muayenesi dinleme bulgularına dair veriler tablo 14'te ayrıntılı olarak verilmiş olup gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İlk başvurdaki akciğer grafi (PAAG) bulgularına bakıldı. Tüm grupların çoğunluğunda akciğer grafileri normal olarak değerlendirildi. PAAG bulgusu olan hastalar kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14: Grupların ilk başvuru semptom ve fizik muayene (fm) bulgularının karşılaştırılması

	AKO (N=40) (%11,8)	ASTİM (N=298) (%88,2)	P değeri	Persistan (N=52) (%15,4)	Non-persistan (N=246) (%72,8)	P değeri
Dispne varlığı N (%)	37(%92,5)	2778(%93)	0,999 ¹	48(%92,3)	229(%93,1)	0,975 ²
Öksürük varlığı N (%)	29(%72,5)	210(%70,5)	0,936 ³	33(%63,5)	177(%72)	0,457 ²
Balgam varlığı N (%)	5(%12,5)	61(%20,5)	0,326 ³	9(%17,3)	52(%21,1)	0,401 ²
Göğüs ağrısı varlığı N (%)	4(%10)	33(%11,1)	0,999 ¹	4(%7,7)	29(%11,8)	0,677 ²
Hemoptizi varlığı N (%)	1(%2,5)	1(%0,3)	0,233 ¹	0	1(%0,4)	*
Fizik muayene bulgu varlığı N (%)	19(%47,5)	99(%33,2)	0,109 ³	19(%36,5)	80(%32,5)	0,176 ²
Ronkus varlığı	6(%15)	53(%17,8)		12(%23,1)	41(%16,7)	
Ral varlığı	2(%5)	6(%2)		1(%1,9)	5(%2)	*
Expirium uzaması	4(%10)	29(%9,7)	0,061 ²	4(%7,7)	25(%10,2)	
Solunum sesi azalması	6(%15)	10(%3,5)		2(%3,8)	8(%3,3)	
1'den fazla fm bulgusu varlığı	1(%2,5)	1(%2,5)		0	1(%0,4)	
PAAG bulgu varlığı N (%)	6(%15)	26(%8,7)	0,244 ¹	6(%11,5)	20(%8,1)	0,333 ²
Amfizem	0	1(%0,3)		0	1(%0,4)	
Nodul	0	6(%2)		1(%1,9)	5(%2)	
Retikuler Görünüm	0	7(%2,3)	*	0	7(%2,8)	*
Bronkovaskuler dallanma artışı	1(%2,5)	2(%0,7)		1(%1,9)	1(%0,4)	
Plak	0	1(%0,3)		0	1(%0,4)	
Hiperaerasyon	5(%12,5)	9(%3)		4(%7,7)	5(%2)	
¹ Fisher Ki-kare testi						
² Pearson ki-kare testi						
³ Continuity correction ki-kare testi						
* veriler analize uygun değil						
Sütun yüzdesi kullanılmıştır						

AKO grubunda 4(%10), astımlı hastalarda 13(%4,4) [persistan astım grubunda 1(%1,9), non-persistan astım grubunda 12(%4,9)] kişide biyomass maruziyeti görüldü. Gruplar arasında biyomass maruziyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 15) ($p>0,05$).

Çevresel maruziyet açısından değerlendirildiğinde tablo 15'te ayrıntılı olarak bilgi verilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tetikleyici faktörler açısından kıyaslandığında tetikleyici faktör sayısı median değerleri AKO'da 3(0-6), astımlı hastalarda 4(0-7) olarak bulundu. Üçlü kıyaslamada persistan astım grubunda 4(1-6), non-persistan astım grubunda ise 4(0-7) idi. Tetikleyici faktör sayısının AKO'da düşük olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). AKO'lu hastaların 37(%92,5)'inde astımlı hastaların 290(%97,5)'inde herhangi bir tetikleyici faktör mevcuttu. Tetikleyen faktör varlığı görülme sıklığının AKO'lu hastalarda diğer astımlı hastalara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Yapılan analiz neticesinde astımlı hastaların hem persistan hem de non-persistan grubundaki hastaların çoğunda en az 3 tetikleyici faktör olduğu görüldü.

Tablo 15: Grupların maruziyet ve tetikleyici faktör açısından kıyaslaması

	AKO (N=40) (%11,8)	ASTİM (N=298) (%88,2)	P Değeri	Persistan (N=52) (%15,4)	Non- persistan (N=246) (%72,8)	P değeri
Biyomas maruziyeti varlığı N (%)	4(%10)	13(%4,4)	0,308 ¹	1(%1,9)	12(%4,9)	0,459 ²
Çevre öyküsü N (%)	12(%30)	115(%38,6)	0,378 ¹	20(%38,5)	95(%38,6)	0,574 ²
Evde hayvan varlığı	2(%5)	25(%8,4)		8(%15,4)	17(%6,9)	
Evde sigara kullanımı	10(%25)	77(%25,8)	*	10(%19,2)	67(%27,2)	*
Evde sigara +hayvan varlığı	0	13(%4,4)		2(%3,8)	11(%4,5)	
Tetikleyici faktör sayısı median(min-maks)	3(0-6)	4(0-7)	0,001 ⁴	4(1-6)	4(0-7)	0,003 ²
Tetikleyici faktör varlığı N (%)	37(%92,5)	290(%97,3)	0,001 ⁴	52(%100)	238(%96,7)	0,003 ²
3 ve altında tetikleyici faktör varlığı N (%)	24(%60)	107(%35,9)	0,129 ³	22(%42,5)	85(%34,6)	0,133 ²
3'den fazla tetikleyici faktör varlığı N (%)	16(%40)	191(%64,1)	0,006 ¹	30(%57,7)	161(%65,4)	0,008 ²
¹ Continuity correction ki-kare testi						
² Pearson ki-kare testi						
³ Fisher Ki-kare testi						
⁴ Pearson ki-kare testi						
* veriler analize uygun değil						
Sütun yüzdesi kullanılmıştır						

Allerjik komorbidite için yapılan analizde ortalama allerjik komorbidite sayısı median değerleri bakıldığında AKO'lu grupta 0(0-3) astımlı hasta grubunda 1(0-3) olarak bulundu. AKO'da allerjik komorbidite sayısının astımlı hastalara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Fakat yapılan AKO, persistan ve non-persistan astım gruplarının üçlü grup analizinde anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$).

Allerjik komorbidite varlığı açısından bakıldığında AKO'da 17 (%42,5), astım grubunda 194 (%65,1) kişide herhangi bir allerjik komorbidite olduğu saptandı. Persistan astım grubunda 32 (%61,5) non-persistan astım grubunda ise 162 (%69,5) kişide herhangi bir allerjik komorbidite vardı. Allerjik komorbidite varlığının diğer gruplara göre AKO'da düşük olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Allerjik komorbidite değerlendirmesi tablo 16'da ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 16: Hastaların Allerjik Komorbidite durumunun kıyaslaması

	AKO (N=40) (%11,8)	ASTİM (N=298) (%88,2)	P Değeri	Persistan ASTİM (N=52) (%15,4)	Non-persistan ASTİM (N=246) (%72,8)	P Değeri
Allerjik komorbidite sayısı median(min-maks)	0(0-3)	1(0-3)	0,020 ¹	1(0-3)	1(0-3)	0,058 ²
Allerjik komorbidite varlığı N (%)	17(%42,5)	194(%65,1)	0,009 ³	32(%61,5)	162(%65,9)	0,018 ⁴
Allerjik komorbidite sayısı N (%)						
Komorbiditesi olmayanlar	23(%57,5)	104(%34,9)		20(%38,5)	84(%34,1)	
1 tane olanlar	9(%22,5)	98(%32,9)	0,046 ⁴	17(%32,7)	81(%32,9)	0,084 ⁴
2 tane olanlar	4(%10)	74(%24,8)		10(%19,2)	64(%26)	
3 tane olanlar	4(%10)	22(%7,4)		5(%9,6)	17(%6,9)	
¹ Mann Whitney U testi						
² Kruskal Wallis testi						
³ Continuity correction ki-kare testi						
⁴ Pearson ki-kare testi						

Hastaların ilk ve son başvuruda aldıkları tedaviler tablo 17'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu İKS+LABA tedavisi almakta idi. İlk başvurudaki tedavilerinin İKS dozu açısından değerlendirildiğinde astım grubundaki hastaların çoğunluğunun düşük-orta dozda İKS alırken; AKO hastalarının daha ilk başvuruda yüksek doz İKS almaları istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı (p<0,05). Son başvuruda astımlı hastaların büyük çoğunluğunun düşük-orta doz İKS kullandığı görüldü. Astımlı hastaların AKO,

persistan ve non-persistan gruplara ayrıldıktan sonra yapılan değerlendirmede AKO ve persistan astım hastalarının yaklaşık yarısı düşük-orta yarısı yüksek doz alırken; non- persistan astım hastalarının büyük çoğunluğu düşük-orta doz İKS almaktaydı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 17).

Tablo 17. Çalışma gruplarının tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	AKO (N=40) (%11,8)	ASTIM (N=298) (%88,2)	P değeri	Persistan (N=52) (%15,4)	Non persistan (N=246) (%72,8)	P değeri
Başlangıç IKS doz düzeyi N (%)						
Düşük-orta doz	19(%47,5)	208(%69,8)	0,008 ¹	34(%65,4)	174(%70,7)	0,014 ²
Yüksek doz	21(%52,5)	90(%30,2)		18(%34,6)	72(%29,3)	
Başlangıç tedavi şekli dağılımı N (%)						
IKS	9(%22,5)	109(%36,6)		15(%28,8)	94(%38,2)	
IKS+LABA	24(%60)	159(%53,4)		32(%61,5)	127(%51,6)	
IKS+LABA+LTRA	6(%15)	18(%6)	*	3(%5,8)	15(%6,1)	*
IKS+LABA+LTRA+LAMA	0	1(%0,3)		0	1(%0,4)	
IKS+LABA+LTRA+LAMA+TEOFILIN	1(%2,5)	1(%0,3)		1(%1,9)	0	
IKS+LTRA	0	10(%3,4)		1(%1,9)	9(%3,7)	
Son IKS doz düzeyi N (%)						
Düşük-orta doz	19(%47,5)	182(%61,1)	0,194 ¹	26(%50)	156(%63,4)	0,089 ²
Yüksek doz	21(%52,5)	116(%38,9)		26(%50)	90(%36,6)	
SON tedavi şekli dağılımı N (%)						
IKS	8(%20)	68(%22,8)		8(%15,4)	60(%24,5)	
IKS+LABA	14(%35)	137(%46)	*	23(%44,2)	114(%46,5)	*
IKS+LABA+LAMA	5(%12,5)	2(%0,7)		1(%1,9)	1(%0,4)	
IKS+LABA+LTRA+LAMA	1(%2,5)	3(%1)		1(%1,9)	2(%0,8)	
IKS+LABA+ LAMA+TEOFILIN	1(%2,5)	0		0	0	
IKS+LABA+LTRA+LAMA+TEOFILIN	1(%2,5)	1(%0,3)		1(%1,9)	0	
LTRA	0	3(%1)		1(%1,9)	2(%0,8)	
IKS+LTRA	0	13(%4,4)		3(%5,8)	10(%4,1)	
IKS+LABA+LTRA	10(%25)	51(%17,1)		14(%26,9)	37(%15,1)	
TEDAVİ YOK	0	20(%6,7)		0	20(%7,8)	

¹Continuity correction ki-kare testi²Pearson ki-kare testi

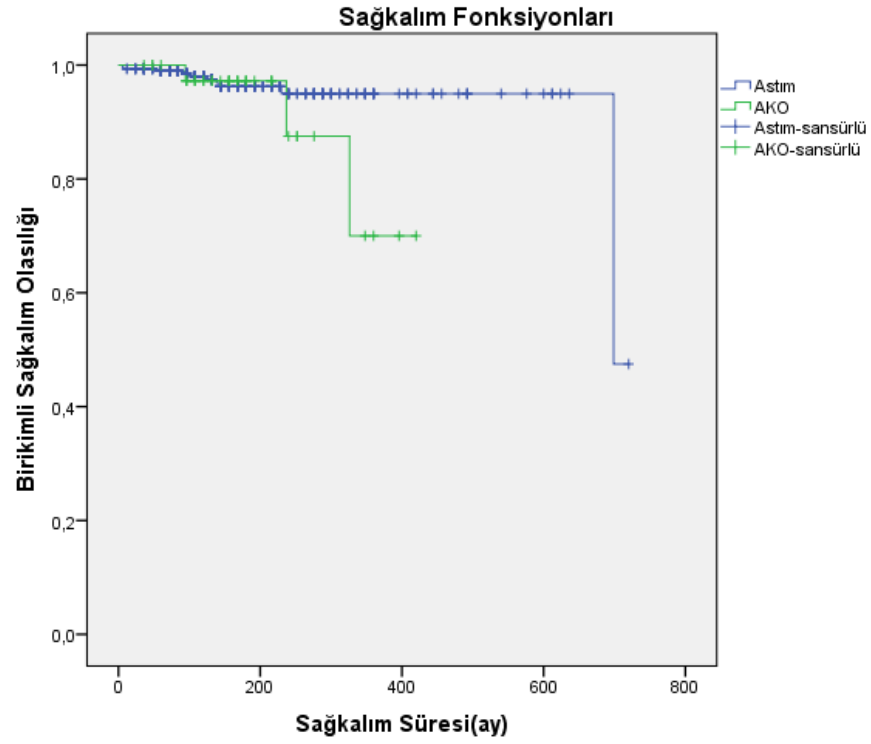
Sağkalım Analizi Değerlendirmesi:

AKO varlığının sağkalım üzerine etkisi log-rank testi kullanılarak incelendi. sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı. Sağ kalım süresi hesaplanırken başlangıç tarihi olarak astım tanı tarihi ve bitiş tarihi olarak 1 Temmuz 2017 alınmıştır. Aradaki süre ay olarak hesaplanmıştır.

AKO Varlığının Uzun Dönem Sağ Kalıma Etkisi

Log-rank Test

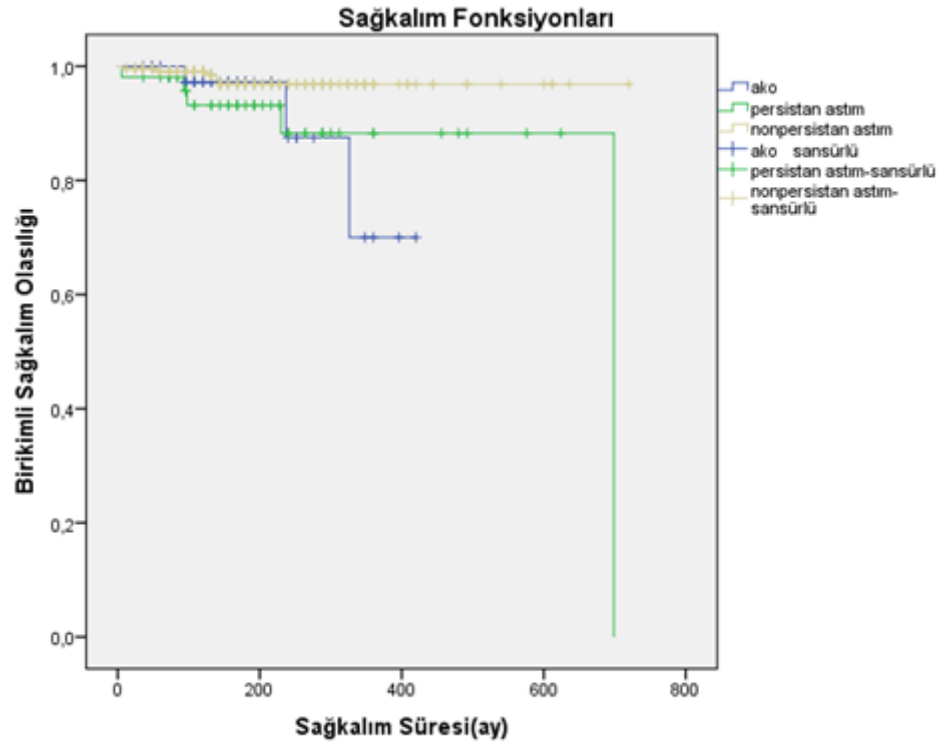
AKO varlığı ile sağ kalım arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,221$). Çalışmaya dahil edilen toplam 40 AKO olan hastanın 37'si (% 92,5), 298 astımlı hastanın ise 288'i (%96,8) hayattadır. AKO olan grupta ortalama sağkalım süresi $376,7\pm 22,5$ ay (%95 GA: 332,5-420,9 ay) iken astımlı hasta grubunun ortalama sağkalım süresi $680,1\pm 12,3$ ay (%95 GA:655,9-704,3 ay) olarak tespit edildi.



Şekil 6 : Astım-AKO sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 18: Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak elde edilen sağ kalım olasılıkları

Yıllar	AKO'luların Sağkalım Olasılığı (%)	ASTİM'luların Sağkalım Olasılığı (%)
1. Yıl	100	99,3
10. Yıl	97,2	98
20. Yıl	87,5	95



Şekil 7: Gruplara ait sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 19: Üç grubun Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak elde edilen sağ kalım olasılıkları

Yıllar	AKO grubunun Sağkalım Olasılığı (%)	Persistan grubun Sağkalım Olasılığı (%)	Non-persistan grubun Sağkalım Olasılığı (%)
1. Yıl	100	98,1	99,6
10. Yıl	97,2	93,2	98,5
20. Yıl	87,5	88,3	96,9

AKO olan hastaların 1 yıllık sağ kalım oranları %100 iken astım tanılı hastaların 1 yıllık sağ kalım oranları %99,3 bulunmuştur. AKO'lu hasta grubunda hastaların 10 yıllık sağkalım oranı %97,2 iken astımlı hasta grubunda %98 bulunmuştur. Astımlı hastalar persistan ve non-persistan astım gruplarına ayrıldıktan bulunan gruplara ait sağ kalım olasılıkları tablo 19'da ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

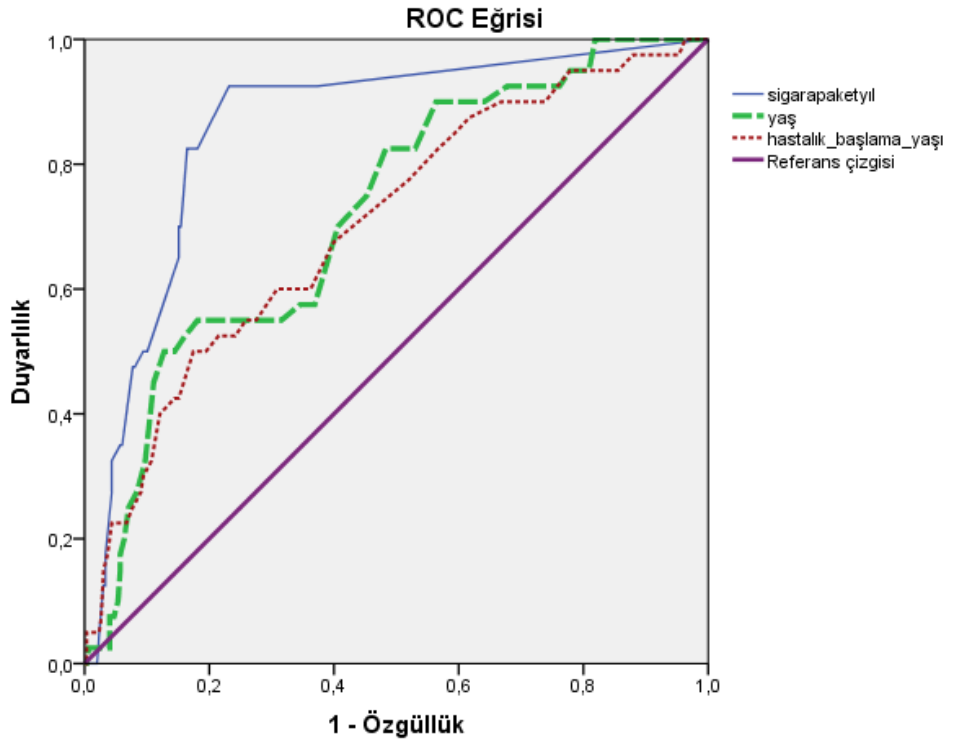
ROC ANALİZİ

Sigara paket yıl, yaş ve hastalık başlama yaşı sonuçlarının AKO tanılı hastaları ayırt etmede iyi bir sınır değeri (cut-off) olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre eğri altında kalan alanın(AUC) her üçü için de istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,01$) olduğu belirlenmiştir. ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda sigara paket yıl, yaş ve hastalık başlama yaşının AKO tanısı öngörmeye tanısallık değeri olduğu görülmüştür. Bu değerler için AUC (area under the curve), %95 güven aralığı ve P değerleri ve sınır değerler tablo olarak sunulmuştur.

(AUC_{sigarapaketyılı}: 0,859, %95GA: 0,799-0,918, $p < 0,001$ /AUC_{yaş}: 0,723, %95GA: 0,643-0,803, $p < 0,001$ /AUC_{hastalıkbaşlamayaşı}: 0,704, %95GA: 0,618-0,791, $p < 0,001$).

Tablo 20: AUC (area under the curve), %95 Güven Aralığı ve P değerleri

	AUC	P değeri	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Sigara paket yıl	,859	,000	,799	,918
Yaş	,723	,000	,643	,803
Hastalık başlama yaşı	,704	,000	,618	,791



Şekil 8: Çalışmaya dahil edilen toplam 338 hastanın sigara paket yıl, yaş ve hastalık başlama yaşına ait ROC analizi eğrileri

Yukardaki grafikten de anlaşılacağı üzere sigara paket yıl eğrisi altında kalan alan (AUC) diğer eğrilerinkinden daha fazla olması nedeniyle sigara paket yılı, yaş ve hastalık başlama yaşına göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir. Sigara

paket yılda eğri altında kalan alan 0,859 olup istatistiksel olarak da anlamlı bir eğri oluşmuştur ($p<0,001$).

Elde edilen sonuca göre sigara paket yıl (SPY) için eğri altında kalan alanın(AUC) 0,85 olduğu, istatistik olarak anlamlı olduğu ($p<0,01$) ve eğri altındaki alanın güven aralığının 0,799 ile 0,918 arasında olduğu belirlenmiştir. ROC analizi sonucuna göre SPY değerinin AKO'yu öngörmeye tanısalsal olarak değeri olduğu ve sınır değerinin yaklaşık 14 sigara paket yılı olduğu (duyarlılık % 82,5 özgüllük %83,6) belirlenmiştir. ROC analizi sonucu yaş için eğri altında kalan alanın(AUC) 0,72 olduğu, istatistik olarak anlamlı olduğu ($p<0,01$) ve eğri altındaki alanın güven aralığının 0,643 ile 0,803 arasında olduğu belirlenmiştir. Elde edilen yaş değerinin AKO'yu öngörmeye tanısalsal olarak değeri olduğu ve sınır değerinin yaklaşık 57,5 olduğu (duyarlılık %70 özgüllük %59,4) belirlenmiştir. Yine elde edilen sonuca göre hastalık başlama yaşı değerleri için eğri altında kalan alanın(AUC) 0,70 olduğu, istatistik olarak anlamlı olduğu ($p<0,01$) ve eğri altındaki alanın güven aralığının 0,618 ile 0,791 arasında olduğu belirlenmiştir. ROC analizi sonucuna göre hastalık başlama yaşı değerinin AKO'yu öngörmeye tanısalsal olarak değeri olduğu ve sınır değerinin yaklaşık 40,5 olduğu (duyarlılık % 70 özgüllük %57) belirlenmiştir.

Tablo 21: AKO tanısını öngörmeye ROC analizi ile elde edilen sınır değerler

Cut-off değerler (Sınır değerler)	Sensitivite (Duyarlılık) (%)	Spesifisite (Özgüllük) (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
≥14 sigara paket yılı	82,5	83,6	40,2	97,3
≥ 57,5 yaş	70	59,4	19	93
≥40,5 yaş (tam alma yaşı)	70	57	18	93,4

AKO tanısı öngörmeye 57,5 yaş sınırındaki cut-off değeri(kesme noktası) % 70 duyarlılık ve % 59.4 özgüllük gösterirken ve 14 sigara paket yıl cut-off değeri % 82,5 duyarlılık ve %83,6 özgüllük verdi. Ayrıca tanı alma yaşı 40,5 cut off değeri %70 duyarlılık ve %57 özgüllük gösterdi (tablo 21).

Tablo 22: Tek değişkenli ikili lojistik regresyon analizleri (univariete binary logistic regresyon analizi) ile çalışmaya dahil edilen hastaların demografik zelliklerinin AKO zerine etkisi

	AKO N*	AKO (%)	OR (%95 GA)**	P Değeri
CİNSİYET				
Kadın	13/247	5,3	1.00	0,001
Erkek	27/91	29,7	7,59(3,70-15,55)	
SİĞARA PAKET YIL(SPY)				
<14 SPY	7/256	2,7	1.00	0,001
≥14 SPY	33/82	40,2	23,95(10,02-57,25)	
HASTALIK BAŞLAMA YAŞI(HBY)				
<40,5	12/182	6,6	1.00	0,002
≥40,5	28/156	17,8	3,09(1,51-6,32)	
YAŞ				
<57,5	12/189	6,3	1.00	0,001
≥57,5	28/149	18,8	3,41(1,67-6,97)	
SPY ve HBY				
≥14 SPY VE ≥40,5 HBY dıŐındakiler	18/282	6,4	1.00	0,001
≥14 SPY VE ≥40,5 HBY olan hastalar	22/56	39,3	9,49(4,62-19,45)	
SPY ve YAŞ				
≥14 SPY VE ≥57,5 yaş dıŐındakiler	15/288	5,2	1.00	0,001
≥14 SPY VE ≥57,5 yaş olan hastalar	25/50	50	18,2(8,51-38,91)	
SPY,HBY VE YAŞ				
≥14 SPY, ≥40,5 HBY VE ≥57,5 YAŞ dıŐındaki Hastalar	20/296	6,8	1.00	0,001
≥14 SPY, ≥40,5 HBY VE ≥57,5 YAŞ olan hastalar	20/42	47,6	12,54(5,88-26,73)	
*AKO tanılı hasta sayısı/Tüm hastaların sayısı				
** OR: Tahmini rölatif risk				

Tek değişkenli binary lojistik regresyon analizleri (univariete binary logistic regresyon analizi) ile çalışmaya dahil edilen hastaların demografik zelliklerinin AKO zerine etkisi incelenmiştir. Bu sonuçlara göre erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre AKO görülme riski 7,5 kat yüksek bulundu. (OR=7,59; % 95 GA, 3,70-15,55; p=0,001) (tablo 22).

ROC analizi ile elde edilen cut off değerler kullanılarak hastalar sigara paket yılı, hastalık tanı yaşı ve yaşı göre yeniden gruplandı. Bu gruplar incelendiğinde sigara paket yılı (SPY) 14 yıl ve üzerinde olanlarda AKO görülme prevalansı %40,2(33/82) saptandı. SPY 14 ve üzerinde olanlarda AKO tanısı konma riskinin yaklaşık 24 kat fazla olduğu tespit edildi (OR=23,95; % 95 GA, 10,02-57,25; p=0,001) (tablo 22).

Astım hastalık başlama yaşına (HBY) bakıldığında 40,5 yaş ve üzerinde olanlarda AKO sıklığı %17,8 (28/156) idi. HBY 40,5 yaş ve üzerinde olanlarda AKO tanısı konma riski yaklaşık 3 kat artmış olduğu saptandı (OR=3,09; % 95 GA, 1,51-6,32; p=0,001) (tablo 22).

Yaşı bakıldığında ise; 57,5 yaş ve üzerinde olanlarda AKO prevalansı %18,8 (28/149) olarak tespit edildi. 57,5 yaş ve üzerinde olanlarda AKO tanısı konma riskinin yaklaşık 3 kat fazla olduğu tespit edildi. (OR=3,41; % 95 GA, 1,67-6,97; p=0,001) (tablo 22).

Yapılan analizler sonucu $14 \leq \text{SPY}$ ve $57,5$ yaş ve üzerinde olanlarda AKO tanısı konma riskinin 18,2 kat fazla iken (OR=18,2; % 95 GA, 8,51-38,91; $p=0,001$) şayet bu durumlara ilaveten $40,5 \leq \text{HBY}$ ise bu riskin 12,5 kat fazla olduğu tespit edildi (OR=12,54; % 95 GA,5,88-26,73; $p=0,001$).

5. TARTIŞMA

KOAH ve astımlı hastalar arasında her iki hastalığın klinik ve fonksiyonel özelliklerinin örtüştüğü Astım-KOAH Overlapi, son yıllarda üzerinde en çok tartışılan obstrüktif akciğer hastalıklarından biri haline gelmiştir. Bu çalışma ile AKO'nun astımlı hastalarda sıklığını ortaya koymak; astım ve AKO'lu hastaların genel özelliklerinin kıyaslanması amaçlanmıştır.

Yaptığımız çalışmada astımlı hastalarda AKO sıklığı %11,8 olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında; 8360 hastanın alındığı Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases (GEIRD) çalışmasında doktor tanılı astım-KOAH overlap oranı 20-44 yaş arasında %1,6; 45-64 yaş aralığında %2,1 ve 65-84 yaş aralığında %4,5 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada astım tanılı hastalarda AKO yüzdesi 20-44 yaş arasında %16; 45-64 yaş aralığında %30 ve 65-84 yaş aralığında %61 olarak bulunmuştur (15). Latin Amerika ülkelerinde çok merkezli olarak yapılan Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) adlı çalışmada toplam 767 hasta astım, KOAH ve AKO olarak sınıflandırılmış; oranları da sırasıyla %1,7; %12 ve %1,8 olarak saptanmıştır (11). 915 KOAH'lı hastanın alındığı COPD Gene çalışmasında ise 119 olgu (%13) astım-KOAH overlap olarak tanımlanmıştır (17). Gene Latin Amerika'da yapılan PUMA adlı çalışmada; tüm popülasyonda daha önce astım tanısı olanlarda %5,3; çalışma esnasında astım tanısı alanlarda %2,3 olarak raporlanmıştır. Bu oranlar obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda %17,9/%9,9

olarak belirtilirken; KOAH tanısı olanlarda %26,5/%11,3 olarak saptanmıştır (18). EPI-SCAN çalışmasında ise AKO oranı ise %17,4 olarak raporlanmıştır (19).

Wurst ve arkadaşlarının yaptığı derlemede AKO sıklığı KOAH'lı hastalarda %12,1-55,2; astımlı hastalarda %13,3-61 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır (16). Soriano ve arkadaşları ise 50 yaş üstünde ve obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların yarısından fazlasında birden fazla obstrüktif akciğer hastalığı olduğunu iddia etmektedir (8).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AKO prevalansı geniş bir aralıkta değişen oranlarda raporlanmıştır (9,13-17). Bu geniş aralığın sebebi olarak araştırmacılar tarafından farklı tanı kriterlerinin kullanılması düşünülmektedir. Bir diğer önemli neden ise araştırılan popülasyonun özelliğidir. Diğer bir deyişle genel populasyonda AKO sıklığı için farklı oranlardan bahsedilirken astımlı hastalarda farklı KOAH'lı hastalarda farklı oranlar saptanmıştır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AKO grubunda diğer astımlı hastalara kıyasla ortalama yaş daha yüksek idi. AKO tanısı konma olasılığının 57,5 yaş ve üzerinde 3 kat arttığı saptandı. Astım-KOAH overlapinin astıma oranla daha ileri yaşta görülme sıklığının artmasının nedeni olarak geçen yıllarla birlikte yaşa bağlı FEV₁ düşüşüne ek olarak maruz kalınan hava kirliliği, biyomass, sigaranın artmış yüküne bağlı fiks obstrüksiyon gelişebileceği düşünülmektedir (39). Yapılan başka çalışmalarda yaşla birlikte persistan hava akımı kısıtlanmasının artış gösterdiğini desteklemektedir (44,45,52).

Yaptığımız çalışmada AKO'da erkek cinsiyet oranı astımlı hastalara göre daha yüksek idi. Kauppi ve arkadaşlarının (9) çalışmasıyla Miravittles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (19) AKO kadın cinsiyet oranı daha yüksek iken Lange ve arkadaşlarının (58). Tommala ve arkadaşlarının çalışmasıyla (30) PUMA çalışmasında (18) bizim çalışmamızda olduğu gibi erkek cinsiyet oranı daha yüksek oranda saptanmıştır.

Astım tanısı alma yaşı; AKO'lu grupta ortalama $48,73 \pm 13,01$ yıl iken; diğer grupta $38,81 \pm 13,42$ yıl olarak saptandı. Bu durumun hastaların yakınmalarının sigara kullanımının yıllara bağlı etkisinin artmasına bağlı olarak semptomları güçlendirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastalık süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. AKO'lu hasta grubunda ortalama değer $15 \pm 7,88$ yıl olarak saptanmış olup diğer astımlı hastalarda ise ortalama $15,07 \pm 10,73$ yıl idi; persistan astım ile non- persistan astımlı hastaların ortalama hastalık sürelerine bakıldığında değerler arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte bu süre persistan astımlılarda diğer 2 gruba göre daha yüksek idi. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında persistan hava akımı kısıtlaması olan astımlı hastalarda ortalama hastalık süresi bizim çalışmamızdakine benzer olarak 18.63 ± 13.54 yıl olarak hesaplanmış; persistan hava akımı kısıtlanmasında astım hastalığı süresinin uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (45). Yapılan bazı çalışmalarda hastalık süreleri arasında farklılık saptanmazken; Kauppi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise astımlı

hastaların ortalama hastalık süresi 13 ± 12 yıl AKO'lularda ise 10 ± 10 yıl olarak bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı olarak raporlanmıştır (30,60,9).

Çalışmamızda AKO'lu hastaların astımlı hastalara nazaran daha düşük BMI'ne sahip oldukları bulundu. Birçok çalışmada AKO'lu hastaların astımlı hastalara nazaran daha düşük BMI'ne sahip olduğu saptanmıştır (11,18,27) Literatüre bakıldığında AKO'lu hastaların astımlılardan düşük KOAH'lılardan yüksek BMI'ne sahip olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (11, 18, 23, 29).

Yapılan bir çalışmada astımlı hastaların %25'nin sigara kullandığı saptanmıştır (65). Churg ve arkadaşlarının da çalışmalarında belirttiği üzere sigara sonucunda hava yolu duvarından büyüme faktörleri ve sitokinler salınmakta bu da remodelling meydana gelmesine neden olmaktadır (59). Çoğu çalışma persistan hava akımı kısıtlamasının önemli bir nedeni olarak sigarayı göstermektedir. (42,44,45). Astımlı hastalarda persistan hava akımı kısıtlılığı gelişmesinde ve AKO'da sigara önemli bir risk faktörü olduğundan çalışmamızda hastalar sigara içme durumu ve miktar/süre açısından değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama sigara içme durumları ve miktarları kıyaslandığında AKO'lu hastalarda diğer astımlı hastalara nazaran daha yüksek oranda sigara içildiği görüldü. Yapılan bir çalışmada astımlı hastalarda sigara içen/bırakmış hasta yüzdesi %56 iken AKO'lu hastalarda ise %73 olarak bulunmuştur (56). Bundan dolayı AKO'lu hastalarda sigara maruziyet sıklığı astımlı hastalara nazaran daha yüksektir. Sigara paket yıl kullanımına bakıldığında da çalışmamızda AKO'lu hastalarda astımlılara göre

yüksek sigara paket/yıl hesaplanmış olup bu durum literatür ile uyumlu bulunmuştur. (15, 30, 42-45,53).

Persistan hava akımı kısıtlanmasında sigaranın yanı sıra biyomass maruziyeti de önemli bir yer tutmaktadır. Hastaların biomass maruziyeti sıklığı açısından değerlendirme yapılmış ve istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır. Astım, KOAH, AKO'lu hastaların değerlendirildiği bir çalışmada KOAH'lı hastalarda maruziyet en yüksek oranda görülürken AKO'lularda astımlılara nazaran daha az görüldüğü raporlanmıştır (63).

Charlson Komorbidite indeksine bakıldığında AKO grubunda diğer gruplara göre daha yüksek idi. Miravittles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile Bo Ding ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da CCI skoru AKO'lu olgularda diğerlerine göre daha yüksek olarak saptanmıştır (19,40). Bu durumun, AKO'lu hastaların diğer astımlı hastalara nazaran daha ileri yaşta olmasına, sigara ilişkili hastalıkların daha çok görülüyor oluşuyla ilgili olabileceği düşünüldü.

Yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları) diğerlerine göre AKO'da daha yüksek oranda görülürken bizim yaptığımız çalışmada da kardiyak hastalıklar (koroner arter hastalıkları, kapak hastalıkları, aritmiler, kalp yetmezliği) ve hipertansiyon daha yüksek oranda görüldü (9). Milanese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO'lu hastalarda arterial hipertansiyonun yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (60). Birzostek'in çalışmasında da benzer

olarak AKO'lu hastalarda arterial hipertansiyon görülme sıklığı daha fazladır (64). Bu durum kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan sigaranın bu hastalarda yüksek oranda kullanılıyor oluşuna bağlandı. Kumbhare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da malignite varlığı diğer astımlı hastalara göre daha yüksek idi (41). Ayrıntılı komorbidite değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Çalışmamızda Ig E, eozinofil yüzde ve sayısı için kıyaslama yapılmış Tommola ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde AKO ve diğer astım grupları arasında (persistan ve non-persistan astım) anlamlı farklılık saptanmamıştır (30). Persistan hava akımı kısıtlaması olan ve olmayan astımlı hastaların kıyaslandığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde persistan hava akımı kısıtlaması olmayan hastalarda eozinofil sayı ve yüzdesi daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (55). AKO ve astım hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada astımlı hastalarda eozinofil sayı ve yüzdesinin AKO'lulardan yüksek olduğu saptanmıştır (61). Hava akımı kısıtlanmasının değerlendirildiği bir başka çalışmada Ig E değeri astımlı ve persistan hava akımı kısıtlanmasında olan hastalarda diğer astımlı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (42). Yapılan bir incelemede AKO'lu hastaların eozinofil sayısı ve yüzdesinin diğerlerine nazaran daha düşük iken Ig E değerleri ise daha yüksek olarak bulunmuştur (43).

Deri-prick testi atopik bireyleri belirlemek ve allerjen duyarlılığı varsa kişinin bu allerjenden uzak kalmasını sağlamak için yapılmaktadır. Literatüre

bakıldığında persistan hava akımı kısıtlanmasına dair yapılan çalışmalarda; deri prick test pozitifliğinin persistan hava akımı kısıtlaması olmayan bireylerde daha çok görüldüğü saptanmıştır (42,44,45). Bizim çalışmamızda Nielson ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte astımlı hastalarda özellikle non-persistan astım grubunda daha çok hastada deri prick test pozitifliği görüldü (30) Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AKO ve astımlı hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü (62).

Akciğer grafi bulguları, solunum sistemi fizik muayenesinde dinleme bulguları, geliş semptomları açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum literatür ile uyumlu idi (6,12,28).

AKO tanısında spirometrik veriler tanı aşamasında önemli basamaklardan biridir. Literatüre bakıldığında astım, KOAH ve AKO'lu hastaların spirometre verileri kıyaslandığında AKO'lu hastaların değerlerinin astım hastalarına kıyasla daha düşük KOAH'lılara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (12-20,56-58,60-63). Kauppi ve arkadaşlarının çalışmasında astımlı hastalarda FEV₁ yüzdesi %85,7±16,8 iken AKO'lu hastalarda %62,9±18,4 KOAH'lı hastalarda %59,5±19,6 olarak belirtilmiştir. FVC değerleri ise astımda %90,1±14,8; AKO'da %78±18,1; KOAH'ta %73,5±19 olarak saptanmıştır (9). Bir başka çalışmada ise astımlı hastaların ortalama FEV₁ %69,4±1,2; FVC %80,5±1,1; post-BD-FEV₁/FVC %69,4±0,6; AKO'lularda ortalama iken FEV₁ % 58.0±1.2 FVC %82,4±1,4 post-BD-FEV₁/FVC %55,2±0,8 olarak saptanmıştır (61) Çalışmamızda hastaların en

eski reverzibiliteli SFTdeki post-bronkodilatör FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve FEV₁/FVC değerleri ile son başvurudaki SFTde parametreler değerlendirilmiş ve tüm bu değerlerin astımlı hastalarda AKO'lulara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Tommola ve arkadaşlarının çalışmasında astımlı hastalar hiç sigara içmemiş ya da sigara <10 PY olanlar; sigara >10 PY olup obstrüksiyonu olmayanlar ve AKO'lu hastalar olarak gruplandırılmış; spirometre parametreleri (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC) kıyaslandığında bizim çalışmamıza benzer şekilde AKO'lu grup diğer hastalara göre daha kötü değerlere sahip bulunmuştur (30). Astımlı hastaların persistan hava akımı kısıtlaması olanlarla olmayanların karşılaştırıldığı çalışmalarda da persistan hava akımı kısıtlaması olan hastaların diğerlerine göre daha kötü solunum fonksiyon parametlerine sahip oldukları görülmüştür (42,44,45). Küçük hava yolları 2 mm'den daha küçük çapa sahip hava yolunu tanımlamaktadır. Astımda santral hava yolu obstrüksiyonunun yanı sıra küçük hava yollarında da inflamasyona bağlı obstrüksiyon görülmekte ve değerlendirilmesinde %FEF₂₅₋₇₅ gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların ilk ve son %FEF₂₅₋₇₅ değerlerine bakılmış AKO'lu hastaların astımlı diğer grup hastalara nazaran daha düşük değerlere sahip oldukları saptanmıştır. Yapılan bir derlemede küçük hava yolları disfonksiyonunun astımlı hastanın kliniği, atakları ve kötü astım kontrolü ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı derlemede %FEF₂₅₋₇₅ değerlerinin sigara, toz, partikül maruziyeti sonrasında belirgin düşüş gösterdiği saptanmıştır (67). AKO'lu hastaların bu tip maruziyet öyküleri daha sık olmasına bağlı bu değerlerin AKO'lularda diğer astımlı hastalara göre daha düşük olduğu düşünülmüştür. Ciddi astımlı hastalarda küçük hava yolu disfonksiyonunun

değerlendirildiği bir derlemede hastaların %50-60'ında küçük hava yolu disfonksiyonu olduğu saptanmıştır (69). Takeda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periferik küçük hava yolları disfonksiyonunun kontrol edilemeyen astım ile ilişkili olduğu öne sürülmüş bu hastaların daha semptomatik oldukları ve daha çok atak geçirdikleri öne sürülmüştür (68). AKO ile yapılan çalışmalarda da küçük hava yolu disfonksiyonu olan hastalara benzer şekilde yüksek atak sayısı ve daha semptomatik oldukları görülmüştür (9-12,57). Yaptığımız çalışmada hastaların daha ilk başvurudaki spirometre verilerinin diğer astımlı hastalara nazaran düşük değerlerde olması AKO'nun ileri yaşta görülmesi buna bağlı diğer hastalara göre düşük akciğer fonksiyonlarına sahip olmalarına, hastaların sigara kullanmalarına bağlı daha düşük değerlere sahip olmaları ve persistan hava akımı kısıtlamasına bağlı düşünülmüştür. İncelemenin retrospektif yapılması çalışmanın kısıtlayıcı özelliğini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda tetikleyici faktör sayısı açısından değerlendirildiğinde AKO'lu hasta grubunda astımlı hastalara nazaran daha az sayıda olduğu görüldü. Bunun nedeni olarak viral enfeksiyon ve soğuk dışında koku, emosyonel durum, stres, sigara gibi daha çok astım için tetikleyici faktör olan etkenlerin KOAH komponenti olan bu hastalarda daha az etki oluşturduğu düşünülmüştür.

İki farklı çalışmada allerjik komorbiditesi olan hastaların sıklığı AKO'da diğer gruplara nazaran daha düşük oranda görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (3,30). Bizim çalışmamızda ise bu düşüklük anlamlı olarak saptandı. De Marco ve arkadaşlarının yaptığı değerlendirmede astım ve AKO'lu

hastalarda allerjik komorbiditelerden allerjik rinit, atopik dermatit varlığı benzer oranlarda olup diğer sağlıklı insanlar ve KOAH'lılara göre daha yüksek değerde saptanmıştır (63).

Literatüre bakıldığında astım AKO ve KOAH kıyaslandığında AKO'lu hastaların atak ve hastane yatış sayılarının astım ve KOAH hastalarına nazaran daha yüksek olduğu saptanmıştır (9-12). Örneğin Miravittles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKO'lu hastalarda atak sayısı bir önceki yıl ortalama 1,8 iken overlap olmayan hastalarda ortalama 0,5 olarak saptanmıştır (19). Hardin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atak sıklığı ve ciddiyetinin AKO'lu hastalarda overlap olmayan hastalara nazaran daha yüksek olduğu saptanmıştır (17). Hastanede kalış süreleri kıyaslanmış AKO'lu hastaların hastade kaldığı gün sayısının AKO'lulara göre daha kısa astımlılara göre daha uzun olduğu raporlanmıştır. PUMA alışmasında KOAH, astım ve AKO'lu hastalar atak sayısı ve doktor başvurusu açısından kıyaslanmıştır. Bir önceki yılda atak geçiren hasta oranı AKO'da sadece astım ve sadece KOAH'lı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Herhangi bir nedenle veya alevlenme ile yapılan doktor başvuru sayısı (uzman, aile hekimi ya da herhangi bir doktor) AKO'lu hastalarda sadece astım ve sadece KOAH olan hastalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (18). Astım ve AKO'lu hastaların bir yıllık maliyetini (ilaç ödemeleri, hemşirelik hizmetleri, hastane yatışı, acil başvurusu ve kontrol visitleri) karşılatıran bir çalışmada AKO'lu hastaların maliyetinin astımlı hastaların nerdeyse 2 katı olduğu saptanmıştır. Aynı alışmada AKO'lu hastaların kontrol edici ilaç kullanımından

çok kurtarıcı ilaç ihtiyacının çok olması, komorbid hastalıklarının çokluğu ve astım komponentin kontrol altına alınamamasına bağlı hem ilaç kullanımını hem de atak sayısının çokluğuna bağlı maliyeti arttırdığı ifade edilmiştir (46). Yapılan çalışmalar da bunu desteklemektedir (10,47,48). De Marco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astım, KOAH ve AKO'lu hastalar kıyaslanmış ve gruplar arasında yıllık acil başvurusu/atak sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (63). Bizim çalışmamızda gruplar arasında hastane yatış ve yıllık ortalama atak sayıları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni hastaların göğüs hastalıkları poliklinik başvurularında eksik bilgi vermiş olabilecekleri gibi diğer nedenlerle poliklinik ve acil başvurularında kendilerine verilen tedavinin ayırında olmamaları ve başka merkezlere başvuruların sistemden görülemiyor oluşu olabilir.

Astım tedavisinde kontrol edici ve kurtarıcı ilaç kullanımı farmokoterapinin temelini oluştururken KOAH tedavisinde semptomatik tedavi ön plandadır. Astımda inhaler kortikosteroid tedavi kontrol edici ilaç olarak kullanılırken basamak tedavisine göre tedavi düzenlenmektedir. KOAH da ise hastaların semptomlarına göre beta2 agonist ve antimuskarinik ilaçlar monoterapinin başlangıcını oluşturmakta semptom ve geçirilen ataklara göre belirlenen duruma göre yanına İKS eklenmektedir. AKO'lu hastalarda tedavinin amacı hem semptomları hem de atak sayısını azaltmaktır. AKO'lu hastalarda eozinofilik inflamasyon KOAH'lılara göre daha belirgin olup bu hastalarda İKS tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Çalışmamızda hastaların aldıkları tedavi;

gruplara göre incelenmiş, başlangıç ve son başvuru tedavilerindeki İKS dozları kıyaslanmıştır. Hastaların başlangıç tedavilerine bakıldığında AKO'lu hastaların çoğunda yüksek doz İKS kullanımı mevcutken astımlı hastaların çoğunda (hem persistan hem de non-persistan gruplarında) ise düşük-orta doz İKS kullanımı olduğu görülmüş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan çalışmalara bakıldığında astım, AKO ve KOAH'lı hastalar arasında solunum semptomları için yapılan kıyaslamada AKO'lu hastaların daha semptomatik olduğu öne sürülmektedir (57,63). Yapılan bir çalışmada astım ve AKO'lu hastalar AKT ve CAT açısından değerlendirilmiş; AKO'lularda AKT skoru düşük CAT skoru daha yüksek bulunmuştur (30). Bu da bu hastaların daha semptomatik olduklarını ve semptomları devam ettiği için hastalığı kontrol altına almak adına kontrol edici ilaç grubunda yüksek doz kullanılmasına neden olmaktadır. Son başvurudaki İKS dozlarına bakıldığında anlamlı fark olmasa da AKO'lu hastalarda yüksek doz İKS kullanımı yüksek oranda iken astımlı hasta grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. Ten Brinke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada persistan ve non-persistan hava akımı kısıtlanması olan astımlı hastaların ortalama İKS dozları arasında fark saptanmamıştır (55). Yapılan bir başka çalışmada ise ileri yaştaki astım, KOAH ve AKO'lu hastalar değerlendirilmiş İKS kullanımı ve günlük doz ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (62). Bizim çalışmamızda astımlı hastalar persistan ve non-persistan olarak gruplandırılıp incelendiğinde persistan astım grubunda yüksek doz İKS kullanımının non-persistan astımlı hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun hastaların semptom yüküne, alevlenme sıklığının daha fazla olmasına bağlı

düşünülmüştür. Hastaların almakta oldukları tedaviler ayrıca incelendiğinde AKO'lu hastaların çoğunluğunun İKS+LABA kullanmakta olduğu saptanmış ve bu durumun literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür (1-6,12,30).

Çalışmamızda sağ kalım süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış olsa da Diaz-Guzman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite riski AKO'lu hastalarda en yüksek (hazard ratio HR: 1,83;%95 (CL)1,34;2,49) bulunmuş KOAH (HR:1,44;%95; CI 1,28;1,62) ve astım (HR:1,16,%95; CI 0,94;1,42) AKO'yu takip etmiştir (49). Baarnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AKO'da astım ve KOAH'a göre daha düşük sağ kalım oranları görülmüştür (50). Bunun aksine Yamauchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı hastaların AKO'lulara göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu öne sürülmüştür (51). Soriano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 yaş üstü hastalarda 15 yıllık dönemde mortalite açısından astım, KOAH ve AKO arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (66).

Kiljender ve arkadaşlarının çalışmasında yapılan analiz sonucu 60 yaş ve sigara >20 paket yıl AKO tanısı öngörmede cut-off değerler olarak saptanmıştır. Bu çalışmada AKO tanısı öngörmede 60 yaş sınırı %63 duyarlılık %59,4 özgüllük gösterirken bizim çalışmamızda ise tanı yaşı sınırı 57,5 yaş olarak saptanmış ve %70 duyarlılık ve % 59.4 özgüllük gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada 20 SPY için duyarlılık %80,8 özgüllük %42,8 iken bizim çalışmamızda 14 sigara paket yıll cut-off değeri %82,5 duyarlılık ve %83,6 özgüllük verdi (53).

Gene aynı çalışma ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda erkek cinsiyette AKO görülme riski 7,5 kat olarak saptanmışken diğer cinsiyetin risk için anlamlı fark taşımadığı öne sürülmüştür. Aynı çalışmada 60 yaş sınır değeri olarak alınmış ve 60 yaş üstünde AKO riski 3,1 olarak saptanmışken bizim çalışmamızda 57,5 yaş ve üzerinde bu risk 3,4 olarak saptanmış oranlar benzer bulunmuştur (53).

6. SONUÇ

Bu çalışmada astımlı hastalarda AKO sıklığı %11,8 olarak bulunmuş erkek cinsiyet, sigara öyküsü, hastalık tanı yaşı ve ileri yaş ile AKO tanısı alma olasılığının arttığı saptanmış; yaş için $\geq 57,5$ yaş, sigara kullanımı için ≥ 14 SPY ve hastalık başlangıç yaşı olarak $\geq 40,5$ yaş sınır değerler olarak belirlenmiştir. AKO'lu hastaların astımlı (persistan ve non-persistan) hastalara göre daha yüksek Charlson komorbidite skoruna sahip oldukları görülmüştür. Spirometrik parametrelere bakıldığında AKO'lu hastaların her iki astım grubuna göre hem ilk hem son başvuruda daha düşük FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve FEV₁/FVC verilerine sahip oldukları saptanmıştır. AKO'lu hastaların astımlı hastalara nazaran daha az allerjik komorbiditeye sahip olduğu saptanmıştır. Sağ kalım süresi, hastane yatış sayıları, atak sayıları, tanı anındaki semptomlar, fizik muayene bulguları, deri prick test pozitifliği, akciğer grafi bulguları, Ig E değeri, periferik kanda eozinofil sayısı ve yüzdesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

7. ÖZET

Bu çalışmada astımlı hastalarda AKO'lu olgu sıklığını saptamak ve bu olguları astımlı olgularla demografik ve genel klinik özellikler, komorbidite, atak sayısı, sağ kalım süresi, hastane yatışı açısından karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Takip polikliniği tarafından izleme alınmış 2742 astım hastasının dosyası retrospektif olarak incelenmiş 2010-2017 tarihleri arasında poliklinik başvurusu olan en az son 2 yıl içinde en az 3 kez solunum fonksiyon testi ile kontrol yapılmış olan 338 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar öncelikle AKO ve Astım olarak tanımlanmış AKO sıklığı belirlenmiş ve iki grup kıyaslanmış; daha sonra ise AKO, persistan astım ve non-persistan astım olarak gruplara ayrılmış ve özellikler açısından kıyaslama yapılmıştır.

Bu çalışmada astımlı hastalarda AKO sıklığı %11,8 olarak bulunmuş erkek cinsiyet, sigara öyküsü, hastalık tanı yaşı ve ileri yaş ile AKO tanısı alma olasılığının arttığı saptanmış; yaş için; 57,5 yaş ve üstü, sigara kullanımı için 14 SPY ve üstü ve hastalık başlangıç yaşı olarak 40,5 yaş ve üstü sınır değerler olarak belirlenmiştir. AKO'lu hastaların astımlı (persistan ve non-persistan) hastalara göre daha yüksek Charlson komorbidite skoruna sahip oldukları görülmüştür. AKO'lu hastalarda allerjik komorbidite sıklığının astımlı hastalara nazaran düşük olduğu saptanmıştır. AKO'lu hastaların her iki astım grubuna göre hem ilk hem son başvuruda daha düşük spirometrik parametrelere sahip oldukları;

yüksek doz İKS ihtiyacı oldukları saptanmıştır. Sağ kalım süresi, hastane yatış sayıları, atak sayıları, tanı anındaki semptomlar, fizik muayene bulguları, deri prick test pozitifliği, akciğer grafi bulguları Ig E değeri, periferik kanda eozinofil sayı ve yüzdesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Astım, astım-KOAH Overlap, AKO, astım ve KOAH

8.SUMMARY

The aim of this study was to determine the frequency of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) among patients with asthma, and to compare the demographic and general clinical features, comorbidities, number of attacks, survival rates, and number of hospitalization of the patients.

A total of 2742 asthma patients who were followed in the outpatient clinic of Gazi University Medical School, Department of Chest Diseases were screened retrospectively. The study group comprised 338 patients who admitted between 2010 and 2017 years and had at least 3 pulmonary function tests within the last two years. Having diagnosed the patients with ACO and asthma, the frequency of ACO were determined, and the two groups were compared in terms of the clinical features. Besides, asthma patients were allocated into two groups as persistent asthma and non-persistent asthma. The two groups were compared in terms of characteristics.

In this study, the frequency of ACO among asthma patients was found to be 11,8%. Male gender, smoking, age of diagnosis, and older age were found to increase the likelihood of acquiring the diagnosis of ACO. Being older than 57,5 years of age, smoking more than 14 pack-year, , and over the age of 40,5 years of disease onset were determined as the treshold values. Patients with ACO had higher Charlson comorbidity scores than patients with asthma (persistent and non-persistent). The frequency of allergic comorbidities in patients with ACO was lower than in asthma patients. Patients with ACO had lower spirometric

parameters both at the first and last admissions than both asthma groups, and they required higher doses of inhaler corticosteroids. No significant difference was observed between the groups in respect of survival time, number of hospitalization, number of attacks, symptoms at the diagnosis, physical examination findings, skin prick test positivity, chest X-ray findings, Ig E levels, peripheral eosinophil count, and eosinophil percentage.

Keywords: Asthma, asthma-COPD overlap, ACO ,asthma and COPD

9. KAYNAKLAR

1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD (Update 2017). Available from: <http://goldcopd.org>

2- The Asthma Foundation. Available from: www.asthmafoundation.org.nz/wp-content/uploads/2012/03/COPD

3- O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007;14(Suppl B):5B-32B.

4- Committee for the Third Edition of the COPD Guidelines of the Japanese Respiratory Society. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of COPD 3rd ed. Available date: 26.03.2015. Medical Review Co, Tokyo, 2009.

5- Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014;50(Suppl 1):S1-S16.

6- Şen E, Oğuzülgen IK, Bavbek S, Günen H, Kıyan E, Türkteş H, et al. Astım KOAH Overlap Sendromu. *Tuberk Toraks* 2015;63:265- 77.

- 7- Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burges JA et al. The interplay between the effects of life time asthma, smoking, and atopy on fixed airway obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 42-48.
- 8- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
- 9- Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap Syndrome of Asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85
- 10- Andersen H, Lampela P, Navenlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of Asthma and COPD. *Clin Respir J* ,2013;7:342-346
- 11- Menezes AMB, de Oca MM, Perez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, PLATINO team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype. *Chest* 2014; 145:297-304
- 12- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2017).
- 13- Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Beasley R, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008; 63:761-7

14- Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Mars SE, Williams MV, Novitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812-8

15- de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (copd): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013;10;8:e62985.

16- Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Respir Med*. 2016; 110: 1-11.

17- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Research* 2011;12:127.

18- Montes de Oca M, Victorina Lopez Varela M, Laucho-Contreras ME, Casas A, Schiavi E, Mora JC. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in primary care of four Latin America Countries: the PUMA study *BMC Pulm Med*. 2017 Apr 21;17(1):69.

19- Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013; 107:1053-60.

- 20- Shi W, Bellusci S, PhD, Warburton D. Lung development and adult lung diseases. *Chest* 2007;132:651-6.
- 21- Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman G. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care* 2011;183:1588-94.
- 22- Stocks J, Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:161-73.
- 23- Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:341-50.
- 24- Smolonska J, Koppelman GH, Wijmenga C, Vonk JM, Zanen P, Bruinenberg M, et al. Common genes underlying asthma and COPD? Genome-wide analysis on the Dutch Hypothesis. *Eur Respir J* 2014;44:860-8.
- 25- Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. *Thorax* 2006;61:671-7.
- 26- Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.

- 27- Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014; 69:805-10.
- 28- Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma grubu. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016; Vol.17 (1): 1-96.
- 29-Saryal S, Ulubay G.Toraks Kitapları, Solunum Fonksiyon Testleri, 2012:56-67.
- 30-Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Lehtimäki L, Haanpää J, Niemela O, et al.Differences between asthma-COPD overlap syndrome and adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2017;49(5).
- 31- Nguyen MS, Nguyen Dang D, Etude du phénotype mixte BPCO-asthme dans une série de patients BPCO en état stable
- 32- Cockcroft DW, Murdock Y, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 (Pt 1): 23-30.
- 33- Kim SR, Rhee YK. Overlap between asthma and COPD: Where the two diseases converge. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:209-14.

- 34- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non- eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-8.
- 35- Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
- 36- Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:843-52.
- 37- Zhu J, Qiu YS, Majumdar S, Gamble E, Matin D, Turato G, et al. Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:109-16.
- 38- Mauad T, Silva LF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FD, Martins MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:857-62.
- 39- Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. *J Allergy (Cairo)* 2011; 2011:861926.
- 40- Ding B, DiBonaventura M, Karlsson N, Ling X. Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome in The Urban Chinese

Population; Prevalance and Disease Burden Using the 2010, 2012, 2013 China National Health and Wellness Surveys. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11:1139-50.

41- Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C.Characteristics and Prevalence of Asthma/ Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States. *Ann Am. Thorac. Soc.* 2016; 20(2):621-6

42- Huang S, Vasquez MM, Halonen M, Martinez FD, Guerra S. Asthma, airflow limitation and mortality risk in the general population. *Eur Respir J* 2015;45(2):338-46

43- Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma– COPD overlap syndrome- a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10:1443-54.

44- Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest.* 2007;132(6):1882-1889

45- Wang L, Gao S, Zhu W, Su J. Risk factors for persistent airflow limitation: Analysis of 306 patients with asthma. *Pak J Med Sci.* 2014 ;30(6):1393-7.

46- Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome:

Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. *Value Health*.2015
18(6):759-66.

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

48- Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014; 11: 163-170.

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

50- Baarnes CB, Andersen ZJ, Tjonneland A, Ulrik CS. Incidence and long-term outcome asthma-COPD overlap compared to asthma and COPD alone: a 35-year prospective study of 57,053 middle-aged adults. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:571-579.

51- Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, JO T, Takami K, et al. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirology* 2015; 20(6): 940-6.

52- Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive

pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:418-424. Doi: 10.1164/rccm.200203-183OC.

53- Kiljander T, Helin T, Venho K, Jaakkola A, Lehtimäki L. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history a cross-sectional study.

54- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.

55- Brinke A, Zwinderman A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors Associated with Persistent Airflow Limitation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 1; 164(5) :744-8.

56- Chung JW, Kong KA, Lee SJ, Ryu YJ, Chang JH. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Jul 21;9:795-804.

57- Wheaton AG, Pleasants RA, Croft JB, et al. Gender and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *J Asthma* 2016;358:720-31

58- Lange P, Çolak Y, Ingebrigsten TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2016 4(6):454-62.

- 59- Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1327-1334.
- 60- Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, et al. ELSA Study Group Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med.* 2014;108(8):1091–1099.
- 61- Lee HY, Kang JY, Yoon HK, et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature. *Yonsei Med J.* 2014;55(4):980–986.
- 62- Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome.
- 63- De Marco R, Marcon A, Rossi A, Antó JM, Cerveri I, Gislason T. Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Respir J.* 2015 Sep;46(3):671-9
- 64- Birzostek D, Kokot M. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in Poland. Findings of an epidemiological study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014 Dec; 31(6): 372–379.
- 65- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004 Nov;24(5):822-33.

- 66- Sorino C, Pedone C, Scichilone N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Eur J Intern Med.* 2016;34:72–77.
- 67- van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):646-57.
- 68- Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration.* 2010;80(2):120-6.
- 69- Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med.* 2016 Jul;116:19-27.