

9. KOAH, Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ve Bronşektazi

Doç. Dr. Halil İbrahim YAKAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

ÖZET

Bronşektazi ve KOAH hastalıklarının patofizyolojik, spirometrik ve klinik açısından pek çok ortak özelliğe sahip olması bu birlikteliği daha önemli hale getirmektedir. KOAH'lı hastalarda bronşektazi, artmış inflamasyon ve patojenik bakterilerin bronş mukozasında daha uzun süreli kolonizasyonu nedeniyle daha uzun ve ağır alevlenmelere neden olabilmektedir. Bu hastaların etyolojik araştırmasında Alfa-1 antitripsin eksikliği ve tüberküloz sekeli de düşünülmelidir. Bronşektazinin eşlik ettiği KOAH'lılarda, FEV₁ < %50 olması, balgam kültüründe patojen bakteri üremesi ve son bir yılda hospitalizasyon gerektiren en az bir KOAH alevlenmesi öyküsünün bulunmasının, bronşektazi için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla KOAH ve bronşektazinin birlikte izlendiği hastalarda, daha ağır KOAH semptomları ve daha kötü prognoz görülmektedir. Bu nedenle bronşektazisi olan KOAH hastalarında bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırabileceği için inhaler steroidler dikkatli verilmelidir. Ayrıca, mukus sekresyonu atılımını kolaylaştırabileceği için de mukolitik, roflumilast, osilatör, fizyoterapi gibi tedavilerin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarının klinik olarak alt fenotiplere ayrılarak gruplandırılmasının, özellikle tanı, takip ve tedaviye rehberlik etmesi açısından önemli katkılar sağlayacağı açıktır. Son yıllarda klinik bulgular, radyolojik özellikler, KOAH alevlenmeleri, sistemik inflamasyon ve komorbiditeler gibi çok sayıda başlıkta klinik sonuçlarla ilişkili olarak amfizematöz fenotip, kronik bronşitik fenotip, Astım-KOAH birlikteliği fenotipi, sık alevlenen fenotip gibi birçok alt fenotipler tanımlanmıştır. Bunlardan birisi de KOAH- Bronşektazi birlikteliği fenotipidir. Bronşektazi ve KOAH hastalıklarının patofizyolojik, klinik ve spirometrik açılardan pek çok ortak özelliğe sahip olması bu birlikteliği daha önemli hale getirmiştir.

Her iki hastalık da daha çok ileri yaşlarda görülmekte, öksürük ve balgam yakınmaları ile sıklıkla karşılaşmakta ve her iki hastalıkta da hava yolu obstrüksiyonu

saptanmaktadır. Bronşektazi genellikle post enfeksiyöz ya da sistemik hastalıklara bağlıdır, sıklıkla gram negatif bakteriler ya da tüberküloz dışı mikobakterilerle komplikedir ve kadınlarda erkeklerden daha sıktır. KOAH ise genellikle sigara içimi ile ilişkilidir, çeşitli gram pozitif veya gram negatif bakterilerle komplikedir ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (1). Bununla birlikte KOAH ve bronşektazinin birlikte izlendiği hastalarda, daha ağır KOAH semptomları ve daha kötü prognoz görülmektedir. KOAH'lı hastalarda bronşektazi, artmış inflamasyon ve patojenik bakterilerin bronş mukozasında daha uzun süreli kolonizasyonu nedeniyle daha uzun ve ağır alevlenmelere neden olabilmektedir.

Göğüs hastalıkları kliniğine kronik öksürük, balgam ve nefes darlığı ile başvuran hastalarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'nin artan ve

yaygınlaşan kullanımı, bronşektazinin daha fazla saptanır hale gelmesini sağlamıştır (Resim 1). Martinez ve ark.'nın derleme çalışmasında 16 farklı prevalans çalışması değerlendirmeye alınmış ve KOAH'larda da bronşektazi prevalansı %4-72 olarak raporlanmıştır (2). Ni ve ark.'nın KOAH'larda bronşektazi sıklığını araştırdığı ve altı gözlemsel çalışmayı dahil ettikleri meta-analiz çalışmasında KOAH hastalarında bronşektazi sıklığının %25.6-69% arasında değiştiği gösterilmiştir (3). Kawamatawong ve ark.'nın Tayland'da KOAH hastaları üzerinde yaptığı çalışmada, bronşektazisi olan KOAH hastalarında, diğer faktörler dışlandıktan sonra 4.99 kat daha fazla KOAH alevlenmesi geliştiği gözlenmiştir (4). Şu ana kadar iki hastalık arasındaki nedensel ilişki net gösterilememiş ise de, özellikle ağır KOAH'lardaki %40'lara varan yüksek oranlardaki patojenik mikroorganizma kolonizasyon oranları göz önüne alındığında, KOAH'ın bronşektazi için bir risk faktörü oluşturduğu belirtilebilir (1). Mikroorganizma kolonizasyonu ile başlayan infeksiyona bağlı bronş duvarı hasarı döngüsünün bronşektazi patogenezinin temelini oluşturduğu göz önüne alındığında, KOAH'a bağlı daha sık alevlenmelerle bakteri kolonizasyonunun artması da kısır döngüyü desteklemektedir. Bronşektazisi olan KOAH hastalarında en sık karşılaşılan patojen bakterilerden biri olan *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), ventilatör ilişkili pnömoni, kistik fibrozis gibi hastalıkların seyrinde önemli rol oynamaktadır. KOAH alevlenmesi nedeniyle yatırılan hastaların %16,5'inin balgamında *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Bu hastaların hospitalizasyon sayıları ve BODE indeksleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. *P. aeruginosa* kolonizasyonunun bronşektazisi olan KOAH'larda daha ileri hastalık ve daha ciddi fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Ancak KOAH'lı has-

Resim 1. Amfizem hastasının akciğer tomografisinin sağ alt lobunda variköz bronşektazi, sol alt lobda ise tübüler bronşektazi görünümü izlenmektedir.



talardaki bronşektazi ile *P. aeruginosa* kolonizasyonu ilişkisinin altta yatan bronşektaziye bağlı yapısal değişikliklere mi yoksa bronşektazi ve KOAH birlikteliği gösteren ağır hastalık spektrumuna mı bağlı olduğu tam bilinmemektedir. *P. aeruginosa* kolonizasyonu ve infeksiyonunun KOAH'lı hastalarda inflamasyon-infeksiyon döngüsü ile bronşektazi oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir.

Bronşektazinin eşlik ettiği KOAH'larda, FEV₁ < %50 olması, balgam kültüründe patojen bakteri üremesi ve son bir yılda hospitalizasyon gerektiren en az bir KOAH alevlenmesi öyküsünün bulunmasının, bronşektazi için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (6). ECLIPSE çalışmasında da bronşektazili hasta sayısı GOLD evresindeki artış ile paralellik göstermiştir (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, mekanik ventilasyon uygulanan KOAH'lı hastalarda bronşektazi %31 oranında saptanırken, bronşektazisi bulunan hastaların solunum problemleri nedeniyle hospitalizasyonlarının daha fazla olduğu, daha ağır hava yolu obstrüksiyonunun olduğu, pulmoner arter basıncının daha yüksek olduğu, yoğun bakım ve hastane kalış sürelerinin daha uzun olduğu, daha uzun süre mekanik ventilasyon ihtiyaçlarının olduğu ve *P. aeruginosa*'ya bağlı ventilatör ilişkili pnömoninin bu hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir (8). Martinez Garcia ve ark. tarafından orta-ağır KOAH'lı hastalarda bronşektazi varlığının prognoza etkisine bakılmış olup, hastalar dört yıl süreyle izlenmiştir. Bilinen mortalite nedenlerinden bağımsız olarak, bronşektazili hastalarda mortalite riski 2.54 kat daha fazla bulunmuş (p= 0,02). Bu çalışmada 201 KOAH hastasının 19'unda *P. aeruginosa*, izole edilirken, bu hastaların 15'inde bronşektazi pozitif bulunmuştur (9).

Sigara içmenin bronşektazi ile ilişkisi net gösterilememiştir. Ancak sigara içmek, KOAH hastalığına neden olduğu için dolaylı yoldan tekrarlanan enfeksiyonlar veya alevlenmeler yoluyla bronşektaziye kötleştirebileceği düşünülmektedir (9-11). Bu konuyla ilgili bronşektazili sigara içen ve sigara içmeyen sağlıklı kişilerin akciğer tomografilerini kantitatif olarak karşılaştıran bir çalışmada, sigara içenlerde bronş-arter çapı oranı diğer gruba göre artmış bulunmuş ancak bunun nedeninin bronşiyal dilatasyondan ziyade hipoksemiye bağlı arteriyel daralmaya bağlı olduğu hipotezi ortaya konulmuştur (12).

KOAH hastalarına bronşektazi eşlik ettiği durumlarda akciğerde bakteri kolonizasyonu ön planda olduğu için inhaler steroidlerin daha dikkatli kullanılması önerilmektedir. İnhaler steroidler birçok çalışmada bronşektazisi olan KOAH hastalarında alevlenmeyi

azalttığı gösterilse de bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırabileceği için dikkatli verilmelidir (20,21). Ayrıca, bu hastalarda sekresyonun daha kolay atılabilmesi için de mukolitik, roflumilast, osilatör, fizyoterapi gibi ek tedavilerin verilmesi önerilmektedir (22,23).

Alfa-1 Antitripsin Eksikliğine bağlı KOAH ve Bronşektazi Birlikteliği

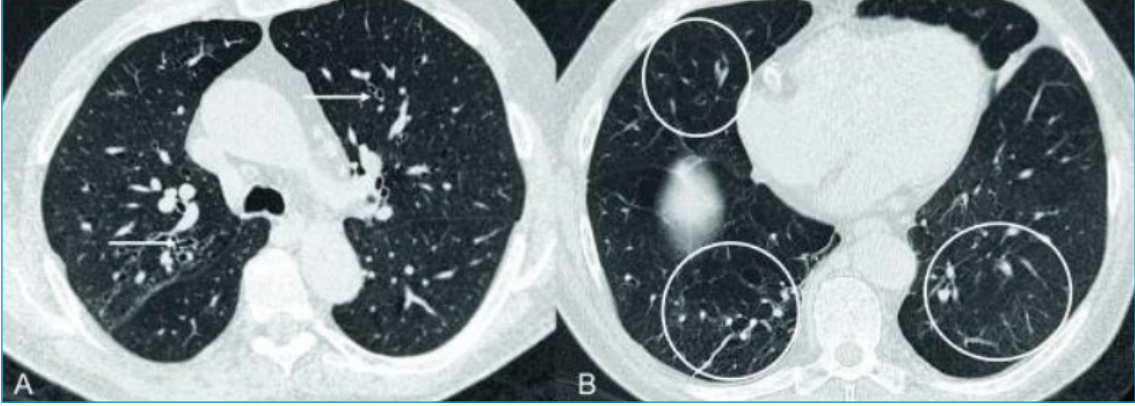
Alfa-1 Antitripsin (AAT), serin proteaz inhibitörü olduğu için, eksikliğinde elastin yıkımı olmakta ve buna bağlı erken yaşta panlobuler amfizem gelişmektedir (13). Akciğerde proteolitik yıkımla giden AAT eksikliğine bağlı erken yaşta gelişen KOAH'a ek olarak bronşektazi de daha sık gelişebilmektedir (Resim 2). Parr ve ark.'nın çalışmasında ATT eksikliği olan 74 KOAH hastasının 70'inin (%95) tomografisinde bronşektazik değişiklikler gözlemlenmiş ve 20 hastada (%27) klinik olarak "anlamli bronşektazi" (devamlı balgam semptomu ve en az dört bronkopulmoner segmentte

radyolojik bronşektazi) tespit edilmiştir. ATT eksikliği olan KOAH'larda amfizem şiddeti ile bronşektazi ağırlığının korele olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$) (14). Bu nedenle açıklanamayan bronşektazi, açıklanamayan erken yaşta KOAH ya da açıklanamayan karaciğer hastalığı olanlarda AAT düzeyi araştırılması önerilmektedir ve bu hastalarda, insan plazmasından üretilen saflaştırılmış AAT replasman tedavisi intravenöz olarak uygulanabilmektedir (15). Klinik araştırmalarda AAT replasman tedavisinin, plaseboya kıyasla, akciğer parankiminde dansite kaybını yavaşlattığı ve prognoza olumlu etki ettiği gösterilmiştir (16).

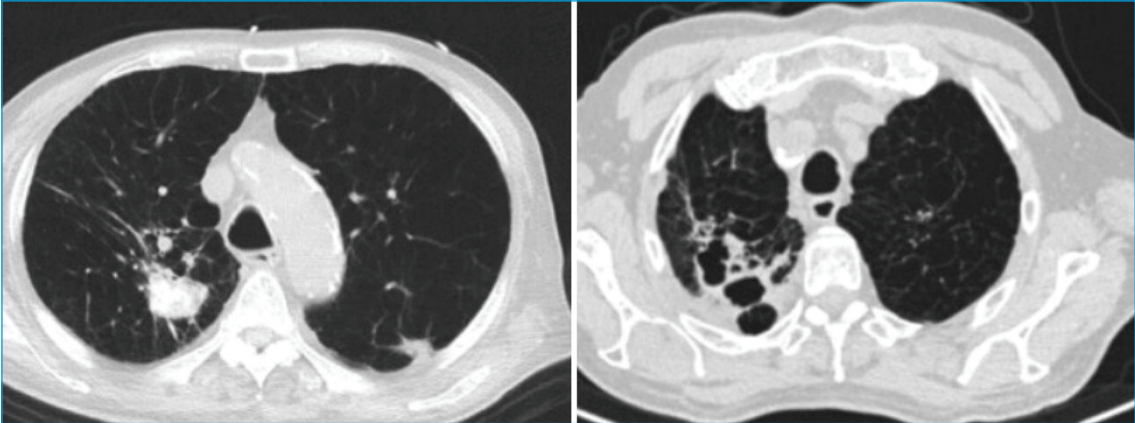
Sekel Tüberküloza Bağlı KOAH ve Bronşektazi Birlikteliği

Tüberküloz (TB) geçiren hastalarda zamanla akciğerin özellikle apeks bölgelerinde fibrozis gelişmekte ve buna bağlı KOAH ve bronşektazi gelişimi olabilmektedir (Resim 3). TB öyküsüne bağlı KOAH ge-

Resim 2. ATT eksikliği olan KOAH hastasında tübüler bronşektazi (oklar) ve amfizeme bağlı bullöz alanlar (sağda) görülmektedir.



Resim 3. Tüberküloz öyküsüne bağlı bilateral sekel infiltrasyon ve sağ akciğer üst lobda bronşektazi gelişen amfizem hastası görülmektedir.



lişimini değerlendiren en önemli çalışmalardan biri olan ve Orta Amerika'da gerçekleştirilen PLATİNO çalışmasında, TB geçiren 40 yaş üstü 5571 hastaya spirometri uygulanmış, TB öyküsü olan ve olmayan grupta obstruktif akciğer hastalığı oranı sırasıyla %30.7 ve %13.9 bulunmuş; TB geçiren erkek hastalarda, spirometride hava yolu obstrüksiyon bulgularının, TB geçirmeyenlere göre 4.1 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (17). Yakar ve ark.'nın TB geçiren 93 hasta ve geçirmeyen 505 KOAH'lı hastada yaptığı retrospektif kohort çalışmada, TB geçiren KOAH'lılarda yaşam süresi yaklaşık beş yıl daha kısa ve alevlenme daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada TB geçiren KOAH hastaların tamamında radyolojik olarak sekel bronşektazi ile uyumlu tutulum izlenmiştir (18). Çin'de yapılan ve 231 KOAH hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada daha önce TB geçiren KOAH'lılarda daha şiddetli nefes darlığı öyküsü, önceki yılda daha fazla alevlenme oranı, *P. aeruginosa* kültüründe daha fazla pozitiflik ve bronşektazi prevalansında daha fazla yükseklik bulunmuştur (sırasıyla p= 0,008, p= 0,011 p= 0,001, p< 0,001) (19).

Sonuç olarak YÇBT ile KOAH ve bronşektazinin birlikteliği daha çok gündeme gelmiştir, Bu hastalarda daha ağır KOAH semptomları ve daha kötü prognoz görülmektedir. Tedavide inhaler steroidlerin dikkatli verilmesi, hastaların alevlenmesini ve sekresyonu azaltmak amacıyla mevcut KOAH tedavisine ek olarak uygun hastalarda mukolitikler, fosfodiesteraz-4 inhibitörleri, solunum fizyoterapisi, yüksek frekanslı osilasyon cihazları gibi ek tedavilerin verilmesi değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 133-9.
2. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 May 11;12:1401-1411.
3. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Jul 28;10:1465-75.
4. Kawamatawong T, Onnija J, Suwatanapongched T. Relationship between the presence of bronchiectasis and acute exacerbation in Thai COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Mar 2;13:761-769
5. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodriguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1072-8.
6. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sanz Y, Catalan Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestin Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011; 140: 1130-7. [
7. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102: 1099-108.
8. Gursel G. Does coexistence with bronchiectasis influence intensive care unit outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Heart Lung* 2006; 35: 58-65
9. Martinez-Garcia MA, de la Rosa D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 7.
10. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med.* 2014 Feb;108(2):287-96.
11. Traversi L, Miravittles M, Martinez-Garcia MA, Shteinberg M, Bossios A, Dimakou K, Jacob J, Hurst JR, Paggiaro PL, Ferri S, Hillas G, Vogel-Claussen J, Dettmer S, Aliberti S, Chalmers JD, Polverino E. ROSE: radiology, obstruction, symptoms and exposure - a Delphi consensus definition of the association of COPD and bronchiectasis by the EM-BARC Airways Working Group. *ERJ Open Res.* 2021 Nov 22;7(4):00399-2021.
12. Diaz AA, Young TP, Maselli DJ, Martinez CH, Gill R, Nardelli P, Wang W, Kinney GL, Hokanson JE, Washko GR, San Jose Estepar R. Quantitative CT Measures of Bronchiectasis in Smokers. *Chest* 2017; 151: 1255-1262.
13. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 246-59.
14. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec 15;176(12):1215-21.
15. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, Hogarth DK, Knight SL, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Teckman J. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016 Jun 6;3(3):668-682.
16. Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis.* 2010;4(5):289-312.
17. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Pertuze J, Victora CG; Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J.* 2007 Dec;30(6):1180-5.
18. Yakar HI, Gunen H, Pehlivan E, Aydogan S. The role of tuberculosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jan 17;12:323-329.

19. Jin J, Li S, Yu W, Liu X, Sun Y. *Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Jan 24;13:375-384.
20. Kapur N, Patsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. *Inhaled corticosteroids for bronchiectasis.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 16;5(5):CD000996.
21. Wang CY, Lai CC, Yang WC, Lin CC, Chen L, Wang HC, et al. *The association between inhaled corticosteroid and pneumonia in COPD patients: the improvement of patients' life quality with COPD in Taiwan (IMPACT) study.* *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016;11:2775-83.
22. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. *Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Jan 6;11:81-90.
23. Herrero-Cortina B, Lee AL, Oliveira A, O'Neill B, Jácome C, Dal Corso S, Poncin W, Muñoz G, Inal-Ince D, Alcaraz-Serrano V, Reychler G, Bellofiore A, Posthumus A; Patient representative; Tonia T, Chalmers JD, Spinou A. *European Respiratory Society statement on airway clearance techniques in adults with bronchiectasis.* *Eur Respir J.* 2023 Jul 20;62(1):2202053.