



KOAH'TA FENOTIPLER VE ACO BILMECESİ

Dr. Tefvik ÖZLÜ

Sunum Akışı

- Fenotipik yaklaşımın rasyonalitesi, amacı
- Tarihsel arkaplan
- Fenotip tanımı
- Fenotipleri tanımlamada kullanılan faktörler
- Tanımlanan Fenotipler
 - Amfizem hiperinflasyon
 - Sık alevlenenler
 - ACO
 - Hızlı FEV₁ kaybı olanlar
 - Sistemik komorbiditelerle seyredenler
 - KOAH-Bronşektazi birlikteliği
- Özet

Rationality

- KOAH olgularında klinik görünümler farklılaşmaktadır
- Bu fenotipik farklılaşmanın altında olasılıkla genetik bazı belirleyiciler ve/veya çevresel faktörler rol oynar

Fenotip - Tanım

- **Klinik seyirle** (semptomlar, alevlenmeler, tedaviye cevap, hastalığın ilerleme hızı veya ölüm) ilişkili, **KOAH'lı bireyler arasındaki farklılıkları tanımlayan hastalık bileşeni veya kombinasyonları**

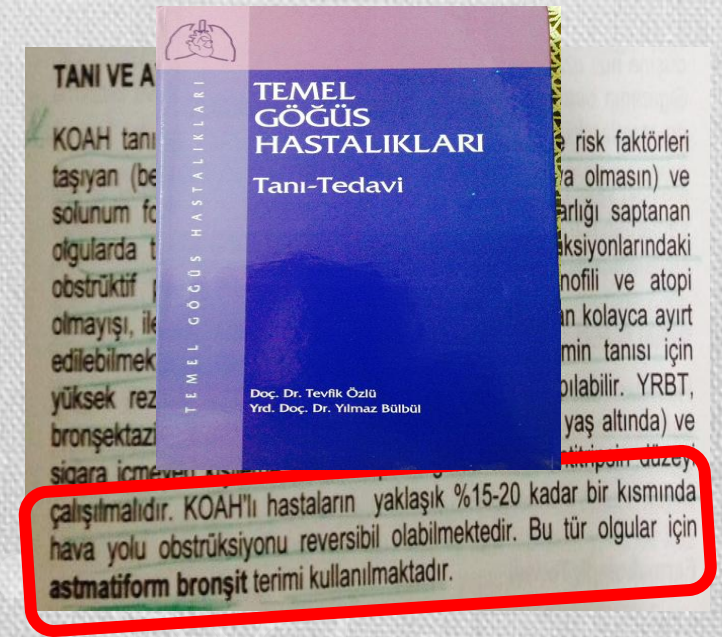
Han MK ve ark, 2010.

Fenotipik Yaklaşım - Amaç

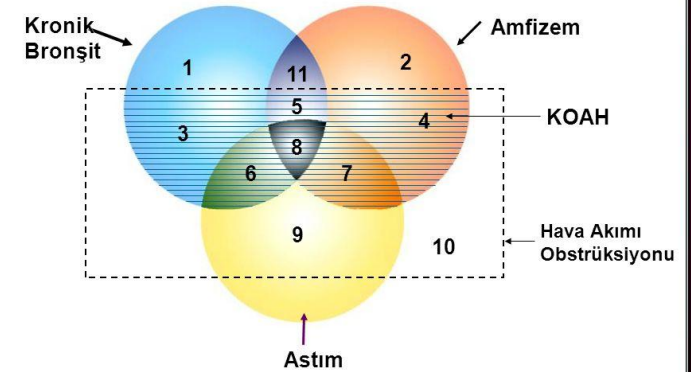
- Hastalığın seyrini ve prognozu predikte etmek ve optimal tedaviyi belirlemek

Tarihsel Arkaplan

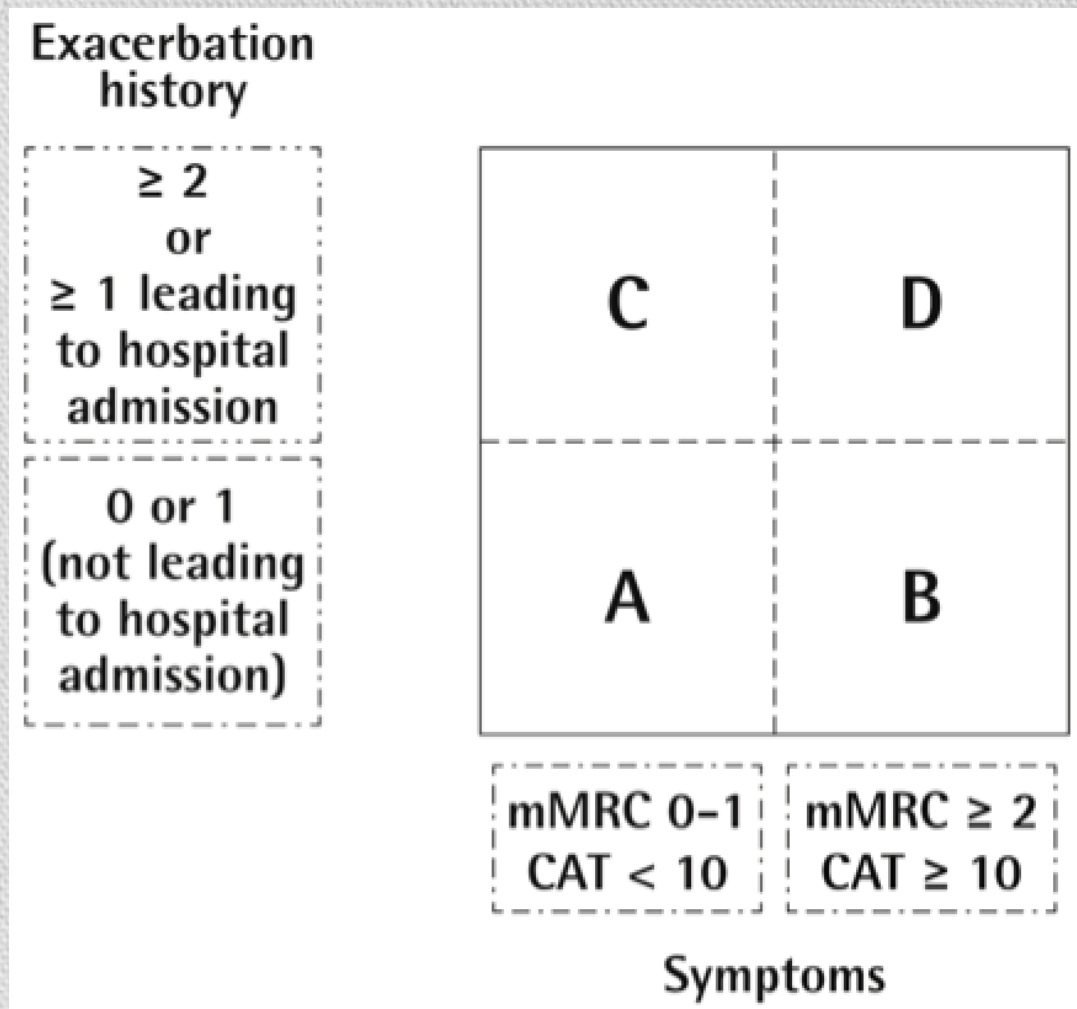
- Tip A, amfizematöz tip, **Pink Puffer**
- Tip B, bronşiyal tip, **Blue Bloater**



Venn Diagramı



GOLD Fenotipleri



FEV ₁ (% predicted)	
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

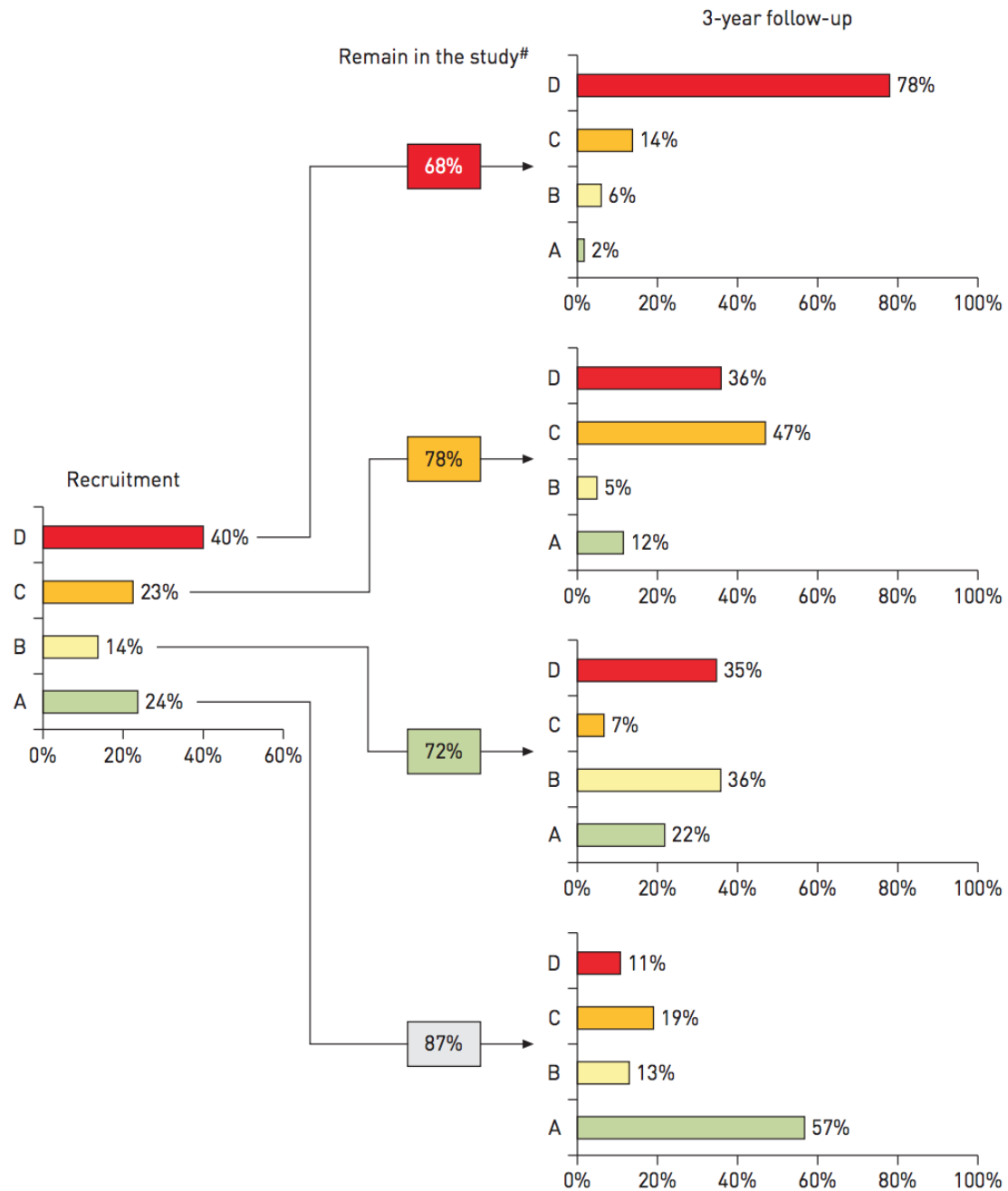


FIGURE 2 Temporal variation of the four 2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease groups at recruitment and during the 3-year follow-up. Boxes with percentages indicate the proportion of baseline patients available for examination at the 3-year follow-up. #: death/drop-out/lost for follow-up/missing data.

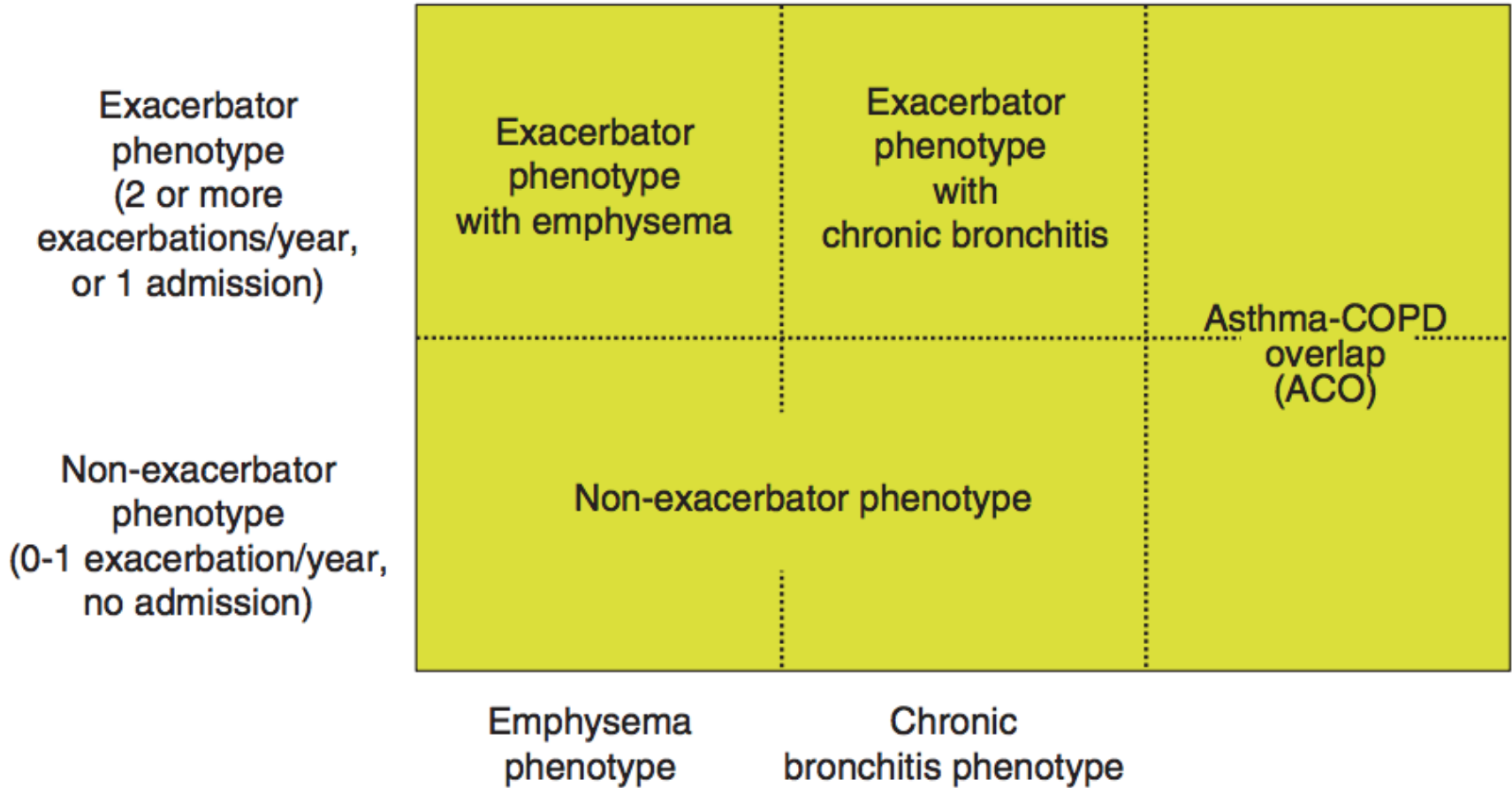


Fig. 2. COPD phenotypes.

Tartışılan Gncel Fenotip Tanımları

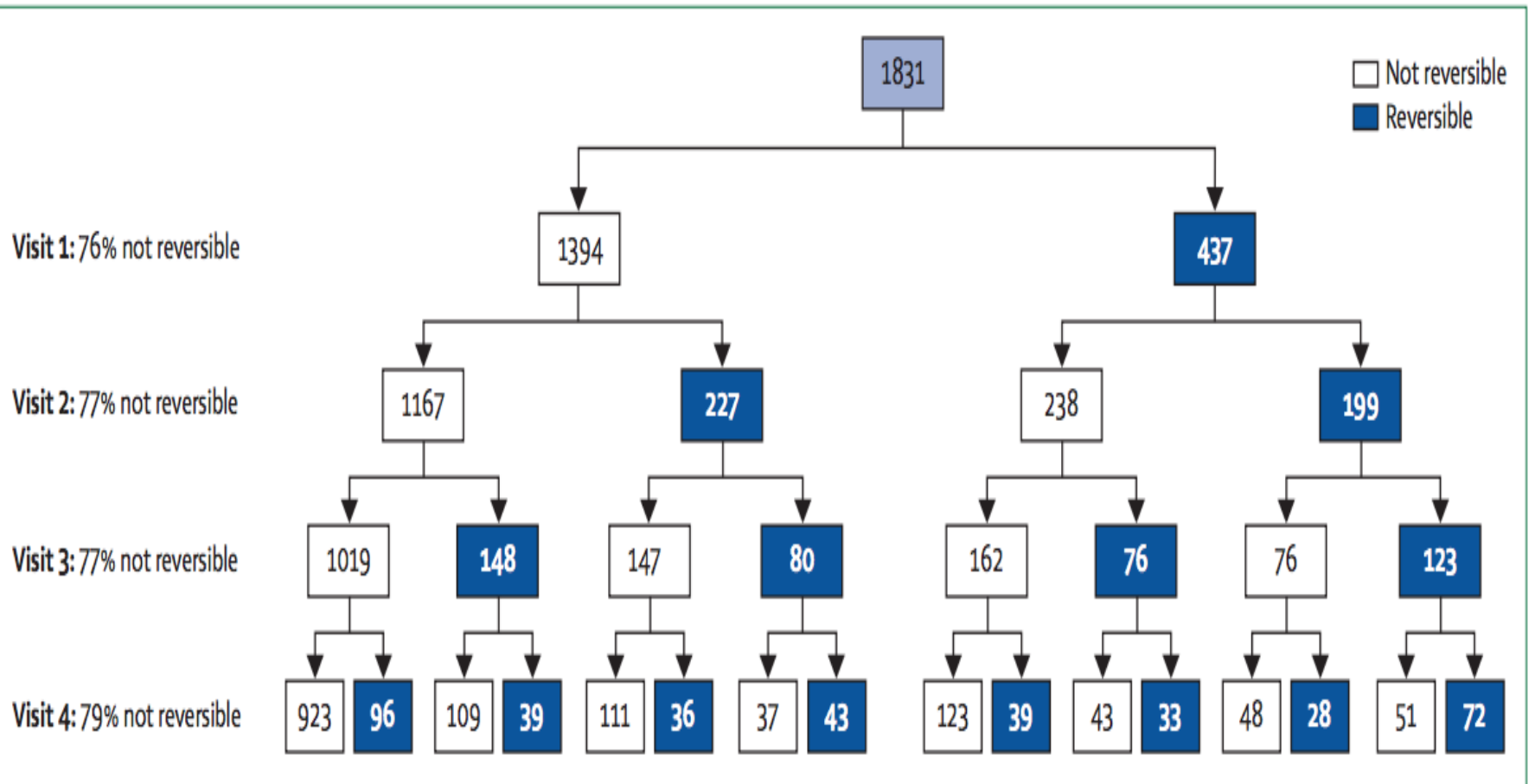
- Amfizem-Hiperinflasyon
- Sık alevlenenler
- Hızlı FEV₁ kaybı olanlar
- Sistemik, komorbiditelerle birlikte olan
- Havayolu hastalığı
- Parankimal hastalık
- Kronik bronşit
- Bronşektazi-KOAH
- Semptomatik, sık alevlenmesi olmayan
- Semptomatik, sık alevlenmesi olan
- Az semptomatik, sık alevlenmesi olan
- Az semptomatik, sık alevlenmesi olmayan
- Sık alevlenenler, kronik bronřitle
- Sık alevlenenler, amfizemle birlikte
- Astım KOAH birlikteliği
- Alfa-1 antitripsin eksikliği

Fenotiplerin tanımında kullanılan belirteçler

- Yaş
- BMI
- Sigara paket yılı
- Solunumsal semptomlar
- Balgam volümü ve berraklığı
- Yaşam kalitesi
- Akciğer sesleri
- Komorbitide
- Alevlenmelerin sıklığı
- GÖR
- BT Bulguları
 - Amfizem, hava hapsi, bül-blep,
 - Bronş duvar kalınlığı, bronşektazi, sentrilobüler nodüller
- FEV₁/FVC, Post-BK FEV₁
- Obstrüksiyonun reverzibilitesi
- IC/TLC
- % Kco
- %FRC
- FeNO
- IgE
- Balgam, periferik eozinofili
- Balgam nötrofili, IL-8 TNF-alfa
- CRP
- Egzersiz kapasitesi

Repeated reversibility testing over one year in stable COPD

Albert P, et al Thorax 2012; 67: 701-08



A stylized, monochromatic illustration of a plant with a central stem, several large, pointed leaves, and a cluster of small, round buds or flowers at the top. The illustration is rendered in a dark brown color against a lighter brown background.

Fenotip

AMFIZEM

HIPERINFLASYON

Tanımlayıcı Özellikler

- Dispne
- Egzersiz intoleransı
- Hiperinflasyon
- Düşük BMI
- YRBT'de amfizem
- Düşük DLCO/VA adj.
- Genetik komponent belirgin
- Sık alevlenme yok
- BT'de amfizem, FEV₁ ile değil DLCO ile uyumlu
- Amfizem ağırlığı BMI ile ilişkili

Amfizemden Hiperinflasyona...

- Amfizem
- Elastik recoil kaybı
- Havayollarının kollasibilite ve rezistansında artma
- Ekspiratuar akım kısıtlanması
- Alveollerin boşalamaması
- Hava hapsi
- Hiperinflasyon
- Amfizem ve hiperinflasyon, bağımsız yüksek morbidite ve mortalite prediktörleri (IC/TLC <0,25)

Tedavi

- LAMA
- LAMA+LABA
- LAMA+LABA+Teofilin

- Pulmoner Rehabilitasyon

- Volüm azaltıcı yaklaşımlar
 - Cerrahi
 - Bronşiyal valfler
 - İntrabronşiyal coiller
- Buhar ile thermal injury



A stylized, monochromatic illustration of a plant with a central stem, several large, pointed leaves, and a cluster of small, round buds or flowers at the top. The illustration is rendered in a dark brown color against a lighter brown background.

Fenotip

SIK ALEVLENME GEÇİRENLER

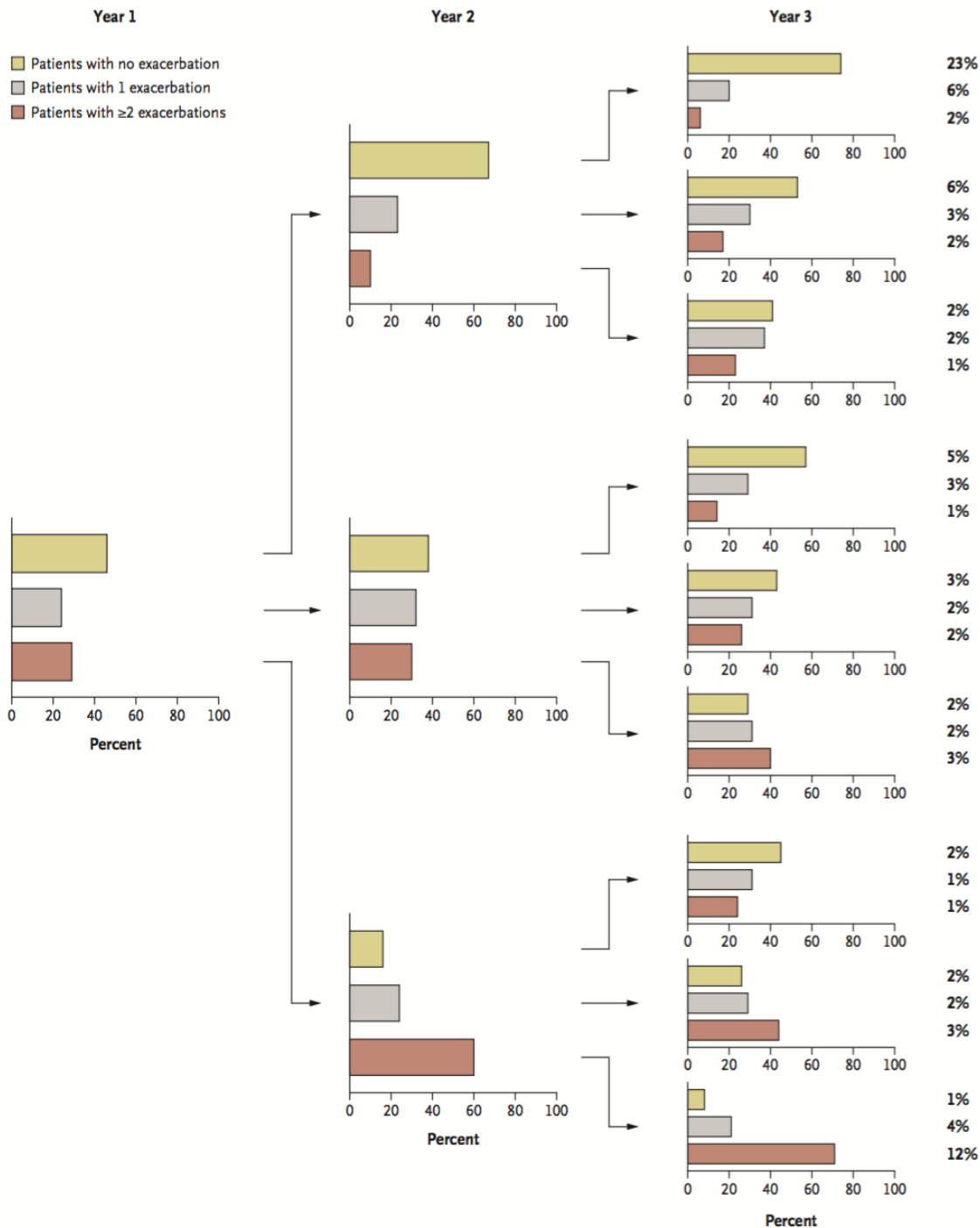
Sık alevlenen KOAH

- Yılda 2 veya daha fazla alevlenme geçiren KOAH'lılar
- Hastaların %13-47'si bu gruba giriyor
- KOAH hastaları her yıl 1 ile 4 arasında alevlenme geçiriyor
- Alevlenme: KOAH'lılarda günlük normal değişimin ötesinde ve tedavide modifikasyonu gerektirecek ölçüde önceden var olan dispne, öksürük ve/veya balgam yakınmalarında ortaya çıkan değişiklik
- Önceki alevlenmenin tedavisinin bitmesinden sonra en az 4 hafta veya tedavi edilmemişse önceki alevlenmenin başlangıcından sonra en az 6 hafta sonra gelişen alevlenme yeni bir atak sayılıyor

Miravittles M, et al. Respiration. 2000;67:495–501.

Hurst JR, et al. N Engl J Med. 2010;363(12):1128-1138.

Miravittles M, et al. Arch Bronconeumol 2012.



Risk Factors Associated With Repeated Exacerbations.

Older age

COPD severity

Greater baseline dyspnea

Low FEV₁

Low PaO₂

History of previous exacerbations

Inflammation

Greater airway inflammation

Greater systemic inflammation

Bacterial load (stable phase)

Chronic bronchial hypersecretion

Comorbidity/extrapulmonary manifestations

Cardiovascular

Anxiety-depression

Myopathy

Reflux disease

Sık alevlenmeler

- Depressif semptomlarda artış
- Akciğer fonksiyonlarında kayıp
- Yaşam kalitesinde kötüleşme
- Azalmış fiziksel aktivite
- Artmış sağlık hizmeti kullanımı
- Yaklaşık 3 kat artmış mortalite

Halpin DM, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:653-661.

- Sık alevlenmelerle ilişkili en önemli faktör önceden alevlenmelerin varlığı ve anksiyete

Yang H, et al. Eur J Med Res. 2014;19:18.

Laurin C, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(9):918-923.

- LAMA
- LAMA+LABA
- IKS+LABA
- LAMA+LABA+IKS



Teofilin
Oral asetilsistein
Uzun süreli makrolid
Roflumilast (40 yaş üstü, sık alevlenen, kronik bronşitli, ağır veya çok ağır KOAH'lılarda)

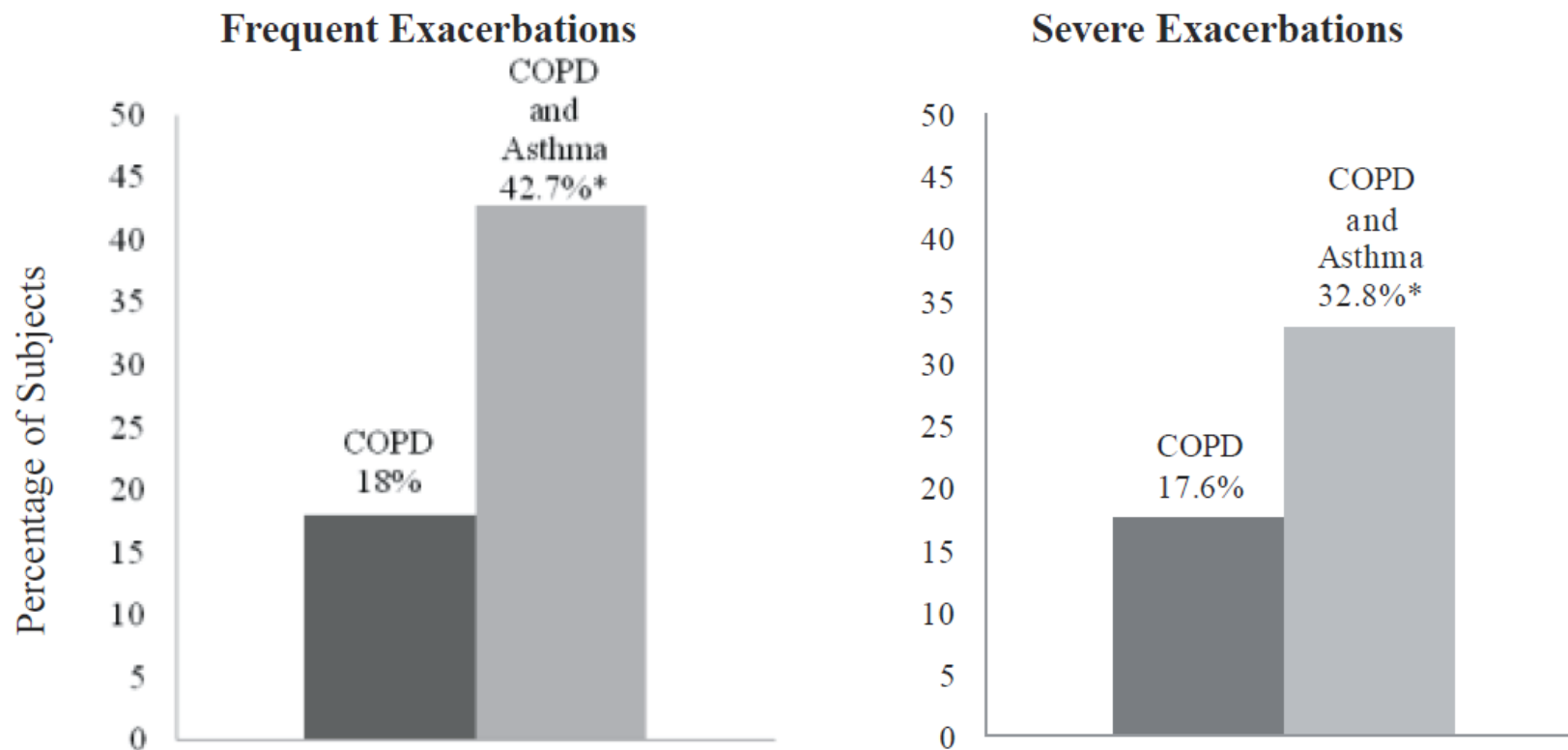


Figure 1 Exacerbations: Percentage of frequent and severe exacerbations among subjects with COPD compared to subjects with COPD and asthma. *p < 0.0001 for the difference between COPD and COPD with asthma.

A stylized, monochromatic illustration of a plant with a central stem, several large, pointed leaves, and a cluster of small, round buds or flowers at the top. The illustration is rendered in a dark brown color against a lighter brown background.

Fenotip

COPD-ASTIM BIRLIKTELIĐI (ACO)

ACO - Tanım

- Astım ve KOAH'ın bazı bulgularının birlikte olduğu persistan havaakımı sınırlanması

GOLD 2015.

- **Reversibl ve parsiyel reversibl** (FEV₁'de artış 200 ml'den fazla ama %12'den az) KOAH'lılarda, **irreversibl** olanlarda gözlenen **nötrofil** dominansinin aksine **eozinofilik** bronşiyal enflamasyon var

Papi A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1773–7.

- IKS'nin antiinflamatuvar etkilerine duyarlı

ACO sigara içen astımlıların hastalığı?

- Özellikle yaşlı ve sigara içenlerde kronik solunumsal semptomların astım veya KOAH'tan hangisine bağlı olduğunu ayırt etmek zor
- KOAH'lı hastaların yaklaşık %12-55'inde ACO raporlanıyor

Ding B, Enstone A. Expert Rev Respir Med. 2016;10(3): 363-371.

Çocuk astımlıların %16'sında, 21-33 yılda parsiyel reversibilite gelişmiş

ASTHMA

Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up

J M Vonk, H Jongepier, C I M Panhuysen, J P Schouten, E R Bleecker, D S Postma

Thorax 2003;58:322-327

Background: Childhood asthma is generally believed to be a disorder with a good prognosis. However, some asthmatics develop irreversible airway obstruction, probably as a result of airway remodeling.

Methods: After 21-33 years, 228 adults (aged 13-44 years at baseline) with a history of asthma were re-examined to assess risk factors for the development of irreversible airway obstruction (IAO, forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) <80% predicted and reversibility <9% predicted) and a reduced postbronchodilator transfer coefficient (carbon monoxide transfer factor/alveolar volume, <80% predicted), both characteristics of COPD.

Results: At follow up, 41% did not have airway obstruction (NAO), 43% had reversible airway obstruction (RAO), and 16% had IAO; 23% had a reduced transfer coefficient. Patients with RAO had asthma-like characteristics (wheezing, asthma attacks, bronchial hyperresponsiveness (BHR)) while patients with IAO had COPD-like symptoms (cough, phlegm, dyspnoea) at follow up. The development of IAO is determined by a lower FEV₁, less reversibility of airway obstruction and, surprisingly, less severe BHR at initial screening. Eighty percent of the patients with asthma who used anti-inflammatory medication still had airway obstruction, but IAO developed less frequently. Smoking was associated with a reduced transfer coefficient but not with the development of IAO. Female sex was associated with a reduced transfer coefficient, whereas corticosteroid use was not.

Conclusions: Although IAO and a low transfer coefficient are both characteristics of COPD, they represent distinct entities in adult asthmatics in terms of symptomatology, aetiology, and probably in therapeutic approaches and disease prevention.

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Professor D S Postma, Department of Pulmonology, University Hospital, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, The Netherlands; d.s.postma@int.azg.nl

Revised version received 7 December 2002
Accepted for publication 16 December 2002

- Sigara kullanımı Kco düşüklüğü ile ilişkili; ama reversibiliteyle ilişkisiz
- Öksürük balgam ve dispne şikayetleri irreversibl obstruksiyon gelişimiyle ilişkili
- wheezing, astım atakları ve bronş aşırıduyarlılığı reversibilite ile ilişkili

ACO - KOAH

- Erken başlayan semptomlar
- Astım tanısı
- Epizodik semptomlar, alerjik tetikleyiciler
- Sık atak, tedaviyle düzelme
- Tam veya parsiyel reversibilite, bronş aşırıduyarlılığı, diurnal PEF değişkenliği >%10
- Alerjik hastalık öyküsü, yüksek TIGE, spesifik IgE duyarlılığı
- Yüksek FeNO, kan ve balgam eozinofilisi
- Ağır klinik, kötü yaşam kalitesi
- Kötü seyir, SFT'de hızlı ilerleyici kayıp
- Artmış kaynak kullanımı
- Yüksek mortalite

Tanı (Expert panel)

MAJOR KRİTERLER

- Yüksek pozitif bronkodilatör reversibilite testi ($\Delta FEV_1 \geq \%15$ ve ≥ 400 ml)
- Balgam eozinofilisi
- Astım öyküsü

MİNÖR KRİTERLER

- T IgE yüksek
- Kişisel atopi öyküsü
- Pozitif bronkodilatör test ($\Delta FEV_1 \geq \%12$ ve ≥ 200 ml) en az iki ölçümle teyit edilmiş

2 Major ya da 1 Major ve 2 minör kriter

GOLD ACOS Tanısı

	Astım	KOAH
Başlangıç yaşı	<ul style="list-style-type: none">• < 20 yaş	<ul style="list-style-type: none">• > 40 yaş
Semptom özellikleri	<ul style="list-style-type: none">• Dakikalar, saatler ve günler içinde semptomlarda değişkenlik• Semptomların gece ve sabaha karşı kötüleşmesi• Tetikleyicilerle ortaya çıkan semptomlar	<ul style="list-style-type: none">• Tedaviye rağmen semptomların ortadan kalkmaması• İyi ve kötü günler olabilir ancak her zaman günlük semptom ve egzersiz dispnesi• Kronik öksürük ve balgam çıkarma, tetikleyicilerle ilişkisiz dispne
Solunum fonksiyonları	<ul style="list-style-type: none">• Değişken hava yolu obstrüksiyonu (SFT veya PEF ile)	<ul style="list-style-type: none">• Persistan hava akımı kısıtlaması (post BD $FEV_1/FVC < 0.7$)
Semptomsuz dönemlerde SFT	<ul style="list-style-type: none">• Normal	<ul style="list-style-type: none">• Anormal
Özgeçmiş ve aile hikayesi	<ul style="list-style-type: none">• Önceden doktor tanımlı astım	<ul style="list-style-type: none">• Doktor tanımlı KOAH, kronik bronşit veya amfizem
Hastalık gidişatı	<ul style="list-style-type: none">• Ailede astım, allerji öyküsü• Zamanla semptomlarda kötüleşme yok, mevsimsel veya yıldan yıla değişkenlik• Spontan ya da tedavi ile düzelme, BD'ye hızlı yanıt ya da İKS'ye haftalar içinde yanıt	<ul style="list-style-type: none">• Tütün veya biyomass mazuritesi• Zaman içinde yavaş progresyon• SABA kısmi rahatlama sağlar
Akciğer grafisi	<ul style="list-style-type: none">• Radyoloji normal	<ul style="list-style-type: none">• Şiddetli hava hapsi

≥ 35 years
Smoker (or former smoker) ≥ 10 pk-yr
 FEV_1/FVC post BDT $< 70\%^*$

Current diagnosis of asthma

No

Yes

BDT $\geq 15\%$ and 400 mL, and/or
Blood eosinophilia ≥ 300 cells/ μ L

Yes

ACO

ACO - Tedavi

- IKS ve LABA ve/veya LAMA
- Sigara bırakma
- Komorbiditelerin tedavisi
- Pulmoner rehabilitasyon
- Öz-yönetim



	Asthma	COPD	Overlap Syndrome
Pathology	Chronic airway inflammation, typically eosinophilic and driven by CD4 cells. Neutrophilic inflammation has been observed in the airways of some asthmatics and is associated with increased steroid resistance.	Chronic airway inflammation, typically neutrophilic and driven by CD8 cells. Eosinophilic inflammation has been observed in the airways of some patients with COPD and is associated with greater steroid sensitivity.	Pathologic overlap in the inflammatory profiles of both asthma and COPD, particularly among the elderly.
Pathophysiology	Reversible airway obstruction; progressive deterioration over time is uncommon.	Partially reversible airway obstruction; progressive deterioration overtime is typical.	Functional overlap between asthma and COPD, particularly among the elderly.
Treatment of acute exacerbations			
Systemic corticosteroids & inhaled bronchodilators	Improve symptoms and lung function and decrease the length of hospital stay.	Improve symptoms and lung function and decrease the length of hospital stay.	No data available.
Maintenance treatment of stable disease			
ICSs	The mainstay of treatment in patients with persistent asthma.	Less effective response. ICSs are recommended for patients with more severe COPD ($FEV_1 < 50\%$ of predicted) whose symptoms are not optimally controlled with inhaled bronchodilators. ICS monotherapy is not recommended.	No data available.
Inhaled bronchodilators	Inhaled short-acting β_2 -agonists are the mainstay of treatment for intermittent asthma. Inhaled long-acting β_2 -agonists monotherapy is not recommended.	The mainstay of treatment in patients with COPD; inhaled anticholinergics may be more effective than inhaled β_2 -agonists as monotherapy in COPD.	No data available.

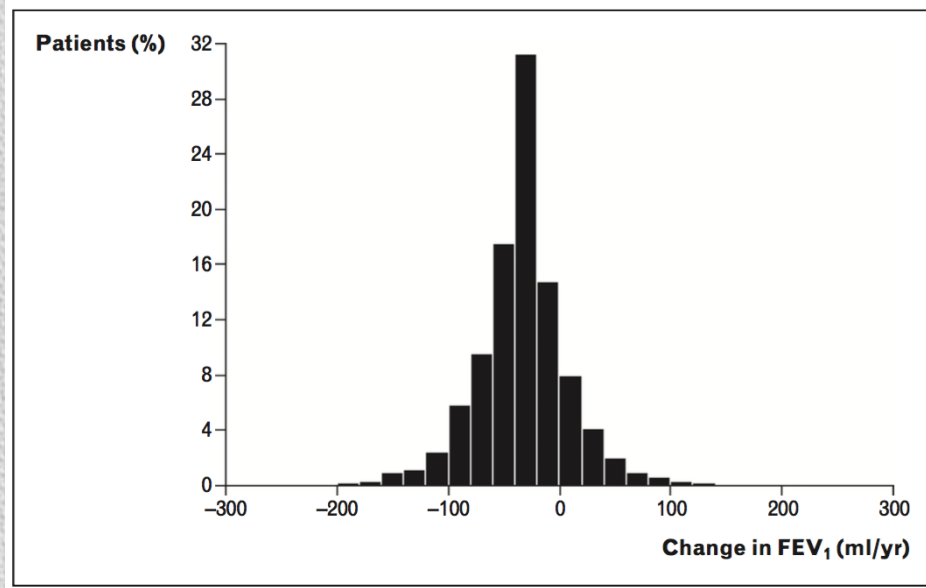


Fenotip

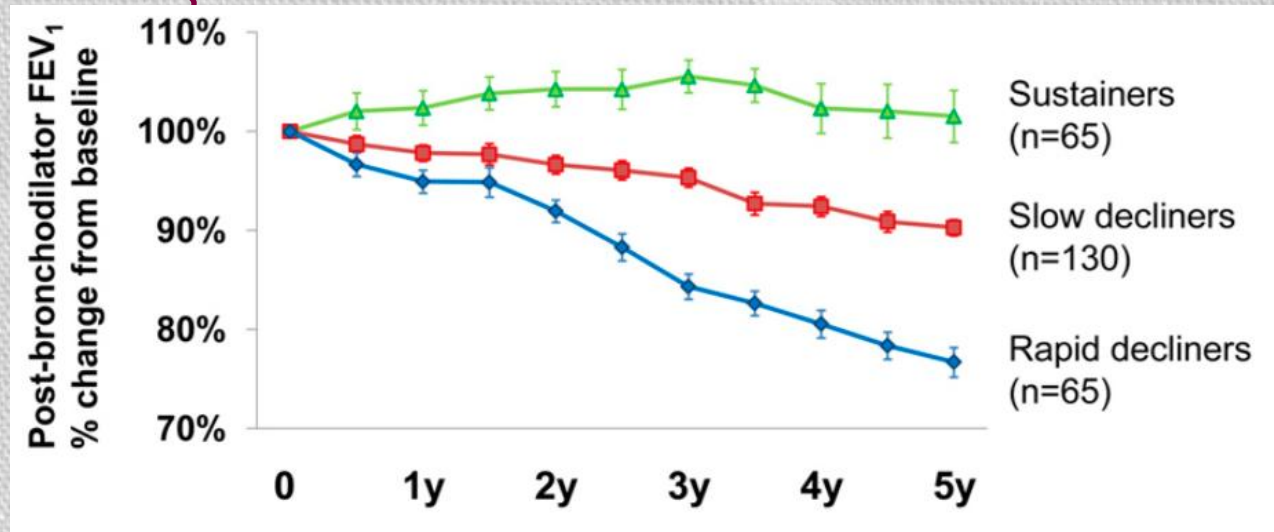
HIZLI FEV₁ KAYBI

KOAH'ta yıllık FEV₁ değişimi

- Ortalama 33 ± 2 ml kayıp
 - Bireyler arasında 59 ml fark
- %38'inde >40 ml kayıp
- %31'inde 21-40 ml kayıp
- %23'ünde <20 ml kayıp veya <20 ml artış
- %8'inde >20 ml artış

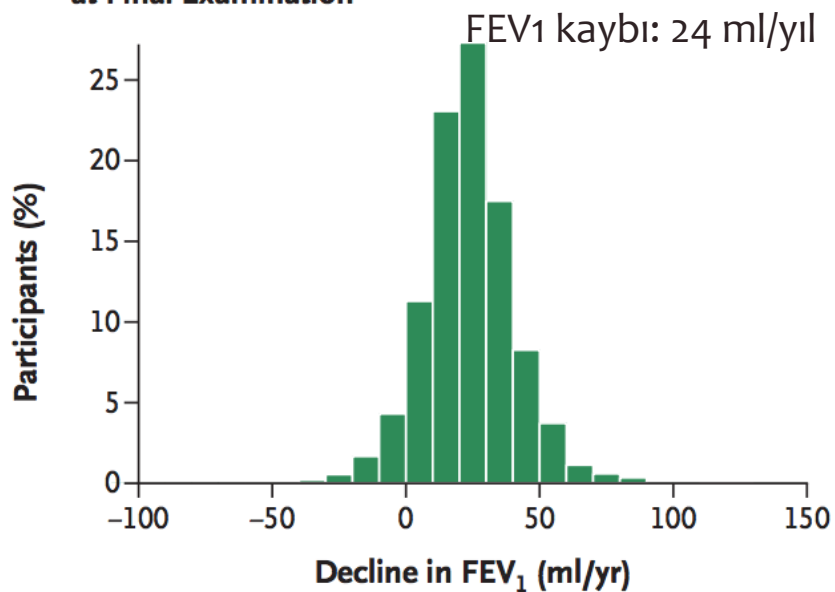


Vestbo J, et al. ECLIPSE . N Engl J Med 2011.

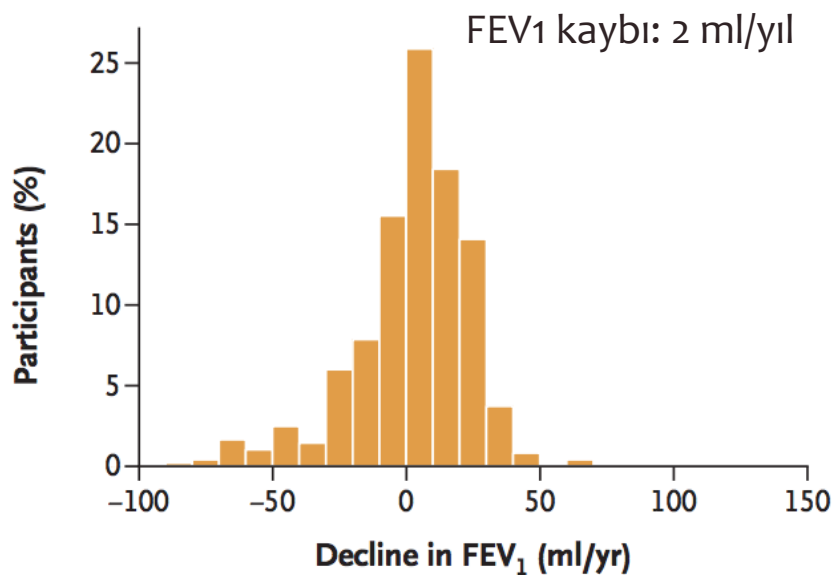


Nishimura M, et al.
Am J Respir Crit Care Med,
2012.

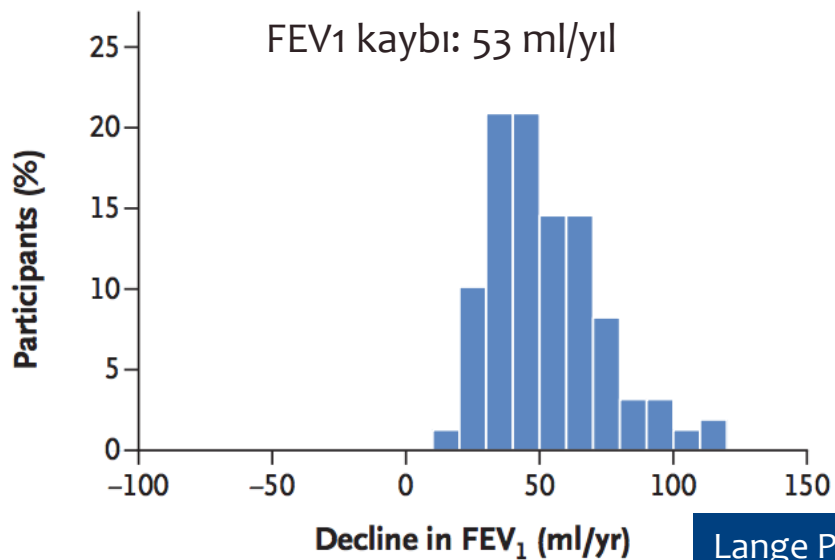
A Trajectory 1: FEV₁ ≥80% at Baseline and No COPD at Final Examination



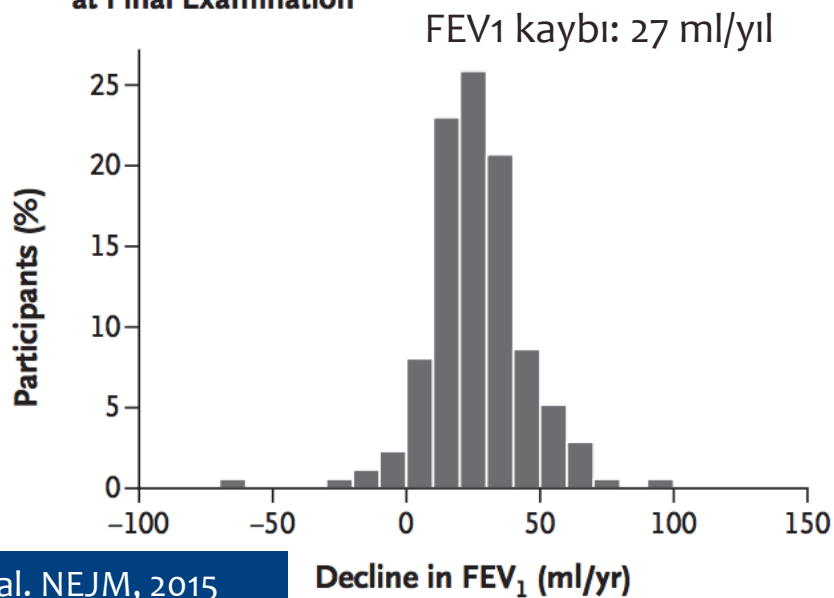
B Trajectory 2: FEV₁ <80% at Baseline and No COPD at Final Examination



C Trajectory 3: FEV₁ ≥80% at Baseline and COPD at Final Examination



D Trajectory 4: FEV₁ <80% at Baseline and COPD at Final Examination



Özellikler

- Bazal FEV₁ düzey daha yüksek
- Halen sigara içiyor ve ağır içici
- Sık alevlenme geçiriyor
- Mukus hipersekresyonu var
- Bronşşırıduyarlılığı var
- Bronkodilatör reversibilitesi pozitif
- Amfizem belirgin
- Biyomarker (CC-16, clara cell protein 16)
- BMI daha düşük
- Daha genç
- Ciddi kardiyovasküler komorbiditesi yok
- Beslenme kötü
- Genel sağlık durumu bozuk

Tedavi - Prognoz

- Yüksek mortalite söz konusu
- İlaçların yıllık FEV₁ kaybı üzerine etkisi net değil
- Agressif tedavi
- Akciğer transplantasyonu

A stylized, monochromatic illustration of a plant with a central stem, several large, pointed leaves, and a cluster of small, round buds or flowers at the top. The illustration is rendered in a dark brown color against a lighter brown background.

Fenotip

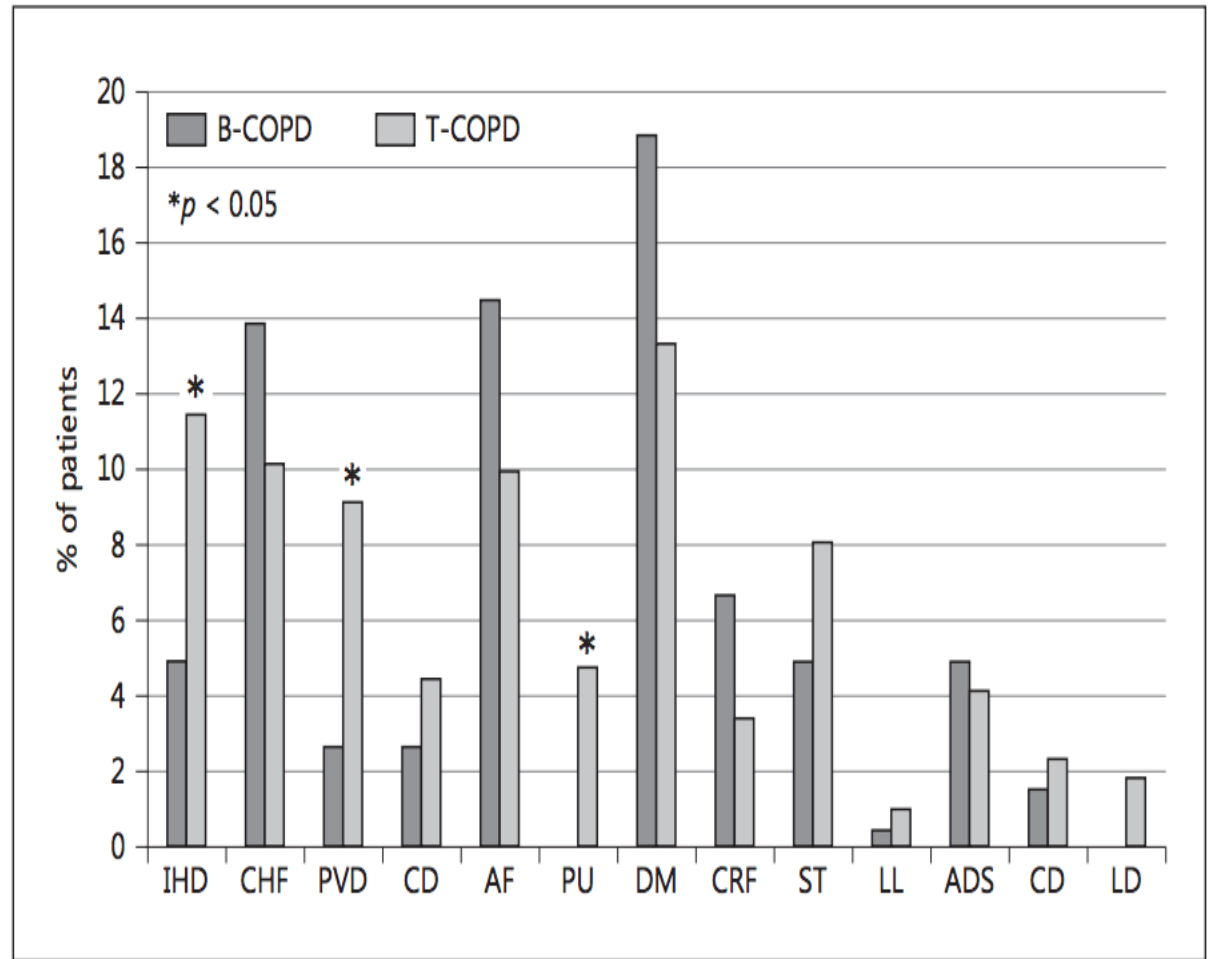
**KOMORBIDITELERLE
SEYREDEN, SISTEMİK**

Özellikler

- Daha yaşlı
- Ilımlı/orta solunumsal hastalık
- Önemli komorbiditeler
- Yüksek BMI
- DM, KKY, KKH
- Aşırı dispne
- Kötü yaşam kalitesi
- Artmış sağlık hizmeti kullanımı
- Yüksek mortalite
- Genel sağlık durumu bozuk
- Yaşam kalitesi düşük

B (biyomass) ve T (tütün) ilişkili KOAH'ta komorbiditeler

Fig. 1. Prevalence of comorbidities in the biomass and tobacco groups. IHD, ischemic heart disease; CHF, chronic heart failure; PVD, peripheral vascular disease; CD, cerebrovascular disease; AF, atrial fibrillation; PU, peptic ulcer disease; DM, diabetes mellitus; CRF, chronic renal failure; ST, solid tumor; LL, leukemia or lymphoma; ADS, anxious depressive syndrome; CD, collagen disease; LD, liver disease.



Prognoz - Tedavi

- Ağır solunumsal hastalığı olanlar dışında genellikle diğer komorbiditeler yaşam kalitesini ve seyri belirler
- İlgili branşlarla koordinasyon kurularak (Şef) komorbiditelerin yönetimi

A stylized, monochromatic illustration of a plant with a central stem, several large, pointed leaves, and a cluster of small, round buds or flowers at the top. The illustration is rendered in a dark brown color against a lighter brown background.

Fenotip

KOAH BRONŞEKTAZI OVERLAP

KOAH'lılarda Bronşektazi prevalansı %4-72

Martinez-Garcia MA ve Miravittles. Intern J COPD, 2017.

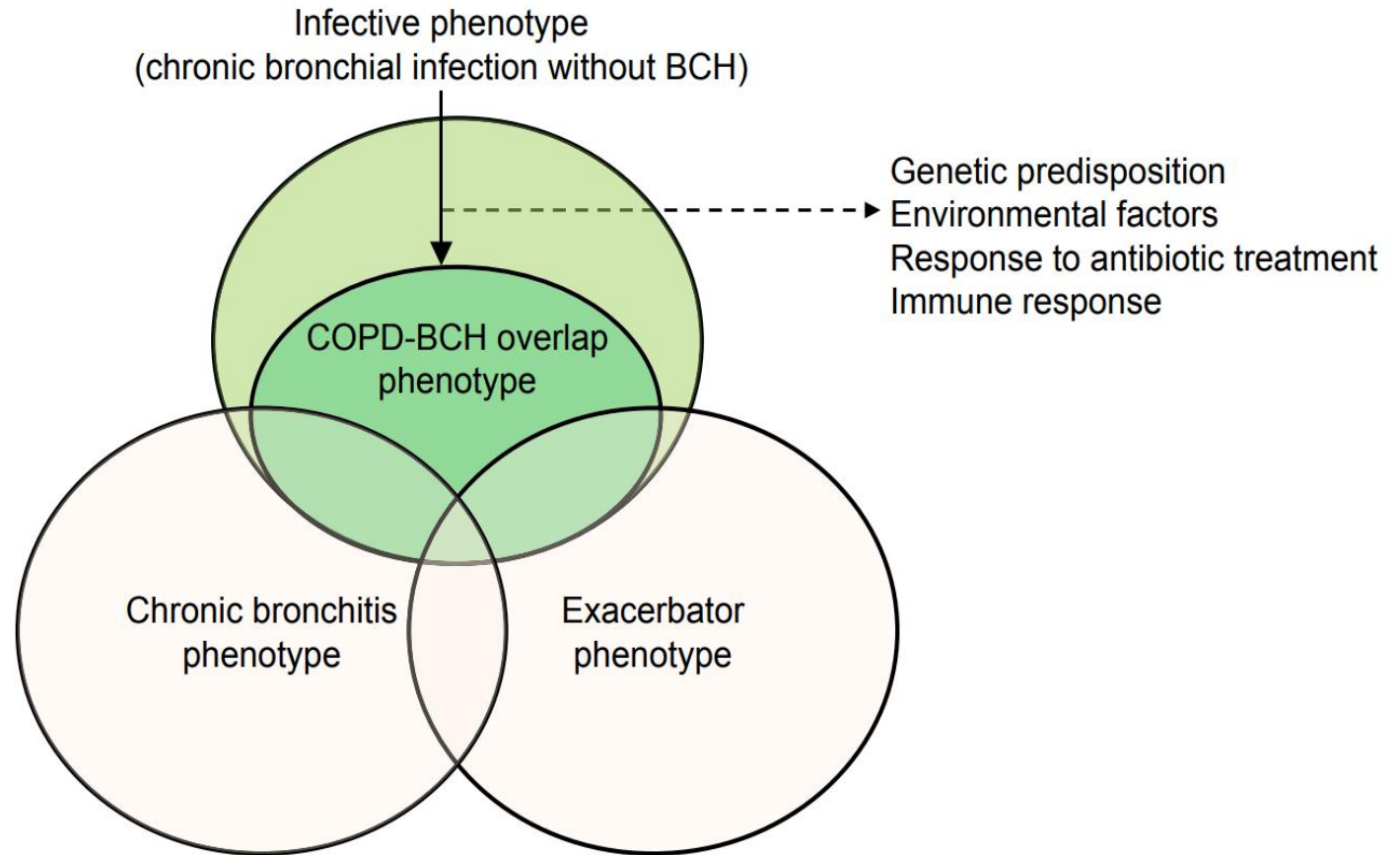


Figure 3 Relationship between COPD-bronchiectasis overlap phenotype and infective and chronic bronchitis and exacerbator phenotypes.
Abbreviation: BCH, bronchiectasis.

KOAH - Bronşektazi Birlikteliği

- Daha yaşılı
- Erkek
- Ağır sigara içici
- Günlük balgam miktarı fazla
- Alevlenme sayısı fazla
- Havayolu obstruksiyonu daha ağır
- Serum CRP daha yüksek
- Serum albumin daha düşük
- Olası patojen mikroorganizma kolonizasyon prevalansı yüksek
- *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu artmış
- Tüm nedenlerle mortalite iki kat fazla

KOAH ve Bronşektazi İlişkisi

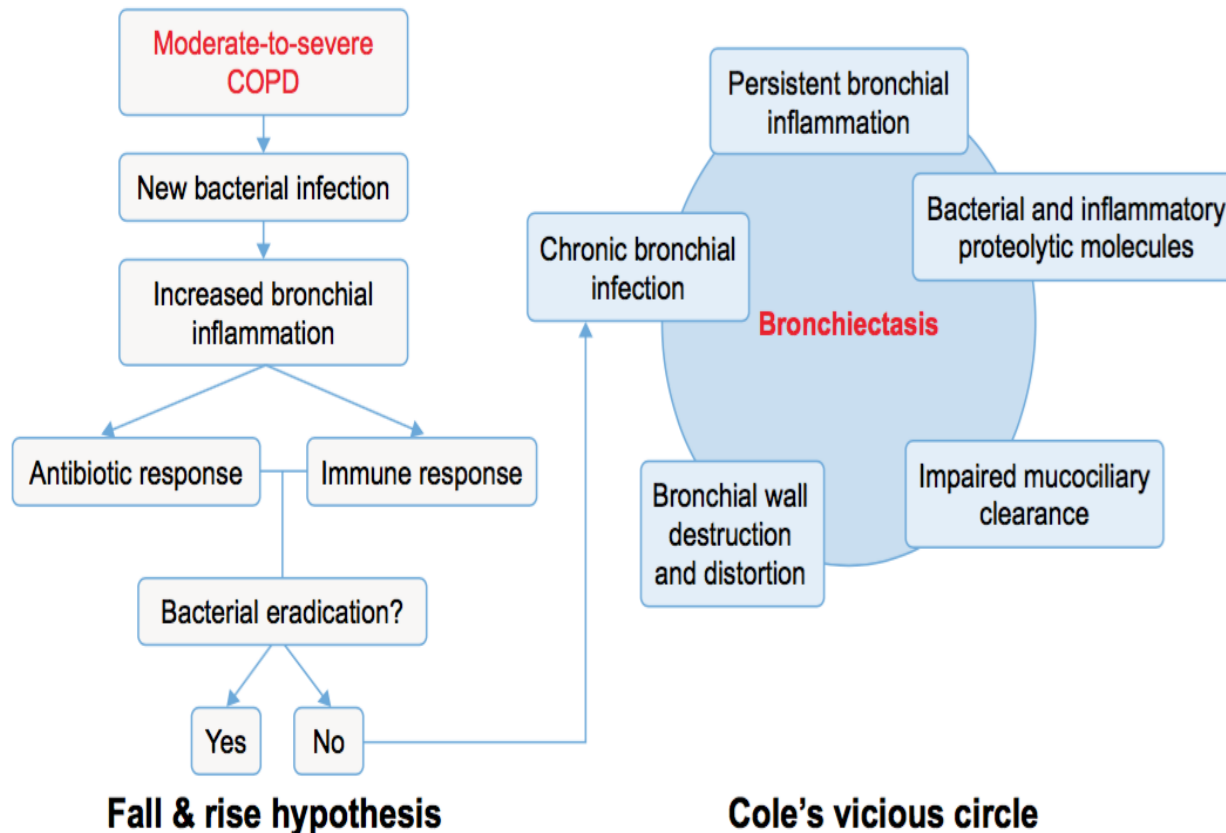


Figure 2 Pathophysiological hypothesis of the development of bronchiectasis in patients with COPD.

Notes: Reproduced from Martinez-Garcia MA, Maiz L, De la Rosa D. The overlap with bronchiectasis. In: Anzueto A, Heijdra Y, Hurst JR, editors. *Controversies in COPD*. European Respiratory Society; 2015:105.⁴³ With permission from European Respiratory Society. © 2015, European Respiratory Society.

Tedavi Yaklaşımı

- IKS öncelikli tercih değil; gerekli ise en düşük doz kullan
- Makrolidlerle profilaksi
- İnhalasyon antibiyotikler
- Roflumilast
- Fizyoterapi

Fenotipe göre tedavi

Miravittles M, et al. Eur Respir J 2013.
E. Fragoso et al. Rev Port Pneumol. 2016.
Rubio MC, et al. Intern J COPD, 2017.

Fenotip	Önerilen Tedaviler
Amfizem-Hiperinflasyon	LAMA; LAMA+LABA; LAMA+LABA+Teofilin; Pulmoner Rehabilitasyon; Volüm azaltıcı cerrahi; Bronşiyal valfler; İntrabronşiyal coiller; Buhar ile thermal injury
Sık Alevlenme Geçirenler	LAMA; LAMA+LABA; IKS+LABA; LAMA+LABA+IKS ve bunlara ilaveten Teofilin; Oral asetilsistein; Uzun süreli makrolid; Roflumilast
Hızlı FEV ₁ Kaybı Olanlar	Sigara bırakma, çevre kontrolü, yakın takip, yoğun tedavi, transplantasyon
Astım-KOAH Birlikteliği	IKS/LABA; IKS/ LABA+LAMA; ilave teofilin
Sistemik Komorbidite ile Seyredenler	LAMA; LABA; LABA+LAMA; IKS/LABA; IKS/LABA+LAMA ve Komorbidite tedavileri
KOAH-Bronşektazi Birlikteliği	LABA; LABA; LABA+LAMA; IKS öncelikli tercih değil, gerekli ise en düşük dozda; Makrolidlerle profilaksi; İn hale antibiyotikler; Roflumilast; Fizyoterapi

Sözün Özü...

- Kronik havayolu hastalığının farklı klinik görünüşleri var
- Bu görünüşler genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişiyor
- Fenotiplerin gündeme gelişi asıl olarak farklı tedavi yaklaşımları ve farklı prognoz beklentisi
- Fenotipler ve bunların tanımına esas alınan kriterler üzerinde henüz uzlaşma yok
- Hasta yönetiminde fenotiplerin rolü ve tedavi önerileri için yeterli kanıt henüz yok

TEŞEKKÜRLER...

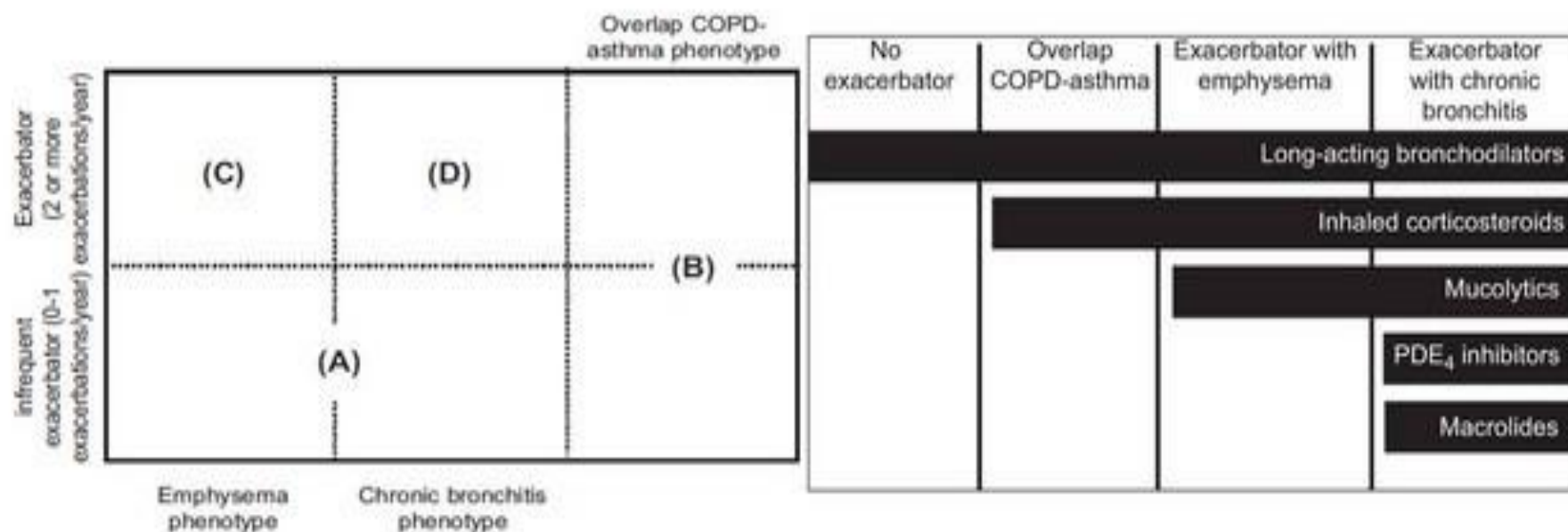


	Bronchodilators	ICS	Mucolytics	PDE4 inhibitors	Macrolides
No Exacerbator	✓				
ACOS	✓	✓			
Exacerbator with emphysema	✓	✓	✓		
Exacerbator with chronic bronchitis	✓	✓	✓	✓	✓

ACOS = Asthma-COPD overlap Syndrome; ICS = Inhaled Corticosteroids; PDE4 = Phosphodiesterase 4.

Phenotype	Therapeutic approach
Non-exacerbator or less symptomatic	SABA or SAMA LABA or LAMA
Non-exacerbator, symptomatic with emphysema	LABA + LAMA LABA + LAMA + methylxanthines
Exacerbator with emphysema	LAMA + LABA ^a LAMA + LABA + ICS LAMA + LABA + ICS + methylxanthines
Exacerbator with chronic bronchitis	LABA + ICS LAMA + LABA + ICS and/or PDE4i LAMA + PDE4i + cysteines
Mixed Asthma-COPD (ACOS)	LABA + ICS LABA + ICS + LAMA LABA + ICS + LAMA + methylxanthines
COPD-bronchiectasis	LABA + ICS LABA + cysteines + long term macrolide

A New Approach to Grading and Treating COPD Based on Clinical Phenotypes: The Spanish COPD Guidelines



Miravittles M et al. *Eur Respir J* 2013; 41: 1252-1256

Miravittles M et al. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.

Miravittles M et al. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 11-21

KOAH'da IKS'ye iyi yanıt belirteçleri

- Artmış reversibilite
- Balgamda eozinofili
- Periferik eozinofili
- Astım ve/veya atopi öyküsü
- Ekshale NO konsentrasyonunda artış
- Sık alevlenme geçirme
- Belirgin wheezing varlığı

- FSC (Fluticasone/salmeterol) KOAH'lı hastalarda anlamlı bronkodilasyon sağladı. Fev1 artışı:
 - Reversibl hastalarda 319 ml
 - İrreversibl hastalarda 195 ml

Mahler DA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1084–91.

Fenotip Tanımlamaları

- KOAH,
- KOAH+ASTIM
- ASTIM, minimal eozinofili
- Düşük IGE ile ASTIM
- Bronşiyal kalınlaşma ile veya değil hafif amfizem
- Bronşiyal kalınlaşma ile amfizem
- Bronşiyal kalınlaşma olmaksızın amfizem
- Havayolu hastalığı
- Parankimal hastalık
- Ağır solunumsal KOAH,
- Orta solunumsal KOAH,
- Sistemik KOAH

Wardlaw, 2005.

Kitagushi, 2006.

Pistolesi, 2008.

Garcia-Aymerich, 2011.

Tanımlanan Fenotipler

- ACO
- Alevlenen
- Amfizem-hiperinflasyon

Miravitlles M, ve ark, 2012

- Hızlı düşenler
- Kronik bronşit
- Sistemik (obdezite, DM, kardiyovasküler hast, sistemik inflamasyon)
- Alfa-1 antitripsin eksikliği

KOAH'da Fenotipler

- KOAH olgularında klinik görünümler farklılaşmaktadır
- Bu fenotipik farklılaşmanın altında olasılıkla genetik bazı belirleyiciler rol oynar
- Fenotipler hastaları prognozlarına göre subgruplara ayırmamıza ve en iyi tedaviyi belirlememize izin verir
 - Sık alevlenenlerde: uzun etkili bronkodilatörler, IKS, roflumilast, uzun süreli antiinflamatuvar/antibiyotik tedavileri
 - ACO: IKS
 - Amfizem-hiperinflasyon: kombine uzun etkili bronkodilatörler, cerrahi, pulmoner rehabilitasyon
- Klinik seyirle (semptomlar, alevlenmeler, tedaviye cevap, hastalığın ilerleme hızı veya ölüm) ilişkili, KOAH'lı bireyler arasındaki farklılıkları tanımlayan hastalık bileşeni veya kombinasyonları

Han MK ve ark, 2010.

Table 3 Multivariate logistic regression for predictors of asthma among subjects with COPD:

Variable	OR [CI]	p-value
African-American race	2.05 [1.31, 3.21]	0.002
Female gender	0.94 [0.63, 1.40]	0.76
Older age (per decade)	0.76 [0.60, 0.97]	0.03
Pack years of smoking (per 10 pack years)	0.86 [0.78, 0.95]	0.002

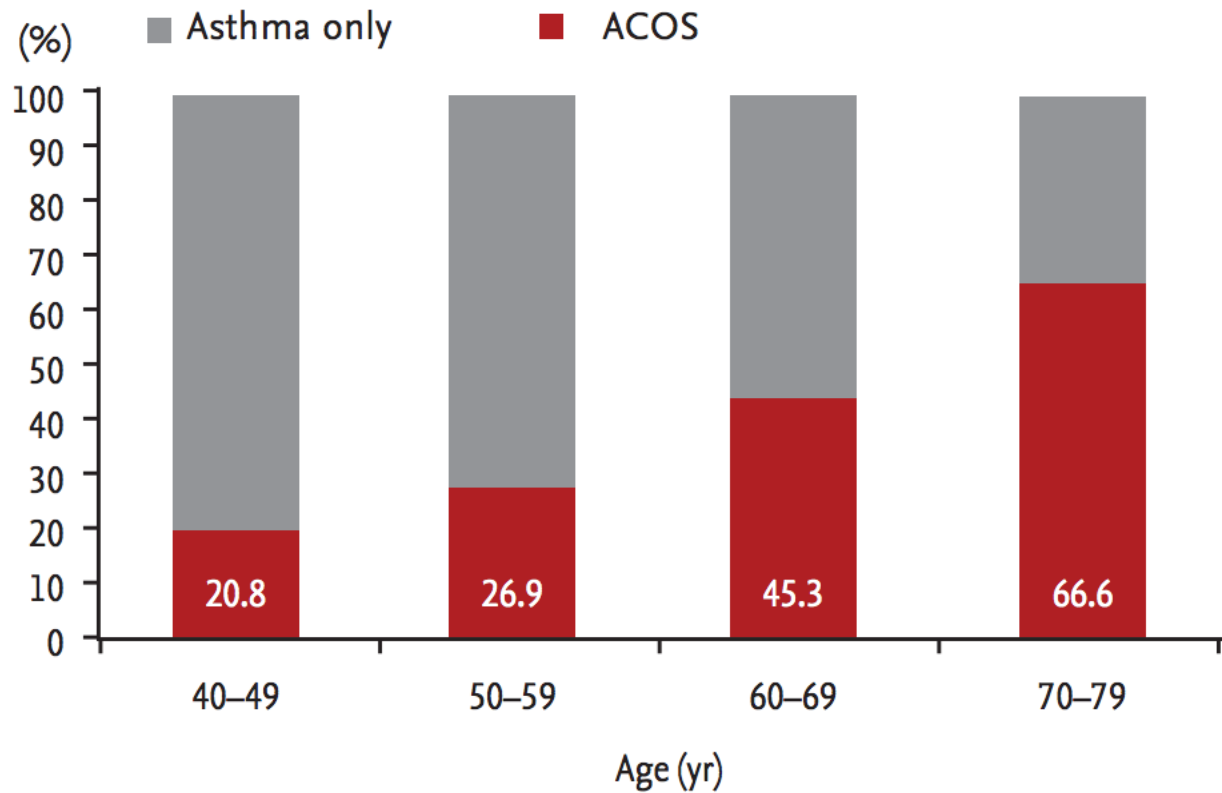


Figure 4. Percentage of patients diagnosed with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome (ACOS) in different age groups. The percentage of ACOS increases with age. Adapted from Lee et al. [9] according to the Creative Commons License of Yonsei Med J.

KOAH'lılarda astım varlığı & ağır klinik seyir ilişkisi

Outcome	Additional Covariates	β (SE)/OR(CI)	p-value
BODE Index	age, gender, pack-years and race	0.29 (0.21)	0.17
SGRQ	age, gender, pack-years and race	5.2 (2.0)	0.009
6MWT, ft	age, gender, pack-years and race	31.6 (40.5)	0.43
Bronchodilator Response	age, gender, pack-years, and race	1.40[0.92, 2.13]	0.12
Severe exacerbations	age, gender, pack-years and race	1.93 [1.24, 3.02]	0.004
Frequent exacerbations	age, gender, pack-years and race	3.55 [2.19, 5.75]	< 0.0001
Number of exacerbations	age, gender, pack-years and race	0.68 (0.12)	< 0.0001
Percent Emphysema, -950HU	BMI, age, gender, pack-years, race and CT scanner*	-0.45 (1.23)	0.71
Percent gas-trapping, -856HU	BMI, age, gender, pack-years, race and CT scanner	4.31 (1.88)	0.02
Airway wall thickness Pi10	BMI, age, gender, pack-years, race and CT scanner	0.016 (0.013)	0.21

Abbreviations and definitions: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; BODE index = body mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index; SGRQ = St George's Respiratory Questionnaire; 6MWT = 6 minute walk test; Severe Exacerbations = presence of COPD exacerbation resulting in presentation to emergency room or hospital admission in year prior to presentation; Frequent exacerbations = two or more COPD exacerbations in the year prior to enrollment; Number of exacerbations = number of COPD exacerbations in the year prior to enrollment; Pi10 = square root wall area of a hypothetical airway of 10 mm internal perimeter. *Siemens 64 Sensation scanners gave aberrant lung density measurements and therefore this scanner type was adjusted as a covariate.

PMC full text: [Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 283–289.](#)
Published online Apr 12, 2012. doi: [10.2147/COPD.S30651](#)
[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

Table 1

Clinical characteristics and laboratory data in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without asthma

	COPD without asthma (n = 46)	COPD with asthma (n = 17)
Age (years)	71 ± 1	73 ± 1
Gender (female/male)	6/40	0/17
Body mass index (kg/m ²)	20.6 ± 0.5	21.3 ± 0.8
History of smoking (pack years)	60.8 ± 4.1	55.5 ± 5.4
History of sinusitis (n [%])	9 (19.7%)	5 (29.4%)
History of allergic rhinitis	4 (8.7%)	5 (29.4%)*
History of noxious particles or gases other than tobacco (n [%])	18 (39.1%)	7 (41.2%)
α1-antitrypsin (mg/dL)	150.0 ± 8.6	136.4 ± 4.7
Serum total immunoglobulin E (IU/mL) [‡]	249.0 ± 99.4	693.1 ± 309.4
Peripheral eosinophil count (/mm ³)	207.9 ± 31.7	407.5 ± 81.8*

Notes: Values are the number (%) or the mean ± standard error of the mean;

**P* < 0.05 versus chronic obstructive pulmonary disease without asthma;

[‡]normal range is <400 IU/mL.

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

PMC full text: [Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 283–289.](#)

Published online Apr 12, 2012. doi: [10.2147/COPD.S30651](#)

[Copyright/License](#) ►

[Request permission to reuse](#)

Table 2

Pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without asthma

	COPD without asthma (n = 46)	COPD with asthma (n = 17)
VC (% pred)	92.3 ± 3.1	96.6 ± 3.6
FEV ₁ (% pred)	47.5 ± 2.8	51.3 ± 3.5
FEV ₁ /FVC (%)	46.1 ± 1.7	50.9 ± 2.9
TLC (% pred)	132.0 ± 3.3	120.6 ± 4.9
RV (% pred)	228.5 ± 9.9	192.8 ± 13.9
RV/TLC (%)	57.0 ± 1.5	51.7 ± 1.9
DLCO (% pred)	56.2 ± 3.5	72.2 ± 5.4*
PaO ₂ (Torr)	67.7 ± 1.8	75.9 ± 2.7
PaCO ₂ (Torr)	42.0 ± 0.8	40.4 ± 1.0

Notes: Values are the number (%) or the mean ± standard error of the mean;

* $P < 0.05$ versus chronic obstructive pulmonary disease without asthma.

PMC full text: [Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 283–289.](#)

Published online Apr 12, 2012. doi: [10.2147/COPD.S30651](#)

[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

Table 3

Responses to β_2 -agonist and inhaled corticosteroid, and cell analysis in induced sputum

	COPD without asthma (n = 46)	COPD with asthma (n = 17)
Response to β_2 -agonist		
Δ FEV ₁ (mL)	123.7 ± 17.6	186.5 ± 29.8
% change in FEV ₁ (%)	11.4 ± 2.0	17.2 ± 3.8
Response to treatment with inhaled corticosteroid		
Δ FEV ₁ (mL)	120.2 ± 21.5	372.4 ± 58.0 ^{**}
% change in FEV ₁ (%)	12.8 ± 2.2	32.4 ± 6.2 ^{**}
Sputum cell differentiation		
Total cell ($\times 10^5$ /g)	87.5 ± 24.8	109.3 ± 25.4
Macrophage (%)	11.6 ± 1.8	9.9 ± 2.2
Lymphocyte (%)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.7
Neutrophil (%)	82.6 ± 2.1	74.0 ± 4.4
Eosinophil (%)	2.0 ± 0.5	12.3 ± 3.3 ^{**}

Notes: Values are the number (%) or the mean ± standard error of the mean;

^{**} $P < 0.01$ versus chronic obstructive pulmonary disease without asthma.

Balgam Eozinofilisi

PMC full text: [Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 283–289.](#)
Published online Apr 12, 2012. doi: [10.2147/COPD.S30651](#)
[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

Table 3

Responses to β_2 -agonist and inhaled corticosteroid, and cell analysis in induced sputum

	COPD without asthma (n = 46)	COPD with asthma (n = 17)
Response to β_2 -agonist		
Δ FEV ₁ (mL)	123.7 ± 17.6	186.5 ± 29.8
% change in FEV ₁ (%)	11.4 ± 2.0	17.2 ± 3.8
Response to treatment with inhaled corticosteroid		
Δ FEV ₁ (mL)	120.2 ± 21.5	372.4 ± 58.0 ^{**}
% change in FEV ₁ (%)	12.8 ± 2.2	32.4 ± 6.2 ^{**}
Sputum cell differentiation		
Total cell ($\times 10^5$ /g)	87.5 ± 24.8	109.3 ± 25.4
Macrophage (%)	11.6 ± 1.8	9.9 ± 2.2
Lymphocyte (%)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.7
Neutrophil (%)	82.6 ± 2.1	74.0 ± 4.4
Eosinophil (%)	2.0 ± 0.5	12.3 ± 3.3 ^{**}

Notes: Values are the number (%) or the mean ± standard error of the mean;

^{**} $P < 0.01$ versus chronic obstructive pulmonary disease without asthma.

Biyomarker

- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
 - Balgam NGAL düzeyi, ACOS grubunda, KOAH grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p=0,00016$)
 - Artmış nötrofilik havayolu enflamasyonu yansıtır
 - Surfactant protein a (SP-A), soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE), myeloperoxidase (MPO) anlamsız

Iwamoto H, et al. Eur Respir J 2014.

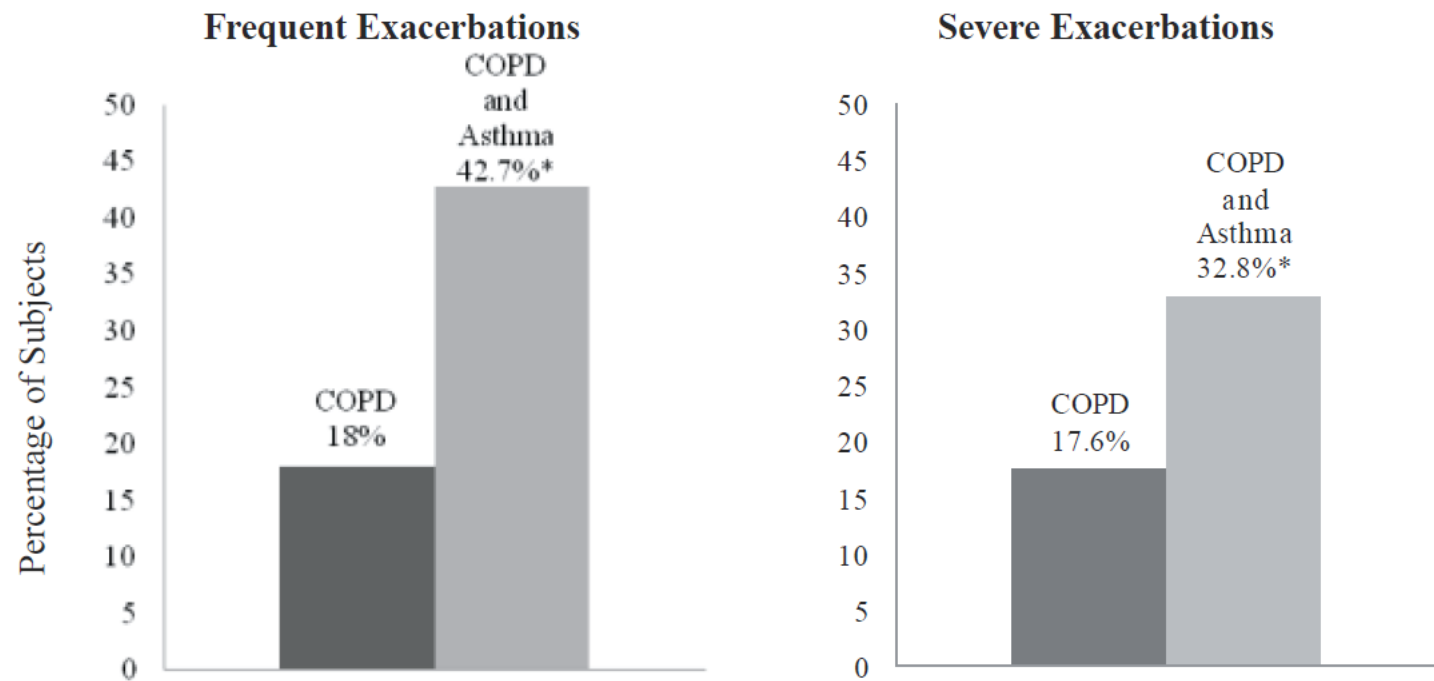


Figure 1 Exacerbations: Percentage of frequent and severe exacerbations among subjects with COPD compared to subjects with COPD and asthma. * $p < 0.0001$ for the difference between COPD and COPD with asthma.

GOLD ACOS Tanısı

	Astım	KOAH
Başlangıç yaşı	<ul style="list-style-type: none">• < 20 yaş	<ul style="list-style-type: none">• > 40 yaş
Semptom özellikleri	<ul style="list-style-type: none">• Dakikalar, saatler ve günler içinde semptomlarda değişkenlik• Semptomların gece ve sabaha karşı kötüleşmesi• Tetikleyicilerle ortaya çıkan semptomlar	<ul style="list-style-type: none">• Tedaviye rağmen semptomların ortadan kalkmaması• İyi ve kötü günler olabilir ancak her zaman günlük semptom ve egzersiz dispnesi• Kronik öksürük ve balgam çıkarma, tetikleyicilerle ilişkisiz dispne
Solunum fonksiyonları	<ul style="list-style-type: none">• Değişken hava yolu obstrüksiyonu (SFT veya PEF ile)	<ul style="list-style-type: none">• Persistan hava akımı kısıtlaması (post BD $FEV_1/FVC < 0.7$)
Semptomsuz dönemlerde SFT	<ul style="list-style-type: none">• Normal	<ul style="list-style-type: none">• Anormal
Özgeçmiş ve aile hikayesi	<ul style="list-style-type: none">• Önceden doktor tanımlı astım	<ul style="list-style-type: none">• Doktor tanımlı KOAH, kronik bronşit veya amfizem
Hastalık gidişatı	<ul style="list-style-type: none">• Ailede astım, allerji öyküsü• Zamanla semptomlarda kötüleşme yok, mevsimsel veya yıldan yıla değişkenlik• Spontan ya da tedavi ile düzelme, BD'ye hızlı yanıt ya da İKS'ye haftalar içinde yanıt	<ul style="list-style-type: none">• Tütün veya biyomass mazuritesi• Zaman içinde yavaş progresyon• SABA kısmi rahatlama sağlar
Akciğer grafisi	<ul style="list-style-type: none">• Radyoloji normal	<ul style="list-style-type: none">• Şiddetli hava hapsi

İleri İncelemeler

	Asthma	COPD
Lung function tests		
DLCO	Normal (or slightly elevated).	Often reduced.
Arterial blood gases	Normal between exacerbations	May be chronically abnormal between exacerbations in more severe forms of COPD
Airway hyperresponsiveness (AHR)	Not useful on its own in distinguishing asthma from COPD, but high levels of AHR favor asthma	
Imaging		
High resolution CT Scan	Usually normal but air trapping and increased bronchial wall thickness may be observed.	Low attenuation areas denoting either air trapping or emphysematous change can be quantitated; bronchial wall thickening and features of pulmonary hypertension may be seen.
Inflammatory biomarkers		
Test for atopy (specific IgE and/or skin prick tests)	Modestly increases probability of asthma; not essential for diagnosis	Conforms to background prevalence; does not rule out COPD
FENO	A high level (>50 ppb) in non-smokers supports a diagnosis of eosinophilic airway inflammation	Usually normal. Low in current smokers.
Blood eosinophilia	Supports asthma diagnosis	May be present during exacerbations
Sputum inflammatory cell analysis	Role in differential diagnosis is not established in large populations	

Astmatiform Bronşitten ACOS'a



TANI VE AYIRICI TANI

KOAH tanısında spirometri altın standarttır. Öyküsünde risk faktörleri taşıyan (beraberinde KOAH ile ilgili şikayeti olsun veya olmasın) ve solunum fonksiyon testlerinde irreversibil hava yolu darlığı saptanan olgularda tanı kolaylıkla konabilir. KOAH solunum fonksiyonlarındaki obstrüktif patolojinin irreversibil olması yanında eozinofili ve atopi olmayışı, ileri yaş ve sigara anamnezi varlığı ile astmadan kolayca ayırt edilebilmektedir. Yine KOAH'ta özellikle erken amfizemin tanısı için yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) yapılabilir. YRBT, bronşektazi ayırımında da yararlıdır. Erken yaşlarda (45 yaş altında) ve sigara içmeyen kişilerde KOAH saptandığında alfa-1 antitripsin düzeyi çalışılmalıdır. KOAH'lı hastaların yaklaşık %15-20 kadar bir kısmında hava yolu obstrüksiyonu reversibil olabilmektedir. Bu tür olgular için **astmatiform bronşit** terimi kullanılmaktadır.

Neden ACOS?

Astım,
KOAH,
kronik bronşit,
amfizem,
tek havayolu
hastalığının
farklı
yansımalarıdır.

The Dutch Hypothesis*

N. G. M. Orie, MD

(CHEST 2000; 117:299S)

Mr. Chairman, ladies, and gentlemen. First of all, my thanks to Professor Petty and the organizing committee for the kind invitation to participate in the Aspen Conference, and also Tom, for your warm welcome and the support I got in those disturbing days when my wife became ill. I am very glad to be able to give a short survey of the Dutch hypothesis (dubbed by Fletcher); there are too many descriptions that are incomplete and often confusing.

THE DUTCH HYPOTHESIS

William Wordsworth said, "The child is father of the man," and this is, in essence, what the Dutch hypothesis is about. The asthmatic child becomes the father of the COPD man.

Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), and the Overlap Syndrome

Mohammad Obadah Nakawah, MD, Clare Hawkins, MD, and Farouk Barbandi, MD

At present there is no randomized clinical trial data to help guide therapeutic interventions in asthma-COPD overlap syndrome. In fact, patients with overlapping asthma and COPD are frequently excluded from treatment trials for either condition, which limits the generalizability of these trials in this neglected patient population. However, practical treatment principles are similar to those for asthma or COPD and involve a comprehensive therapy directed toward airway inflammation, AO, and AHR.

Fiziksel Zayıflık

- İleri yaş
- Asıl belirleyici olan fiziksel ve cognitif rezervin düşüklüğüdür
- Geriatrik bir sorundur daha çok
- Halsizlik
- Yavaşlık (4 metre mesafe için hız<0,8 m/saniye)
- Hareket azlığı
- Yorgunluk hissi
- İstem dışı zayıflama
- Evde bakım ve pulmoner rehabilitasyon

Emosyonel zayıflık

- Anksiyete
- Depresyon
- Nefessizlik hissi
- Artmış morbidite ve mortalite
- Hospitalizasyonun uzaması
- Tekrar hastane başvuruları
- Kötü yaşam kalitesi
- Kötü hastalık özyönetimi
- Kişilik tipi
- Duygusal zeka
- Başa çıkma tarzı
- Psikososyal destek
- Stres faktörleri
- KOAH'ın ağırlığı ve görünümü
- Diğer komorbiditeler
- Tutarlılık
- Esneklik
- Hastalığın kabulü
- Sosyal destek varlığı
- Depresyon ve anksiyete testleri
- Hasta eğitimi
- Psikososyal destek
- Davranışçı tedaviler
- Öz-yönetim teknikleri
- Medikal depresyon ve anksiyete tedavileri
- Pulmoner rehabilitasyon

Amfizem-Hiperinflasyon Fenotipi

- Dispne, egzersiz intoleransı, hiperinflasyon, düşük BMI, YRBT'de amfizem, düşük DLCO/VA adj., genetik komponent belirgin
- Amfizem ve hiperinflasyon, bağımsız yüksek morbidite ve mortalite prediktörleri (IC/TLC <0,25)
- Fonksiyonel kapasitede ciddi sınırlanma ve dispne asıl semptom, sık alevlenme grubu değil
- FEV₁ bu hastalar için iyi bir kriter değil. BT'de amfizemin yaygınlığı ile FEV₁ arasında korelasyon kötü
- DLCO ile BT'deki amfizemin yaygınlığı arasındaki ilişki iyi
- BMI ile amfizemin derecesi de oldukça iyi korelere

Bronkodilatörlü Reversibilite Testi-1

- Hafif KOAH'lılarda bronkodilatatör sonrası FEV₁'de küçük değişiklikler KOAH tanısını zorlayabilir
- Bronkodilatör sonrası FEV₁'deki mutlak değişiklik, test gününe, test için kullanılan ilaçların sayısına ve dozuna bağlı olarak değişir
- Bronkodilatör sonrası FEV₁'deki mutlak artış, orta dereceli KOAH'lılarda ve sağlıklı sigara içenlerde benzerdir
- FEV₁ sonrası bronkodilatatörde mutlak artış, bazal FEV₁ azaldığında azalır ve bu nedenle reversibl olarak sınıflandırılma şansı da azalır

Bronkodilatörlü Reversibilite Testi-2

- Bir KOAH'lı nüfustaki ortalama reversibl hasta sayısı zamanla istikrarsız olup, bireyler tekrar testlerle reversibilite durumlarını değiştirirler
- Reversibilite, farklı klinik seyir veya tedaviye yanıt veren hastaları tanımlamaz ve daha hızlı hastalık ilerlemesi olan hastaların tahmininde başlangıçtaki FEV1'e katkıda bulunmaz.
- Klinik ve spirometrik KOAH bulgusu olan hastalarda, reversibilite testi, tedaviye çok az katkıda bulunur. Bununla birlikte, atipik klinik özelliklere sahip hastalarda, reversibilite testi hala gereklidir

Hiperinflasyon

- **Statik hiperinflasyon**, elastik recoil kaybına bağlı, FEV1 düştükçe daha sık ve yoğun
- **Dinamik hiperinflasyon**: ekspiryum bitmeden inspiryumun başlamasına bağlı oluşur. Havayolu obstruksiyonu, kolinerjik tonüs artışı, inflamasyon ve mukus tıkaçlara sekonder
- Bu hastalarda inspirasyon pulmoner boşalma tamamlanmadan başlar ve inspiryum kasları ilkin halen ekspiryumda kalan akciğerlerin elastik retraksiyon basıncını (otoPEEP, intrensek PEEP) yenmek zorunda

LVR (Lung volume reduction)

- Maksimal tıbbi tedaviye rağmen ciddi semptom varlığı
- Üst loplarda dominant amfizem
- Hava hapsi
- FEV₁ < %45, DLCO < %20
- Sigarayı bırakma
- Operabilite
- Cerrahi öncesi ve sonrası pulmoner rehabilitasyon

LVR

- Ölü boşlukta azalma
- Elastic recoil artışı
- Solunum kas etkinliğinde artma
- Hiperinflasyonda azalma

- Egzersiz kapasitesinde düzelme
- Semptomlarda iyileşme
- Ventilasyon/perfüzyon dengesinde düzelme
- Kardiyopulmoner dinamiklerde iyileşme

Ne zaman ACO düşünelim?

- KOAH ve aşağıdakilerden biri
 - Yeni veya daha önceden astım tanısı
 - Astımın klinik bulguları
 - Epizodik semptomlar
 - Alerjik tetikleyiciler veya komorbid alerjik hastalıklar
 - Yüksek IgE, spesifik IgE duyarlılığı
 - Değişken havayolu obstrüksiyonu
 - Anlamlı akut bronkodilatör yanıt
 - Diurnal PEFr değişkenliği >%10
 - Havayolu aşırı duyarlılığı
 - Eozinofilik havayolu inflamasyonu ile ilişkili kanıtlar
 - Yüksek eNO, kan veya balgam eozinofilisi
- Geç başlangıçlı ve parsiyel reversibl obstrüksiyonlu astım
- Halen sigara kullanan veya geçmişte ağır sigara içmiş astım

Tanı (Expert panel)

MAJOR KRİTERLER

- Yüksek pozitif bronkodilatör reversibilite testi ($\Delta FEV_1 \geq \%15$ ve ≥ 400 ml)
- Balgam eozinofilisi
- Astım öyküsü

MİNÖR KRİTERLER

- T IgE yüksek
- Kişisel atopi öyküsü
- Pozitif bronkodilatör test ($\Delta FEV_1 \geq \%12$ ve ≥ 200 ml) en az iki ölçümle teyit edilmiş

2 Major ya da 1 Major ve 2 minör kriter

ACO – GINA/GOLD Tanı

Astım lehine	KOAH lehine
<input type="checkbox"/> Başlangıç 20 yaşından önce	<input type="checkbox"/> 40 yaşından sonra
<input type="checkbox"/> Semptomlar dakikalar, saatler veya günler içinde değişebiliyor	<input type="checkbox"/> Semptomlar tedaviye rağmen sürüyor
<input type="checkbox"/> Semptomlar gece ve sabah daha kötü	<input type="checkbox"/> İyi ve kötü günler var ama semptomlar ve egzersiz dispnesi hep var
<input type="checkbox"/> Semptomlar egzersizle, gülme dahil duygulanmalarla, tozla veya alerjenlere maruziyetle tetikleniyor	<input type="checkbox"/> Dispne başlangıcından önce tetikleyicilerden bağımsız kronik öksürük ve balgam var
<input type="checkbox"/> Kaydedilmiş değişken hava akımı kısıtlaması(spirometri, zirve akım)	<input type="checkbox"/> Kaydedilmiş persistan hava akımı kısıtlanması (bronkodilatör sonrası FEV1/FVC< 0.7)
<input type="checkbox"/> Semptomsuz dönemlerde akciğer fonksiyonu normal	<input type="checkbox"/> Semptomsuz dönemlerde akciğer fonksiyonu anormal

ACO – GINA/GOLD Tanı

Astım lehine	KOAH lehine
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Geçmişte hekim tarafından astım tanısı konulmuş<input type="checkbox"/> Aile öyküsünde astım ve diğer alerjik durumlar (alerjik rinit veya egzama) var	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Geçmişte hekim tarafından KOAH, kronik bronşit veya amfizem tanısı konulmuş<input type="checkbox"/> Sigara dumanı, biyomas yakıt gibi bir risk faktörüne yoğun maruziyet
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Zaman içinde semptomlarda şiddetlenme yok. Semptomlar mevsimlere göre veya yıldan yıla değişiyor<input type="checkbox"/> Kendiliğinden iyileşme veya BD'ye derhal veya İKS'ye birkaç hafta içinde yanıt verme	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Semptomlar zaman içinde yavaş yavaş şiddetleniyor (yıllar içinde ilerleme seyri gösteriyor)<input type="checkbox"/> Hızlı etkili bronkodilatör tedavisi yalnızca sınırlı bir rahatlama sağlıyor
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> normal radyogram	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Şiddetli hiperinflasyon

Her iki gruptan 3 veya daha puan kesin tanı; her iki gruptan eşit puan ise ACO düşün

İleri İncelemeler

	Asthma	COPD
Lung function tests		
DLCO	Normal (or slightly elevated).	Often reduced.
Arterial blood gases	Normal between exacerbations	May be chronically abnormal between exacerbations in more severe forms of COPD
Airway hyperresponsiveness (AHR)	Not useful on its own in distinguishing asthma from COPD, but high levels of AHR favor asthma	
Imaging		
High resolution CT Scan	Usually normal but air trapping and increased bronchial wall thickness may be observed.	Low attenuation areas denoting either air trapping or emphysematous change can be quantitated; bronchial wall thickening and features of pulmonary hypertension may be seen.
Inflammatory biomarkers		
Test for atopy (specific IgE and/or skin prick tests)	Modestly increases probability of asthma; not essential for diagnosis	Conforms to background prevalence; does not rule out COPD
FENO	A high level (>50 ppb) in non-smokers supports a diagnosis of eosinophilic airway inflammation	Usually normal. Low in current smokers.
Blood eosinophilia	Supports asthma diagnosis	May be present during exacerbations
Sputum inflammatory cell analysis	Role in differential diagnosis is not established in large populations	

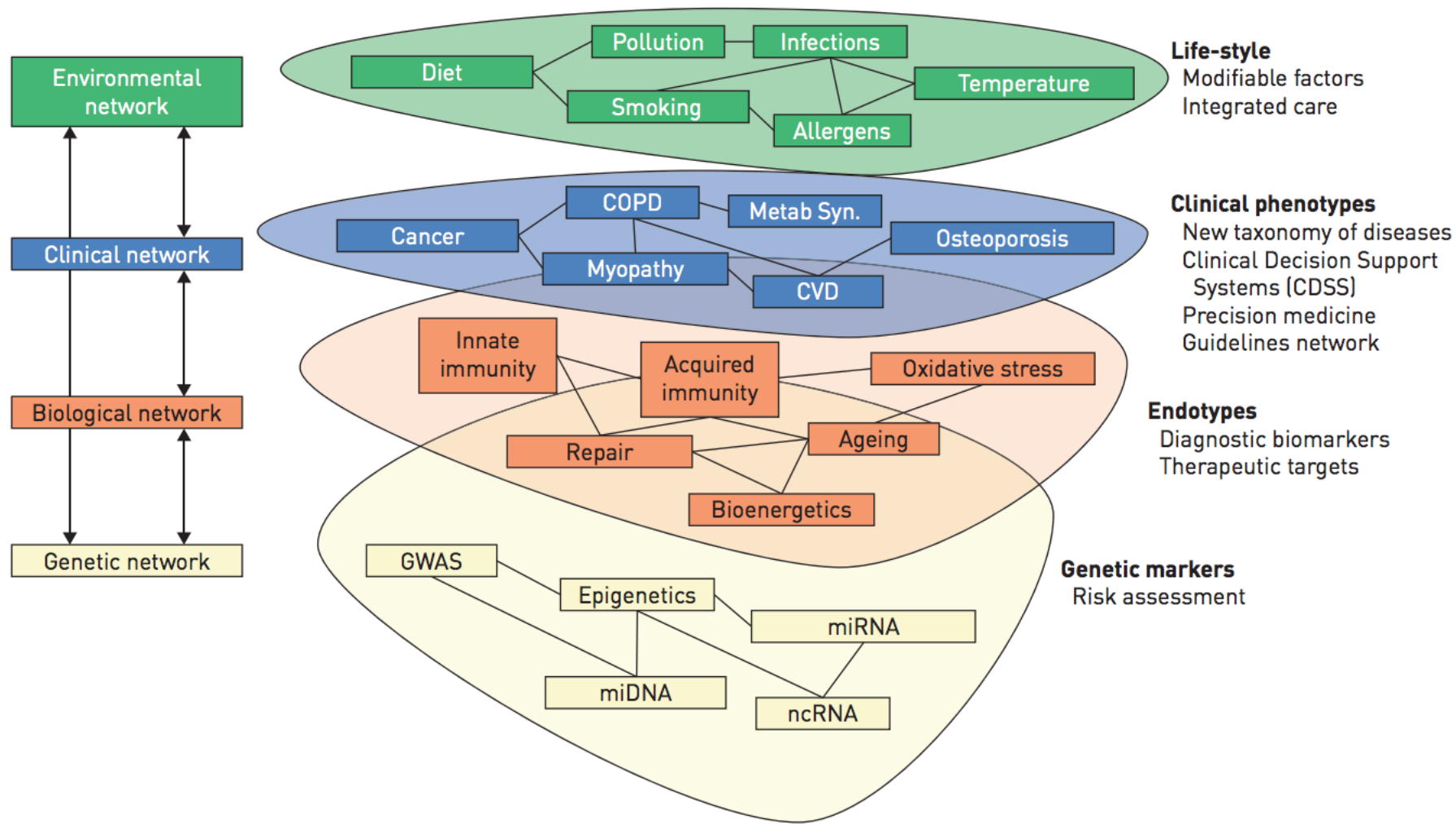


FIGURE 3 A holistic and integrated view of disease from the standpoint of multilevel networks. The figure illustrates the different levels of complexity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), although these are, by and large, applicable to many other chronic diseases. The outcomes of potential clinical relevance are shown in the right-hand column. At each level, only some of the potential components are shown to illustrate the concept (the figure is not intended to be comprehensive). Likewise, links between the different elements of the network are drawn for illustrative purposes only and do not necessarily reflect evidence-based relationships. Metab Syn.: metabolic syndrome; CVD: cardiovascular disease; GWAS: genome-wide association studies; miDNA: mitochondrial DNA; miRNA: micro-RNA; ncRNA: noncoding RNA. Reproduced and modified from [32] with permission.

Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), and the Overlap Syndrome

Mohammad Obadah Nakawah, MD, Clare Hawkins, MD, and Farouk Barbandi, MD

At present there is no randomized clinical trial data to help guide therapeutic interventions in asthma-COPD overlap syndrome. In fact, patients with overlapping asthma and COPD are frequently excluded from treatment trials for either condition, which limits the generalizability of these trials in this neglected patient population. However, practical treatment principles are similar to those for asthma or COPD and involve a comprehensive therapy directed toward airway inflammation, AO, and AHR.

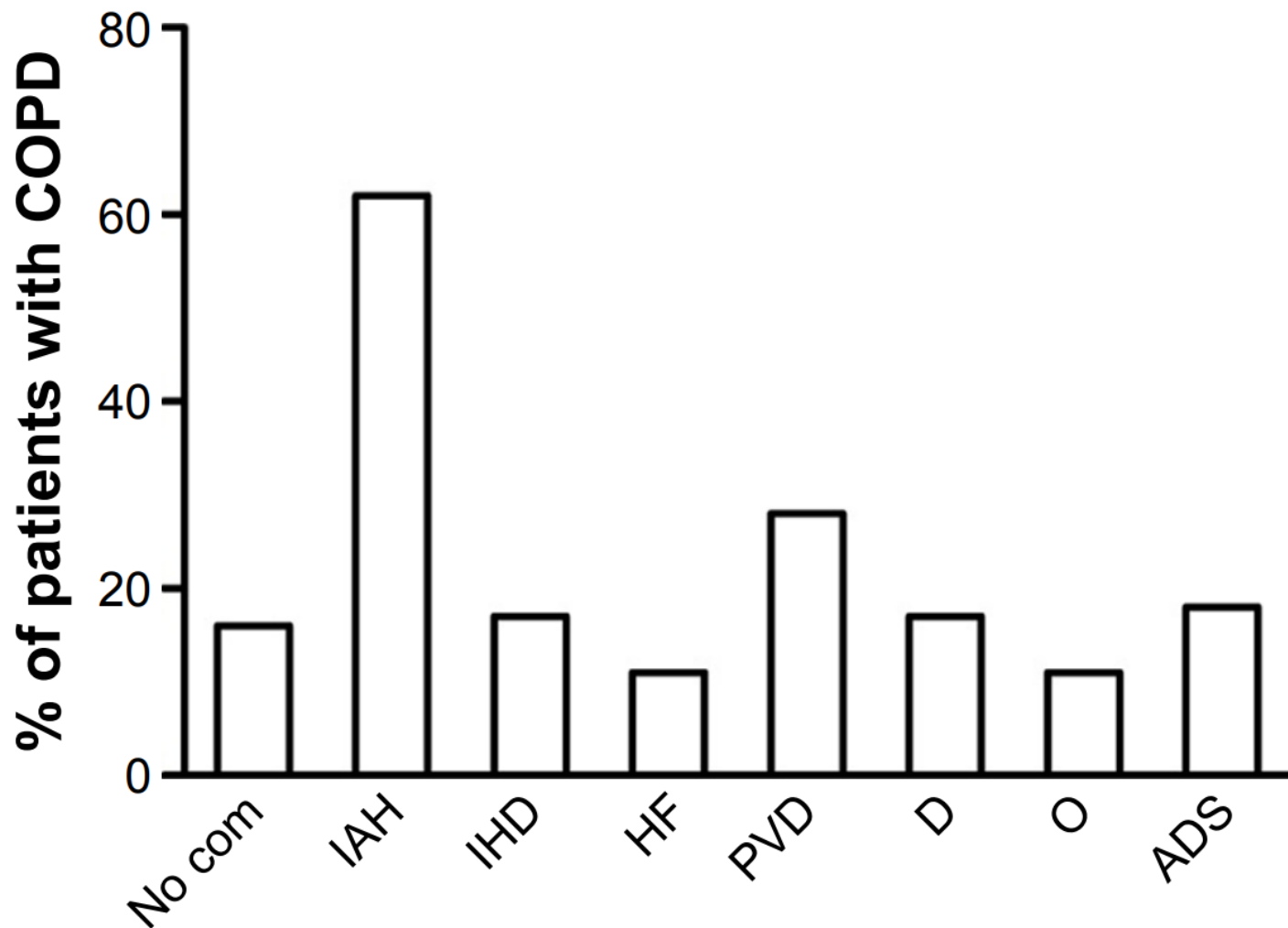


Figure 1 Prevalence of comorbidities in 412 outpatients with COPD.

Abbreviations: ADS, anxious depressive syndrome; com, comorbidities; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; D, diabetes; HF, heart failure; IAH, idiopathic arterial hypertension; IHD, ischemic heart disease; O, osteoporosis; PVD, peripheral vascular disease.

Biyomarker

- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
 - Balgam NGAL düzeyi, ACOS grubunda, KOAH grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p=0,00016$)
 - Artmış nötrofilik havayolu enflamasyonu yansıtır
 - Surfactant protein a (SP-A), soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE), myeloperoxidase (MPO) anlamsız

Iwamoto H, et al. Eur Respir J 2014.

İleri İncelemeler

	Astım	KOAH
SFT		
DLCO	Normal (hafif artmış)	Sıklıkla azalmış
AKG	Alevlenmeler arasında normal	Ağır formlarında alevlenmeler arasında da sürekli anormal olabilir
BHR	Astım ve KOAH'tan ayırım için yeterli değildir, ancak yüksek duyarlılık astıma daha çok uyar	
Görüntüleme		
YRBT	Genellikle normal, fakat hava hapsi ve bronşiyal duvar kalınlaşması izlenebilir	Amfizem veya hava hapsini gösteren düşük attenüasyon alanları kantitatif olarak taranabilir; bronşiyal duvar kalınlaşması ve pH izlenebilir
İnflamatuar biyobelirteçler		
Atopi testleri (spesifik IgE ve/veya deri prick testleri)	Astımda orta derecede artar ama tanı için gerekli değil	KOAH'ın ayırıcı tansında yetersiz
FENO (Fraksiyonel ekshale nitrik oksit)	Sigara içmeyenlerde düşük düzey (>50 ppb) eozinofilik havayolu enflamasyonunu destekler	Genellikle normal Sigara içiyor olanlarda düşük
Kan eozinofilisi	Astımı destekler	Alevlenmeler sırasında olabilir
Balgamda enflamatuar hücre analizi	Ayırıcı tanıda rolü yok	