



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NİKOTİN BAĞIMLILARINDA KREBS VON DEN LUNGEN 6 (KL-  
6) DÜZEYİ VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNE ETKİSİ**

**Dr. Beyzanur Karlıdağ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NİKOTİN BAĞIMLILARINDA KREBS VON DEN LUNGEN 6 (KL-  
6) DÜZEYİ VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNE ETKİSİ**

**Dr. Beyzanur Karlıdağ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşegül Karalezli**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanmaya çalıştığım, eğitim almaktan onur duyduğum kıymetli hocalarım başta Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ ve Prof. Dr. Hatice Canan HASANOĞLU olmak üzere tüm değerli hocalarıma,*

*Asistanlık sürecim boyunca bana desteklerini esirgemeyen, her koşulda kıymetli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sevgili hocam Ebru Şengül ŞEREF PARLAK'a,*

*Tez çalışmamda tetkik sonuçlarını elde etmemizi sağlayan Uzm. Dr. Esmâ Andaç UZDOĞAN'a*

*Asistanlık eğitimi boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma,*

*Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire ve sekreter arkadaşlarıma, aynı zamanda tezimin önemli bir parçası olan solunum fonksiyon testinde görevli personel arkadaşlarıma,*

*Maddi ve manevi desteğiyle beni bugünlere getiren, hayatımdaki en büyük şansım olan sevgili annem Fazilet KARLIDAĞ'a, rahmetli babam Ahmet Mahir KARLIDAĞ'a ve her daim yanımda olan sevgili ablalarıma*

*En içten teşekkürlerimi sunarım.*

Dr. Beyzanur KARLIDAĞ

# İÇİNDEKİLER

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                           | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                       | ii   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                                     | iv   |
| TABLO LİSTESİ.....                                                      | vi   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                      | vii  |
| ÖZET .....                                                              | viii |
| ABSTRACT.....                                                           | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                 | 4    |
| 2.1. TÜTÜN.....                                                         | 4    |
| 2.1.1. Tütün Bitkisi .....                                              | 4    |
| 2.1.2. Tütün Tarihçesi .....                                            | 5    |
| 2.1.3. Dünyada ve Türkiye’de Tütün Kullanımı Epidemiyolojisi .....      | 6    |
| 2.1.4. Nikotin .....                                                    | 8    |
| 2.2. NİKOTİN BAĞIMLILIĞI .....                                          | 8    |
| 2.2.1. Nikotin Bağımlılığının Nörobiyolojisi .....                      | 11   |
| 2.2.2. Nikotin Bağımlılığının Farmakokinetiği .....                     | 12   |
| 2.3. NİKOTİN BAĞIMLILIĞININ SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ.....                | 13   |
| 2.3.1. Nikotin Bağımlılığı ve Artan Hastalık Riskleri .....             | 15   |
| 2.3.2. Nikotin Bağımlılığı ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ..... | 16   |
| 2.3.3. Nikotin Bağımlılığı ve Kanser.....                               | 18   |
| 2.3.4. Nikotin Bağımlılığı ve Ölüm .....                                | 20   |
| 2.3.5. Nikotin Bağımlılığı ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı .....      | 21   |
| 2.3.5.1. Respiratuar Bronşiolit- ilişkili İAH (RB-İAH) .....            | 21   |
| 2.3.5.2. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP) .....                   | 22   |
| 2.3.5.3. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyoitozis (PLHH) .....         | 23   |
| 2.3.5.4. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) .....                       | 24   |
| 2.4. SOLUNUM FONKSİYON TESTİ .....                                      | 28   |
| 2.5. KARBONMONOKSİT DİFÜZYON TESTİ.....                                 | 33   |
| 2.6. KREBS VON DEN LUNGEN- 6 (KL-6) .....                               | 37   |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....              | 40 |
| 4. BULGULAR .....                     | 44 |
| 5. TARTIŞMA .....                     | 61 |
| 6. SONUÇ .....                        | 67 |
| 7. KAYNAKLAR .....                    | 68 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ .....                     | 74 |
| 9. EKLER.....                         | 75 |
| EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU (V3)..... | 75 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                                                 |                                                                                    |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACTH</b>                                     | : Adrenokortikotropik Hormon                                                       |
| <b>AEF</b>                                      | : Hava Boşluğunun Fibrozis ile Genişlemesi<br>(airspace enlargement with fibrosis) |
| <b>ATS/ERS</b>                                  | : American Thoracic Society (ATS) and<br>European Respiratory Society (ERS)        |
| <b>BT</b>                                       | : Bilgisayarlı Tomografi                                                           |
| <b>CO</b>                                       | : Karbonmonoksit                                                                   |
| <b>DALY</b>                                     | : Disability-Adjusted Life Years / Sakatlığa<br>Ayarlanmış Yaşam Yılı              |
| <b>DİP</b>                                      | : Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni                                                 |
| <b>DLCO</b>                                     | : Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi                                               |
| <b>DLCO/VA (Transfer Faktör: KCO)</b>           | : Alveolar Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon<br>Kapasitesi                         |
| <b>DLCO<sub>corr</sub> (DLCO<sub>adj</sub>)</b> | : Hemogloblin Düzeyine Göre Düzeltilmiş<br>DLCO                                    |
| <b>DSM</b>                                      | : Diagnostik and Statistical Manual of Mental<br>Disorders                         |
| <b>DSÖ</b>                                      | : Dünya Sağlık Örgütü                                                              |
| <b>ELISA</b>                                    | : Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay / Enzim<br>Bağlı İmmünassay                    |
| <b>ERV</b>                                      | : Ekspiratuar Rezerv Hacim                                                         |
| <b>FEF<sub>25-75</sub></b>                      | : Zorlu Ekspirasyonun %25-%75 Arasındaki<br>Hava Akımı                             |
| <b>FEV<sub>1</sub></b>                          | : Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan<br>Hava Hacmi                         |
| <b>FEV<sub>1</sub> /FVC oranı</b>               | : 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu<br>Vital Kapasiteye Oranı           |
| <b>FNBT</b>                                     | : Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi                                              |
| <b>FRC</b>                                      | : Fonksiyonel Rezidüel Kapasite                                                    |
| <b>FVC</b>                                      | : Zorlu Vital Kapasite                                                             |

|               |                                                               |
|---------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>GOLD</b>   | : Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| <b>HL</b>     | : Hiperlipidemi                                               |
| <b>IC</b>     | : İspiratuar Kapasite                                         |
| <b>IRV</b>    | : İspiratuar Rezerv Volüm                                     |
| <b>IV</b>     | : İspiratuar Hacim                                            |
| <b>İAH</b>    | : İnterstisyel Akciğer Hastalığı                              |
| <b>İPF</b>    | : İdiyopatik Pulmoner Fibrozis                                |
| <b>KL-6</b>   | : Krebs Von Den Lungen 6                                      |
| <b>KOAH</b>   | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı                         |
| <b>NSİP</b>   | : Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni                            |
| <b>PLHH</b>   | : Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis                  |
| <b>RB-İAH</b> | : Respiratuvar Bronşiyolitis İnterstisyel Akciğer Hastalığı   |
| <b>ROC</b>    | : Receiver Operating Characteristic                           |
| <b>RV</b>     | : Rezidüel Volüm                                              |
| <b>SFT</b>    | : Solunum Fonksiyon Testi                                     |
| <b>Si-İAH</b> | : Sigara İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları           |
| <b>TLC</b>    | : Total Akciğer Kapasitesi                                    |
| <b>TÜİK</b>   | : Türkiye İstatistik Kurumu                                   |
| <b>TV</b>     | : Tidal Volüm                                                 |
| <b>UIP</b>    | : Usual İnterstisyel Pnömoni                                  |
| <b>VA</b>     | : Alveolar Volum                                              |
| <b>VC</b>     | : Vital Kapasite                                              |
| <b>YÇBT</b>   | : Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi                  |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) .....                                                                                                | 11 |
| <b>Tablo 2.</b> Sigara ile İlgili Sağlık Problemleri.....                                                                                                       | 14 |
| <b>Tablo 3.</b> Sigara ile İlişkili Olan İAH (Si-İAH).....                                                                                                      | 21 |
| <b>Tablo 4.</b> Akciğer Fonksiyon Testlerinin Normal Değer Aralıkları .....                                                                                     | 32 |
| <b>Tablo 5.</b> Hastalıklar ve DLCO İlişkisi .....                                                                                                              | 37 |
| <b>Tablo 6.</b> Serum KL-6 Düzeyinin Arttığı Akciğer Hastalıkları.....                                                                                          | 38 |
| <b>Tablo 7.</b> Çalışma ve Kontrol Grubu Bireylerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....                                                            | 45 |
| <b>Tablo 8.</b> Çalışma Grubu Bireylerin Klinik Özellikleri.....                                                                                                | 46 |
| <b>Tablo 9.</b> Çalışma ve Kontrol Grupları Arasında KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması .....                                   | 47 |
| <b>Tablo 10.</b> Çalışma Grubunda Fageström Nikotin Bağımlılık Testi Sınıflamasına göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 49 |
| <b>Tablo 11.</b> Sigara İçen Bireylerin Sigara Başlangıç Yaşı Sınıflamasına göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması.....        | 50 |
| <b>Tablo 12.</b> Sigara İçen Bireylerin Günlük İçilen Sigara Sayısı Sınıflamasına göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması ..... | 51 |
| <b>Tablo 13.</b> Çalışma Grubunda Sigara İçme (paket/yıl) Sınıflamasına Göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması .....           | 53 |
| <b>Tablo 14.</b> Çalışma Grubunda Sigara İçme Süresi Sınıflamasına Göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması.....                 | 55 |
| <b>Tablo 15.</b> Çalışma Grubunda Cinsiyete göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması .....                                       | 56 |
| <b>Tablo 16.</b> Tüm Olgularda Yaş Gruplamasına Göre KL-6 Değeri Karşılaştırılması.....                                                                         | 58 |
| <b>Tablo 17.</b> Tüm Olgularda Cinsiyete göre KL-6 Değerinin Karşılaştırılması.....                                                                             | 58 |
| <b>Tablo 18.</b> Sigara İçme Durumu İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar.....                                                                            | 60 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Akciğer Hacim ve Kapasiteleri .....                                                                                               | 30 |
| Şekil 2. Akım Volüm Eğrisi .....                                                                                                           | 31 |
| Şekil 3. Çalışma ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı .....                                                                               | 45 |
| Şekil 4. Fageström Nikotin Bağımlılık Testi Sınıflaması Dağılımı .....                                                                     | 46 |
| Şekil 5. KL-6 düzeyi, FEV <sub>1</sub> /FVC (%), DLCO, DLCOcorr, RV/TLC, RV<br>Değerlerinin Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı ..... | 49 |
| Şekil 6. Sigara Paket/Yıl Değeri ile TLC Değeri Arasındaki Korelasyon<br>Grafığı .....                                                     | 52 |
| Şekil 7. KL-6 düzeyi, DLCO, DLCOcorr, VA, TLC Değerlerinin Sigara İçme<br>(paket/yıl) Sınıflamasına Göre Dağılımı .....                    | 54 |
| Şekil 8. Çalışma Grubunda FEF 25-75 (%), DLCO, DLCOcorr, DLCO/VA,<br>RV/TLC Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı .....                     | 57 |
| Şekil 9. KL-6 Düzeyi ile DLCO, DLCOcorr, RV/TLC, RV Değerleri<br>Arasındaki Korelasyon Grafığı .....                                       | 59 |
| Şekil 10. KL-6 Değişkenine Ait ROC Eğrisi.....                                                                                             | 60 |

## ÖZET

### Nikotin Bağımlılarında Krebs Von Den Lungen 6 (KL-6) Düzeyi ve Solunum Fonksiyon Testlerine Etkisi

**Giriş:** Dünyadaki tek başına bağımsız olarak en büyük önlenabilir ölüm nedeni ve toplum sağlığı problemi tütün ve tütün ürünlerinin kullanılmasıdır. Direkt veya dolaylı olarak tütün maruziyeti sonucu bedendeki bütün sistemler, organlar ve dokular olumsuz etkilenir. Bu olumsuz sonuçlar kalıcı sakatlıklara, hastalıklara ve hatta ölümlere sebep olabilecek kadar şiddetlidir. Tütün kullanımına bağlı en sık ortaya çıkan akciğer hastalıkları arasında ön planda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) sayılmaktadır. Bu çalışmada serum KL-6 düzeyinin tütün kullanan olgularda etkilenimi ve bunun solunum fonksiyon testleri (SFT) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışma Temmuz 2023- Şubat 2025 tarihleri arasında sigara bırakma amacı ile Ankara Bilkent Şehir Hastanesi sigara bırakma polikliniğine başvuran ve herhangi bir sebeple göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ancak hiç sigara içmemiş 40 yaş üstü olgular arasından çalışmaya dahil etme kriterlerini taşıyan olgular dahil edildi. Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak başlandı. Çalışmaya alınma kriterlerine uygun 168 olgu çalışmaya alındı. Olguların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm olgulardan serum KL-6 düzeyi çalışıldı ve solunum fonksiyon testi ile karbonmonoksit difüzyon testi yapıldı. Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Olgulardan çalışma grubuna dahil edilen sigara içen 85 bireyin %42.4'ü kadın, %57.6'sı erkek, kontrol grubuna dahil edilen sigara içmeyen 83 bireyin %75.9'u kadın, %24.1'i erkekti. Çalışma grubu bireylerin serum KL-6 ortalaması  $105.02 \pm 70.11$  (U/mL), kontrol grubu bireylerin serum KL-6 ortalaması ise  $129.25 \pm 65.99$  (U/mL) olarak saptandı. ( $z=3.509$ ,  $p<0.001$ ). Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, KL-6 değerlerinin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi. Nikotin bağımlılarında serum KL-6 değeri için cut-off değeri 100.43 (U/mL) olarak bulundu. Sigara başlangıç yaşı, günlük

içilen sigara adedi, sigara içme süresi (yıl) ile KL-6 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken sigara paket/yıl değeri ile KL-6 arasında anlamlı farklılık saptandı. 30 paket/yıl üstü sigara içen bireylerin KL-6 değeri 20 paket/yıldan daha az sigara içen bireylere göre daha düşük saptanmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerde yaş ve cinsiyete göre KL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda aynı zamanda tüm olgularda KL-6 düzeyi ile DLCO, DLCOcorr, RV/TLC(%), RV değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. KL-6 düzeyi ile FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC(%), FEF25-75(%), DLCO/VA, VA, TLC arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada KL-6 düzeyleri açısından çalışma grubu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmış, ancak literatürden farklı olarak sigara içmeyen bireylerde KL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürün aksine sigara içmeyen kontrol grubunda serum KL-6 düzeyinin daha yüksek olmasının sebebinin, bizim çalışmamızda 40 yaş üstü olguların alınmış olması, diğer çalışmalarda ise genç popülasyonun da dahil edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. KL-6 düzeyinin serumda yükselmesinden önce balgam ya da bronkoalveolar lavaj düzeyinde daha anlamlı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir. Literatürle karşılaştırıldığında bazı farklılıklar saptanmıştır bu yüzden daha geniş örneklemli ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** KL-6, nikotin bağımlılığı, solunum fonksiyon testi, karbonmonoksit difüzyon testi

## ABSTRACT

### **Krebs Von Den Lungen 6 (KL-6) Levels in Nicotine Addicts and Its Effects on Pulmonary Function Tests**

**Introduction:** Tobacco consumption remains the leading preventable cause of death worldwide and poses a significant public health concern. Both direct and indirect exposure to smoking can have harmful effects on various organs, tissues, and bodily systems, potentially leading to illnesses, disabilities, and even fatal outcomes. Among the most prevalent lung conditions linked to tobacco use are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial lung disease (ILD). This research focuses on evaluating the influence of serum KL-6 levels in tobacco users and examining its correlation with pulmonary function tests (PFT).

**Materials and Methods:** This study involved individuals over the age of 40 who met the inclusion criteria and had either sought assistance at the Smoking Cessation Clinic of Ankara Bilkent City Hospital between July 2023 and February 2025 or visited the pulmonology clinic for unrelated reasons despite never having smoked. Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Ankara City Hospital before initiating the research. A total of 168 eligible participants were included. Demographic data, including age, gender, and comorbid conditions, were documented. Serum KL-6 levels were assessed for all participants, alongside pulmonary function tests and carbon monoxide diffusion tests. The results of the study group and the control group were analyzed comparatively.

**Results:** Among the 85 smokers included in the study group, 42.4% were female and 57.6% were male, whereas in the control group, which consisted of 83 non-smokers, 75.9% were female and 24.1% were male. The average serum KL-6 level was measured at  $105.02 \pm 70.11$  U/mL in the study group and  $129.25 \pm 65.99$  U/mL in the control group ( $z=3.509$ ,  $p<0.001$ ). A statistically significant elevation in KL-6 levels was noted in the control group compared to the smokers. The determined cut-off value for serum KL-6 levels in nicotine-dependent individuals was 100.43 U/mL. While KL-6 levels did not show significant differences based on

factors such as age at smoking initiation, daily cigarette consumption, or smoking duration, a notable difference was found in relation to pack-years of smoking. Those with a smoking history exceeding 30 pack-years exhibited lower KL-6 levels than individuals with less than 20 pack-years. No statistically significant association was identified between KL-6 levels and either age or gender across all participants. However, KL-6 levels demonstrated a significant positive correlation with DLCO, DLCOcorr, RV/TLC(%), and RV values. Conversely, no meaningful relationship was detected between KL-6 levels and FEV1, FVC, FEV1/FVC(%), FEF25-75(%), DLCO/VA, VA, or TLC

**Conclusion:** This study demonstrated a notable variation in KL-6 levels between the experimental and control groups. However, in contrast to previous studies, higher KL-6 levels were observed in the non-smoking individuals. One possible explanation for this discrepancy is that our study included individuals over 40 years old, while other studies often involved younger populations. It is also hypothesized that KL-6 levels might show more pronounced changes in sputum or bronchoalveolar lavage before becoming elevated in the serum. Some inconsistencies with existing literature were noted, suggesting the need for future research with larger sample sizes.

**Keywords:** KL-6, nicotine addiction, pulmonary function test, carbon monoxide diffusion test

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyadaki tek başına bağımsız olarak en büyük önlenebilir ölüm nedeni ve toplum sağlığı problemi tütün ve tütün ürünlerinin kullanılmasıdır. Direkt veya dolaylı olarak tütün maruziyeti sonucu bedendeki bütün sistemler, organlar ve dokular olumsuz etkilenir. Bu olumsuz sonuçlar kalıcı sakatlıklara, hastalıklara ve hatta ölümlere sebep olabilecek kadar şiddetlidir(1).

Dünya çapında yaklaşık 1 milyar sigara içicisi bulunmaktadır. Sigara alışkanlığı ülkemizde her yıl 100.000, dünya genelinde ise 8 milyon insanın ölümüne neden gösterilmektedir. Kayıtlar gösteriyor ki, bahsedilen bu ölümlerin yaklaşık 6 milyonu direkt olarak tüketilen sigara sonucu oluşurken yaklaşık 1 milyona yakını ise tütün dumanı maruziyeti ile dolaylı olarak oluşmaktadır(2). Akciğer malignitelerinin %85'i, koroner kalp hastalıklarından kaynaklanan ölümlerin ise %30'u direkt veya dolaylı olarak sigara maruziyeti sonrası ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda sigara dumanı maruziyeti amfizem, bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve interstisyel akciğer hastalığı gibi ciddi akciğer hastalıkları riskini arttırmaktadır(3, 4).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), hava yollarındaki (bronşit, bronşiyolit) ve/veya alveollerdeki (amfizem) hasarlar nedeniyle nefes darlığı, öksürük ve balgam gibi uzun süreli semptomlarla kendini gösteren, çoğunlukla ilerleyici ve geri dönüşümsüz hava akışı kısıtlamasına yol açan heterojen bir akciğer hastalığıdır. KOA teşhisi spirometri ile kalıcı hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konulmaktadır(5). Sigara içmek, KOA'nın en önemli nedenidir ve sigara içenlerin yarısından fazlasında bu hastalık ortaya çıkmaktadır(6). Dünyanın farklı bölgelerinde değişmekle beraber KOA'nın dünya çapındaki prevalansının %10,3 olduğu bilinmektedir. Türkiye'de ise prevalansı %19,2'dir. KOA 2005 yılında, dünya genelinde kaybedilen Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yıllarının (DALY) sekizinci en yaygın nedeni iken, 2013'te beşinci sıraya yükselmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise KOA, iskemik kalp hastalığının ardından DALY kaybına yol açan ikinci en büyük nedendir(5). Dünyadaki ölüm nedenleri arasında KOA'nın üçüncü sırada olduğu bilinmektedir. KOA oluşumunun önlenmesi için

en sağlıklı, basit ve bir o kadar da ucuz olan yöntem sigara maruziyetinden tamamen uzaklaşmaktır. Sigara bırakıldığı zaman solunumsal şikayetler ve akciğer fonksiyonlarının kayıp hızı azalmaktadır(7).

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); akciğerin interstisyumunda çeşitli inflamasyon ve fibrozis paterni ile tanımlanan çok çeşitli pulmoner hastalık grubudur. İnterstisyel akciğer hastalığı tip 2 pnömositlerin hasarı ve rejenerasyonu ile meydana geldiği bilinmekte olup tip 2 pnömositlerden türetilen maddeler interstisyel akciğer hastalığı biyobelirteçleri arasında kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler arasında yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein olan KL-6 önemli bir yer almaktadır(8). Günümüzde sıklıkla interstisyel akciğer hastalığında bir biyobelirteç olarak kullanılan KL-6'nın sigara içimine bağlı gelişen hava yolu epitelyum hasarıyla da kanda ve hava yolu salgılarında tespit edildiği varsayılmaktadır(9).

Krebs von den lungen 6 (KL-6), MUC1 geni (Mucin 1 geni) tarafından kodlanan ve esas olarak tip II alveolar epitelyum hücrelerini hücre yüzeyinde dağılan yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. KL-6 bronş epitel hücrelerinden ve yapısı bozulmuş tip 2 pnömonsitlerden salgılanmaktadır. Hücresel düzeyindeki hasara bağlı alveolo-kapiller membranda geçirgenlik artışı olmaktadır ve bu geçirgenlik artışının bir sonucu olarak serum seviyelerinde KL-6 düzeyi yükselmektedir(8). Yapılan birçok çalışmada, interstisyel akciğer hastalıklarında serum KL-6 düzeyinin arttığı gösterilmiş. Aynı zamanda akut interstisyel pnömonitisin de belirteçlerinden biri olarak yükseldiği saptanmıştır(10).

Yapılan diğer çalışmalarda interstisyel pnömoni olgularda yaş ilerledikçe serum KL-6 düzeyi artmakta ve 40 yaş altında kadın ve erkeklerde fark saptanmazken, 40 yaş üzerinde erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da sigara içenlerde KL-6 değeri yüksek bulunmuştur. İnterstisyel pnömoniler için serum KL-6 cut-off değeri 500 U/ml olarak saptanmıştır(11).

Avrupada yapılan ve yaklaşık 200 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında KL-6 düzeyinin KOAH'tan bağımsız olarak yaşlanma ve kronik sigara içme öyküsü ile arttığı gösterilmiş(9).

Tüm bu bulgular ışığında, bu çalışmada tütün kullanan olgularda serum KL-6 düzeyi ve bunun solunum fonksiyon testleri (SFT) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TÜTÜN

#### 2.1.1. Tütün Bitkisi

Tütün, patlıcangiller (Solanaceae) familyasına ait *Nicotiana* cinsinden tek yıllık bir bitki türüdür. Bu bitkinin keyif verici olan türleri *Nicotiana tabacum* ve *Nicotiana rustica* olmakla birlikte *nicotiana* birçok biyolojik aktiviteye sahip yetmiş civarı tür barındırır(12).

Tütün yaprağı, içerdiği zengin kimyasal bileşenler nedeniyle oldukça kompleks bir yapıya sahiptir. Yapısında kül, selüloz ve lignin gibi kaba lifler, pentosanlar, pektinler ve çeşitli fenolik bileşikler yer alır. Ayrıca, polifenoller, fenolik asitler ve türevleriyle birlikte eterde çözünebilen organik asitler (okzalik, sitrik ve malik asit gibi), proteinler ve suda çözünebilen azot bileşikleri (amino asitler, amitler, amonyak ve nitrat bileşikleri) de tütün yaprağında önemli bir yer tutar. Bunun yanı sıra, şekerler, nişasta ve dekstrin gibi dinamik karbonhidratlar da yaprakların temel bileşenleri arasındadır. Nikotin ise bitkinin köklerinde sentezlenerek yapraklarda biriktiğinden, tütün yaprakları hem bitkinin en değerli kısmı hem de nikotin içeriği açısından en kritik bölgesidir. Bu bileşenler, tütünün kimyasal özelliklerini belirleyerek hem bitkinin işlenme sürecini hem de tüketildiğinde insan sağlığı üzerindeki etkilerini doğrudan şekillendirir(13).

Tütün, altmıştan fazla fenolik bileşik içerir. Bu bileşiklerin yanmasıyla daha toksik serbest fenoller oluşur. Tütünün zararlarının %95'i, tütün bitkisinin yaprağındaki alkaloidlerden kaynaklanmaktadır(14). Tütün ürünleri, tütün bitkisinin yaprağının bütünü veya bir kısmı kullanılarak üretilir ve genellikle emme, tütürme, çiğneme ya da burun yoluyla kullanılır. Yaygın tütün ürünleri arasında nargilelik tütün, sigara, puro, sarmalık kıyılmış tütün, enfiye tütünü, pipo tütünü ve çiğnemelik tütün yer alır. Tütünün en yaygın kullanılan şekli ise sigaradır(15).

### 2.1.2. Tütün Tarihçesi

Kayıtlarda bilindiği kadarıyla tütünün tarımsal olarak işlenmesi ilk olarak Milattan önce (M.Ö.) 6000 li yıllarda Amerika kıtasında ortaya çıkmıştır. Christopher Colombus'un 1492 yılında Küba'ya seyahati ile Avrupa'da tütün ilk kez keşfedilmiştir. Küba'daki insanlar Tobacos olarak adlandırmışlardır. Tütünün zararlı olabileceğini ilk kez bir denizci olan Rodrigo de Jerez görmüştür(15).

Mısır ve Mezopotamya'nın diğer ülkelerinde tütün kullanım şekli yaygın olarak tütsüdür(16). Bir Fransa elçisi olan Jean Nicot 1559 yılında tütün kullanımının baş ağrısı, öksürük, astım gibi birtakım hastalıklara iyi geldiği hakkında toplumu bilgilendirmiştir. Bu sebeptendir ki; Fransadan Avrupanın diğer ülkelerine yayılan tütüne Jean Nicot'tan esinlenilerek "nicotiana" ismi verilmiştir(17).

Bu keşiflerden belli bir süre sonra tütün kullanımının insan sağlığına negatif etkilerinin idrak edilmesi üzerine tütüne harcanan para gereksiz görülmüştür ve tütün tüketimine birtakım sınırlamalar getirilmiştir. Tütün tüketiminin yasaklanması ise ilk olarak Amerika ve İspanya kiliselerinde 1575'te başlamıştır. Tütün tüketiminin hapis ve ölüm cezası gibi ciddi yasaklamalara rağmen hala devam ettiği görülmüştür. Tütünün sigara şeklinde kullanılması ilk olarak İspanya'da başlamış, ardından Fransa'da tüketim devam etmiştir. 1856'da Kırım savaşındaki askerlerin tütünü gazete kağıdına sararak kullanmaları sigara sanayisinin temeli atmıştır ve savaş bittiğinde ülkelere dönen askerlerin bu alışkanlıklarına devam ettiği görülmüştür(15). Tütün kullanımının artması ve eş zamanlı olarak hastalık ve ölümlerin de artmasıyla tıp alanında birçok araştırma ve çalışma yapılmaya başlanmıştır. 1964'te Surgeon General Raporu'nda tütün kullanımı insan hayatına yapmış olduğu zararlar hakkında ilk uyarı yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise 1970 yıllarında tütün ve tütün ürünlerinin insan sağlığına olan zararlarını belirtmiştir(18).

Tütün Osmanlı topraklarından İstanbul'a Avrupalı tüccarlar tarafından getirilmiş olduğu bilinmektedir. Böylece artık Osmanlı'da da tütün tarımı aktif olarak yapılmaya başlanmıştır. Yine Avrupa'da da olduğu gibi tütün kullanımının

artmasıyla birlikte tütüne bağlı yan etkiler ve hastalıkları ortaya çıkınca yasaklamalar getirilmiştir. 1634 yılında IV.Murat tarafından kesin kurallar ile yasaklanmış olan tütün kullanımı, IV.Mehmet tarafından 1646 da tekrar serbest bırakılmıştır, bu serbest bırakılma ile tütün kullanımı yine artmaya başlamıştır ve 1678 yılından itibaren tütünden gümrük vergisi alınmaya başlanmıştır(15, 19).

1980'lerin başında Türkiye'de TEKEL'in kontrolünde olan sigaranın üretimi, fiyatlandırması, tütün ve sigara satışı özelleştirilmiştir. Özelleştirme aynı zamanda tütün ürünlerinin reklam çalışmalarını belirgin derecede arttırmıştır. Bu çalışmalarda artış tütün ve tütün ürünlerinin kullanımındaki artışı beraberinde getirmiştir(20).

### **2.1.3. Dünyada ve Türkiye'de Tütün Kullanımı Epidemiyolojisi**

Çağımızın en büyük sağlık problemlerinin başında yer alan sigara tüketimi; ucuz, kolay ulaşım sağlanabilen ve yasal olması sebebiyle hem ülkemizde hem de dünya genelinde ne yazık ki çok yaygındır. Tütün tüketimi, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, özellikle gençler arasında büyük bir toplum sağlığı problemi teşkil etmektedir. Ayrıca, nikotin içeriği nedeniyle çok büyük bir kitleyi etkileyen bağımlılık meselesidir. Türkiye topraklarında tütün üretimini yapılmaktadır ve bunun da etkisiyle dünya ülkeleri arasında tütün tüketiminde onuncu sıradadır. Sigara bağımlılığına bağlı ölüm sayısı 20. Yüzyılda toplam 20 milyon civarında iken 21. yüzyılda bu sayının yılda 5,4 milyon olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün öngörülerine göre sigara bağımlılığıyla ilgili bir an önce gerekli tedbirler alınmadığı takdirde 2030 yılında yıllık 8 milyonun üzerinde insanın ölümü kaçınılmaz olacaktır, bu ölümlerin yaklaşık %80'i gelişmekte olan toplumlarda meydana gelecektir. Ayrıca DSÖ, 21. yüzyıl hakkında da uyarılarda bulunmakta ve ölüm sayısının yaklaşık bir milyara ulaşacağını belirtmektedir. Gelişmekte olan ülkelere biri olan Türkiye, bu bakımdan yüksek riskli ülkeler içerisinde yer almaktadır(21).

Dünya genelindeki toplam tütün tüketiminin %60'ı, Türkiye'nin de içinde yer aldığı 10 ülke tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu tüketimde lider konumdaki

lkeler ise Hindistan, in ve Endonezya'dır. Türkiye'de tütün ve tütün ürünlerini kullanan kişi sayısı ortalama 17 milyona yakındır(15).

Tütün ve tütün ürünlerinin tüketimiyle alakalı saptanmış bir başka veri ise; ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile tütün kullanımı arasındaki ters orantıdır. Yani gelişmiş ülkelerde tütün ürünlerinin kullanımı düşük seviyelerde iken, gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranlarda tütün kullanımı mevcuttur. Buna ek olarak gelişmiş ülkelerde yaşayan kadın nüfusun tütün tüketimi; gelişmekte olan ya da az gelişmiş ülkelere göre daha fazla saptanmıştır. Yani bu veri aslında bize gelişmiş ülkelerde tütün ve tütün ürünlerine ulaşımın kadın nüfusu üzerine artmakta olduğu; cinsiyetler arası farkın giderek azalmakta olduğunu ancak gelişmekte olan ülkelerde ise cinsiyetler arası farkın hala korunmakta olduğunu göstermektedir(22).

Anket sonuçlarına göre, sigarayı yalnızca merak nedeniyle deneyen gençlerin yarısından fazlası, sigara içmeye devam etmektedir. Türkiye’de lise çağındaki gençlerin yaklaşık %27’si sigara kullanmaktadır. Küresel Gençlik Tütün Araştırması’na ait Türkiye verilerine göre, öğrencilerin %29’u sigarayı en az bir kez denemiştir. Bu çalışmada dikkate değer bir bulgu da, sigarayı deneyenlerin neredeyse üçte birinin, yani %29,5’inin, 10 yaşından önce bu alışkanlığı edinmiş olmalarıdır. Yapılan araştırmalardan elde edilen önemli bir sonuç, sigara kullanmaya başlayan bireylerin büyük bir kısmının 20 yaşını geçmeden bu alışkanlığa başladığı ve sigara içenlerin yaş ortalamasının giderek düştüğüdür. Bu verilere dayanarak, Türkiye’deki gençlerin yaklaşık olarak %25 ile %50’sinin, gençlik dönemlerinde (DSÖ’ye göre 15-24 yaş arası) sigarayla tanıştığı anlaşılmaktadır. Sigara kullanımının nedenleri konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır, ancak ne sürülen sebepler arasında psikolojik, genetik ve sosyal faktörler, aile yapısı, sigara içen aile üyelerinin etkisi ve akran baskısı gibi unsurlar bulunmaktadır(23).

Dünya Sağlık rgt’nün (DSÖ) 2021 tarihli Küresel Tütün Salgını Raporu’na göre, Türkiye’de tütün tüketenlerin toplam oranı %30,7 olup, bu oran erkeklerde %42,1, kadınlarda ise %19,2 olarak belirlenmiştir. Son yıllardaki eğilimler, erkeklerde tütün kullanımının azalırken, kadınlarda artış gösterdiğini ortaya koymaktadır(24).

#### **2.1.4. Nikotin**

Nikotin psikoaktif bir maddedir ve tütün bağımlılığının temelini oluşturmaktadır. Nikotin, alkaloid yapıda organik azot içeren; renksiz, uçucu bir sıvıdır(25).

Bir sigarada yaklaşık 9-20 mg nikotin bulunmakla birlikte içerdiği nikotin miktarı tütün türüne işlenme sürecine bağlı olarak değişmektedir. Ancak, sigaradaki nikotinin büyük bir bölümü yanarak farklı bileşiklere dönüşür ve yalnızca 1-2 mg'lık kısmı vücut tarafından emilir. Sigara dumanında bulunan ve çapı 0,1-1 mikron arasında değişen katran damlacıkları, nikotini solunum yoluyla bronşiyollere ve ardından alveollere taşır. Emilimin ardından nikotin, yaklaşık 30 dakika içinde kanda en yüksek seviyesine ulaşır ve ortalama iki saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. Vücutta nikotin metabolizmasının büyük kısmı karaciğerde gerçekleşir. Burada oksidasyona uğrayarak kotinin adlı asidik metabolite dönüşür. Kotinin, nikotine kıyasla daha düşük farmakolojik etkiye sahiptir. Nikotinin bir diğer metaboliti ise N-oksittir. Nikotin ve türevleri, böbrekler aracılığıyla vücuttan atılır. Ayrıca, nikotinin farmakolojik etkisini belirleyen en önemli faktörlerden biri de dozudur. Düşük miktarlarda alındığında uyarıcı bir etki gösterirken, yüksek dozlarda başlangıçta uyarıcı, sonrasında ise yatıştırıcı bir etki yaratmaktadır(14).

#### **2.2. NİKOTİN BAĞIMLILIĞI**

Bağımlılık, genetik yatkınlık, psikososyal etmenler ve çevresel koşulların etkisiyle gelişen, kronik bir nörobiyolojik hastalık olarak tanımlanır. Kişinin, kullandığı maddeye karşı tolerans geliştirmesi sonucunda giderek artan miktarlarda ve başlangıçtaki amacının dışında kullanmaya devam etmesi, bağımlılığın temel özelliklerinden biridir. Madde kullanımının birey için ciddi sorunlara yol açmasına rağmen devam etmesi ve madde kullanımı azaltıldığında ya da tamamen bırakıldığında yoksunluk belirtilerinin görülmesi, bu durumun en belirgin göstergelerindendir(26).

Bağımlılık yapan maddelerin temel ortak özelliği, kendi kullanımını teşvik eden sağlamlaştırıcı etkilere sahip olmalarıdır. Bu maddeler, beyindeki ödül sistemini etkileyerek keyif verici duygular yaratırken, kişinin tekrar tekrar kullanmasına ve zamanla bağımlı hale gelmesine yol açar. Bağımlı birey, maruz kaldığı tüm bu olumsuz sonuçlara rağmen, kontrolünü kaybederek artan şiddette madde kullanımına devam eder(27).

“Amerikan Psikiyatri Birliğinin (DSM-V) tanı kriterlerine göre Tütün Kullanım Bozukluğu; bir yıl içinde aşağıda belirtilen en az iki kriterin görülmesiyle ortaya çıkan ve bireyde klinik olarak belirgin bir sıkıntıya veya işlevsellikte bozulmaya neden olan anormal tütün kullanım örüntüsü tanımlanmıştır. Belirtilen maddeler:

1. Tütün kullanımı amaçladığından fazla miktarlara çıkmış veya olduğundan daha uzun bir süre tüketiliyor ise.
2. Tütün kullanmayı bırakmak veya kontrol altında tutmak için sürekli olarak bir istek ya da başarısız çabalar vardır.
3. Tütün temini, tütün kullanmak ya da tütün kullanımının yarattığı etkilerden kurtulmak için normalden daha fazla zaman ayırma vardır.
4. Tütün kullanmak için özlem, veya güçlü bir tütün kullanma isteği
5. Evde, işte ya da okulda, bireyin başlıca sorumluluklarını yerine getiremeyecek duruma gelmesine yol açan tekrarlayan tütün kullanımı.
6. Tütünün kullanımının etkisiyle sürekli veya tekrarlayan toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın kullanımını devam ettirme.
7. Tütün tüketiminden ötürü bazı toplumsal, işle ilgili aktivitelerin ya da çeşitli etkinliklerin bırakılması ya da azaltılması.
8. Örneğin yatakta sigara içme gibi fiziksel olarak risk oluşturabilecek durumlarda dahi tekrarlayan tütün kullanımı

9. Tütün kullanımının sebep olduğu ya da tetiklediği, sürekli veya tekrarlayan bedensel ya da ruhsal bir sorun olduğuna dair bilgiye rağmen, tütün kullanımına devam edilmesi.

10. Dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması, aşağıdaki durumlardan biriyle tanımlanır:

a. Tütün kullanımının etkisini elde edebilmek veya eksikliğini giderebilmek için giderek artan miktarlarda kullanma ihtiyacı.

b. Aynı miktarda tütün kullanılsa da belirgin bir şekilde daha az etki alınması.

11. Yoksunluk gelişmiş olması, aşağıdaki durumlardan biriyle tanımlanır:

a. Tütüne özgü yoksunluk sendromu

b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak veya kaçınmak için tütün ya da tütünle yakından ilişkili olan nikotin alınır(28).

Nikotin bağımlılığını tespit etmede birçok çeşit test bulunmaktadır. En sık ise Fagerström nikotin bağımlılık testi kullanılır. Fagerström ve arkadaşlarının geliştirdiği altı sorudan oluşan test; 2004'te Türkiye'de güvenilirlik ve geçerliliği Uysal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yapılan çalışmada Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi'nin (FNBT) sigara bırakma merkezlerinde uygulanabileceği ve güvenilirliğinin orta düzeyde olduğu saptanmıştır (Tablo 1)(29).

**Tablo 1. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)**

|                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. İlk sigaranızı sabah uandıktan sonra ne kadar süre içerisinde içersiniz?</b><br>a) Uyanır uyanmaz ilk 5 dakika içinde (3 puan)<br>b) 6-30 dakika içerisinde (2 puan)<br>c) 31-60 dakika içerisinde (1 puan)<br>d) 1 saatten fazla sürede (0 puan) |
| <b>2. Örneğin otobüs, hastane gibi sigara içmenin yasak olduğu yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz?</b><br>a) Evet (1 puan) b) Hayır (0 puan)                                                                                                 |
| <b>3. İçmeden duramayacağınız, diğer bir deyişle vazgeçemeyeceğiniz sigara hangisidir?</b><br>a) Sabah içilen ilk sigara (1 puan)<br>b) Diğer herhangi bir sigara (0 puan)                                                                              |
| <b>4. Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?</b><br>a) 31 veya daha fazlası (3 puan)<br>b) 21-30 (2 puan)<br>c) 11-20 (1 puan)<br>d) 10 adet veya daha az (0 puan)                                                                                          |
| <b>5. Sabah uyanmayı izleyen ilk saatlerde, günün diğer saatlerine göre daha sık sigara içer misiniz?</b><br>Evet (1 puan) b) Hayır (0 puan)                                                                                                            |
| <b>6. Günün büyük bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar hasta olsanız bile sigara içer misiniz?</b><br>Evet (1 puan) b) Hayır (0 puan)                                                                                                        |
| <b>Toplam skor:</b><br><b>0-2: Çok düşük bağımlılık</b><br><b>3-4: Düşük bağımlılık</b><br><b>5: Orta düzeyde bağımlılık</b><br><b>6-7: Yüksek bağımlılık</b><br><b>8-10: Çok yüksek bağımlılık</b>                                                     |

### 2.2.1. Nikotin Bağımlılığının Nörobiyolojisi

Amerika Cerrahlar Birliği tarafından “Nikotin bağımlılığı” ilk kez tanımlanmıştır(30). Bu tarihten itibaren tütünün ana maddesi olan nikotinin bağımlılık yapıcı özelliği üzerine daha fazla yoğunlaşmıştır(31).

Nikotinin başlıca etkileri prefrontal korteks, talamus ve görme sistemi üzerindedir. Bağımlılık yapıcı özelliği ile tütün ürünlerinin tüketimi ile saptanan ödül etkisi başlıca mezolimbik yolak aracılığıyla gerçekleşmektedir. Nikotin, mezolimbik sistemdeki nikotinik kolinerjik reseptörleri uyarak, nöadrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik, vazopressin ve glutamaterjik sistemlerle birlikte hipotalamo-hipofiz-adrenal sisteminin stres yanıtını etkiler. Nikotin, başlıca beyin, otonomik gangliyon ve nöromusküler bileşkedeki asetilkolin reseptörlerinin nikotinik alt tiplerinin agonisti olarak etkisini gösterir. Merkezi sinir sistemindeki ana nikotinik reseptör alt tipleri  $\alpha 7$  ve  $\alpha 4 \beta 2$ 'dir. Nikotinin olumlu pekiştirici etkilerinden önemli olanı; ventral tegmental alandan limbik sisteme ve kortekse uzanan dopaminerjik yolaklardaki nikotin aktivitesidir(32).

Kısa süreli nikotin kullanımı beyin kan akışını artırırken, uzun vadede bu akışta azalma gözlemlenir. Periferik nikotin reseptörlerinin uyarılması, otonomik etkiler yaratır zamanla bu reseptörlerde duyarsızlık oluşur. Bu duyarsızlaşma yeterli düzeyde uyarılmamaya neden olmaktadır. Buna bağlı olarak nikotinerjik asetilkolin reseptörlerinin sayısında artış meydana gelir ve tüm bunları sonucu olarak içilen sigara miktarının artışına sebep olur(33).

$\alpha 4\beta 2$  nikotinik reseptörleri, kronik ve aralıklı şekilde nikotin alınmasına uyum sağlarlar. Başlangıçta, dinlenme halinde bulunan bu reseptörler nikotin ortama girdiğinde aktive olur ve dopamin salınımını tetikler. Sigara içimi süresince, bu reseptörler giderek duyarsızlaşır ve geçici olarak işlevini kaybeder. Bu süreç zarfında reseptörler, ne asetilkoline ne de nikotine tepki veremez, bu yüzden sigara içilmeye devam etse de nikotinin keyif verici etkisi hissedilmez. Nikotinik reseptörlerin duyarsızlaşma süreci, bir adet sigara içiminin normal süresi içinde gerçekleşir. Art arda sigara içildiğinde, duyarsızlaşan reseptörler uyarıcı etki göstermez. Yaklaşık 30-45 dakika sonra  $\alpha 4\beta 2$  reseptörleri yeniden duyarlı hale gelir ve bu süreçte dopamin ihtiyacı, yoksunluk ve istek gibi belirtileri başlatır. Reseptörlerin duyarsızlaşması, nöronların kolinerjik reseptör sayısını artırmaya yol açar buna upregülasyon denilmektedir. Kronik nikotin maruziyetiyle ortaya çıkan nöroadaptasyonlar, nikotine karşı tolerans gelişmesine neden olur. Tolerans gelişmesiyle birlikte tüketilen tütün miktarında artma görülür. Reseptör sayısındaki artışa rağmen, bir süre sonra tüm reseptörler yine duyarsızlaşır. Bu artan reseptör sayısı, isteği daha da güçlendirir. Başlangıçta, sigara içmenin amacı dopamin salınımını artırmakken, süreç ilerledikçe asıl hedef, isteği engellemek haline gelir. Nikotin maruziyeti sonrasında birkaç saat içinde nikotin yoksunluk sendromu başlar. Bu sendrom sinirlilik, öfke, kaygı, depresif ruh hali, konsantrasyon zorluğu, uykusuzluk ve çarpıntı gibi belirtilerle karakterizedir(34).

### **2.2.2. Nikotin Bağımlılığının Farmakokinetiği**

Sigaranın fiziksel bağımlılığı ve bağımlılığın devamı için en önemli madde nikotindir. Nikotin molekülü farklı stereoizomerlere sahiptir. Aktif olan izomer S izomeridir; bu izomer, nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir.

Diğer izomer olan R izomeri ise, nikotinin zayıf bir kolinerjik reseptör agonisti olarak kabul edilir. Sigara ve diğer tütün ürünleri kullanıldığında, tütünden nikotin ayrılmaktadır. Bir adet sigarada yaklaşık 0,8 gram tütün ve 9-20 mg nikotin bulunur. İçilen her sigarada yaklaşık 15 mg nikotin bulunmasında rağmen sigara dumanının tamamı inhale edilemez ve bir kısmı yanarak tahrip olur. Bu nedenle içerisindeki nikotinin tahmini %10'u (1-2 mg) absorbe edilir. Sigara dumanındaki nikotin partikülleri sırasıyla akciğerlere gider ve küçük hava yollarının geniş yüzey alanı sayesinde hızla kan dolaşımına karışarak beyne ulaşmış olur(35). Yapı olarak küçük boyutta ve yağlarda çözünebildiğinden mukozalardan rahatlıkla emilir. Hücre membranından geçişi pH'ya bağlıdır. Asit ortamda iyonize olup zorlu emilmesine rağmen, alkali ortamda non-iyonizedir ve kolaylıkla emilir. Dokulara dağılan nikotin; kişinin tütün ürününü çekme hacmine, derinliğine, ürünün oda havasındaki dilüsyonuna ve çekme sıklığına bağlıdır(35, 36).

Nikotinin yarı ömrü yaklaşık iki saattir. Düzenli sigara içicilerinde plazma nikotin seviyesi 20-40 ng/mL arasında değişir. Beyinde etkili bir seviyeye ulaşan nikotin, yaklaşık 30 dakika sonra karaciğer ve kısmen akciğerlerde metabolize edilerek renal yolla uzaklaştırılır. Nikotinin ana metaboliti kotinindir ve kotininin yarı ömrü 14-20 saattir(36).

Nikotinin kotinine dönüşümünden %90 oranında sorumlu olan enzim CYP2A6'dır. Bu enzim karaciğerde bulunmaktadır. Kotinin ise trans3'-hidroksikotinin ile 3 hidroksikotinin'e çevrilir ki, bu dönüşümün tamamıyla CYP2A6 enzimi ile olmaktadır. CYP2A6'nın genetik farklılık göstermesi ile nikotin metabolizması kişiler arasında belirli farklılıklar göstermektedir. Nikotini CYP2A6 yoluyla daha yavaş metabolize eden kişiler, sigara bağımlısı olmada yüksek risk taşımaktadırlar(37). Nikotin metabolizmasının %10'undan sorumlu enzim ise CYP2B6'dir(38).

### **2.3. NİKOTİN BAĞIMLILIĞININ SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tütün ve tütün dumanında insan sağlığı üzerine zarara neden olan birçok farklı türde zararlı madde bulunmaktadır. Zararlı maddelerden birkaçı doğrudan ağız mukozası içinde ve ana bronşlarda etkilerini ortaya çıkarmakla birlikte dolaylı yoldan ağız ve

akciğerlerden emilerek kana karışarak vücuttaki tüm doku ve hücrelere nüfuz etmektedir. Bu doğrudan ve dolaylı etkilere ek olarak tütün dumanına maruz kalan ancak tütün kullanımı olmayan kişilerde de birçok kötü sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Tütün ve tütün ürünlerinin yanması ile aktifleşen ve insan vücudu için en tehlikeli olan maddeler; nikotin, karbon monoksit, katran ve hidrojen siyaniddir. İçilen bir sigara ile yaklaşık 2-3 mg nikotin ve 20-30 ml karbondioksit vücuda alınır. Sigaranın yanması sonucu oluşan dumanında bilinen yaklaşık dört binden fazla molekül vardır. Bu moleküller zehirli, siliatoksik veya kansere neden olan gaz partikülleri halindedir ve tahmini olarak %1-3 civarında nikotin içerdiği düşünülmektedir(39).

Dünyadaki bağımsız olarak en büyük önlenebilir ölüm nedeni ve toplum sağlığı sorunu tütün ve tütün ürünlerinin kullanılmasıdır. Direkt veya dolaylı olarak tütün maruziyeti sonucu bedendeki bütün sistemler, organlar ve dokular olumsuz etkilenir. Bu olumsuz sonuçlar kalıcı sakatlıklara, hastalıklara ve hatta ölümlere sebep olabilecek kadar şiddetlidir. Tablo 2’de sigara ile ilgili sağlık problemleri genel olarak belirtilmektedir(40).

**Tablo 2.** Sigara ile İlgili Sağlık Problemleri

| <b>Kanser Türleri</b>                                                                                                    | <b>Sigara Kaynaklı Kronik Hastalıklar</b>                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Baş ve Boyun Kanseri:</b><br>Orofarinks, Larinks ve özefagus                                                          | <b>Sinir ve Dolaşım Sistemi Hastalıkları:</b><br>-İnme<br>-Körlük, katarakt<br>-Yaşa bağlı maküler dejenerasyon                                                                           |
| <b>Solunum Yolları Kanseri:</b><br>Trakea, Bronş ve Akciğer                                                              | <b>Cinsel Sağlık Problemleri</b><br>-Eretil disfonksiyon*                                                                                                                                 |
| <b>Sindirim Sistemi Kanseri:</b><br>Mide, karaciğer*, pankreas ve kolorektal                                             | <b>Kalp ve Damar Hastalıkları:</b><br>- Aort anevrizması<br>- Koroner kalp hastalıkları (miyokard enfarktüsü)<br>- Aterosklerotik periferik damar hastalığı                               |
| <b>Akut Miyeloid Lösemi</b>                                                                                              | <b>Solunum Sistemi Hastalıkları:</b><br>-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı<br>-Pnömoni<br>-Tüberküloz*<br>-Astım                                                                        |
| <b>Ürogenital Kanseri:</b><br>Böbrek, mesane, üreter ve serviks                                                          | <b>Kas-İskelet ve Bağışıklık Sistemi Sorunları:</b><br>-Osteoporoz<br>-Romatoid artrit *<br>-İmmün fonksiyonlarda bozulma                                                                 |
| <b>Üreme Sağlığı ve Kemik Hastalıkları:</b><br>-Kadınlarda doğurganlıkta azalma<br>-Kalça kırıkları<br>-Ektopik gebelik* | <b>Doğumsal ve Diş Sağlığı Problemleri:</b><br>- Anne sigara içimine bağlı doğumsal anormallikler<br>- Periodontal (Diş eti) hastalıkları<br>- Ağız-yüz yarıkları (Yarık damak ve dudak)* |

\*: Sigara ile ilgisi bulunan yeni hastalıklar

### 2.3.1. Nikotin Bağımlılığı ve Artan Hastalık Riskleri

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımına bağlı olarak ölüme neden olabilecek kadar ciddi düzeyde birçok hastalık ve komorbiditeler mevcuttur. Bunlar arasında akciğer kanseri başta olmak üzere vücudumuzun çoğu organ ve dokusunda oluşan maligniteler, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, KOAH başta olmak üzere solunum yolu hastalıkları, kas-iskelet ve üreme fonksiyon bozuklukları sayılmaktadır. Örneğin tütün ve tütün dumanına maruziyet vücudun bağışıklık sisteminde defektlere neden olmaktadır. Bu defektlerde bireyin çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı vücut direncini düşürmektedir. Bunun sonucunda bireyin influenza gibi viral ve pnömokok gibi bakteriyel mikroorganizmalara karşı enfekte olma olasılığı yaklaşık iki kat artmaktadır. Bu gibi mikroorganizmalar ile karşılaşan bireyin semptomları tütün kullanımı olmayan bireylere göre çok daha şiddetlidir(41).

Tütün dumanı trakea ve bronş sistemindeki polimorfonüveli lökosit miktarlarında artışa sebep olmaktadır ve bu lökositler proteazlardan elastaz üretimi sağlar. Artan elastaz, tütün dumanı maruziyeti olmayan bireylere göre daha fazla miktarda elastini parçalar. Tütün dumanının kümülatif etkisi ile inflamasyona neden olan hücreler solunum sisteminin distal kesimlerinde birikmekte ve oksidatif strese neden olmaktadır. Birikim zaman içerisinde; kronik bronşit, amfizem ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına neden olmaktadır. Solunum yolu hastalıklarının semptomları genellikle; öksürük, balgam ve nefes darlığı gibi kişi ve çevresini rahatsız edebilecek düzeydedir(1).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), geri dönüşü olmayan ve zamanla ilerleyen bir hava yolu daralmasıyla karakterize edilen, ancak önlenebilir ve yönetilebilir solunum hastalığıdır. KOAH'ın en büyük risk faktörü sigara kullanımıdır ve sigara içmeye devam edilmesi hastalığın seyrini hızlandırarak yaşam kaybı riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Yapılan araştırmalar, sigara içen bireylerde akciğer kanserine yakalanma ihtimalinin en güçlü göstergelerinden birinin KOAH olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun temel nedeni, tütün kullanımının hem KOAH gelişiminde hem de akciğer kanserinde ortak bir rol oynamasıdır. Ayrıca KOAH'ın ortaya çıkma süresi, sigara içme alışkanlığının süresi, sigara dumanındaki kanserojen

maddelerin türü ve DNA onarım mekanizmasındaki enzimatik değişiklikler de kanser riskini artıran önemli faktörler arasında yer almaktadır(42).

Akciğer malignitelerinin yaklaşık %85'inin en önemli sebebi sigara içimidir. Akciğer malignitesi olan ancak hiç sigara içmemiş bireyler %10'dan daha az orandadır. Akciğer malignitesinin yanında sigara kullanımına bağlı olarak vücutta birçok organ ve dokuda malignite gelişebilmektedir. Bu maligniteler arasında orofarinks, larinks, özefagus, dil ve dudak, karaciğer, pankreas, mesane, kolorektal, adrenal, mide ve genitoüriner sistem maligniteleri sayılabilmektedir(43).

Kas-iskelet sistemi hastalıkları içerisinde sayılan osteoporoz yine tütün kullanımına bağlı olarak bireylerde belirgin artış göstermektedir. Buna bağlı olarak tütün kullanımı olan menopoz sonrası kadın hastalarda %1,02 oranında kemik kayıpları görülebilmektedir ancak bu oran tütün kullanımı olmayan bireylerde %0,69 civarındadır. Postmenopozal kadın bireyler göz önüne alındığında aradaki fark önemini korumaktadır. Halk arasında bilinen kemik erimesi (osteoporoz) toplumda kadın bireylere özgü bir hastalık olarak bilinse de erkek bireylerde de kadınlara göre daha az da olsa görülebilmektedir. Sigara kullanımı olan erkeklerde de karşı cins gibi kemik kayıplarının arttığı bilinmektedir(44).

Tütün kullanımına bağlı olarak her iki cinsiyette üreme fonksiyonlarında da ciddi düzeyde zarar vermektedir. Bunların arasında abortus %39, ektopik gebelik %27, menopoza erken girme %17 ve %22 oranında ektopik gebelik görülmektedir. Tüm bu hastalıkların yanı sıra gelişmiş olan toplumlarda kadın bireylerde gebeliklerinde de yüksek oranda sigara tüketimine devam ettiği bilinmektedir. Sigara içimine devam eden annelerin bebeklerinde doğumsal anomaliler ve yaşamın erken döneminde sigara dumanına maruz kalınmasına bağlı olarak bebeklerde solunum yolu hastalıkları daha fazla oranda görülmektedir(45).

### **2.3.2. Nikotin Bağımlılığı ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı**

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), hava yollarındaki (bronşit, bronşiyolit) ve alveollerdeki (amfizem) yapısal değişikliklerin neden olduğu,

çoğunlukla ilerleyici ve kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, kompleks akciğer hastalığıdır. Bu hastalık, nefes darlığı, öksürük, balgam üretimi ve alevlenmeler gibi uzun süreli solunum semptomlarıyla seyreder. KOAH'ın en belirgin nedeni tütün kullanımıdır ve dünya genelinde her on sigara bağımlısından en az beşinde bu hastalık gözlemlenmektedir. KOAH, aynı zamanda dünya genelinde en yaygın ölümcül hastalıklar arasında üçüncü sırada yer almaktadır(5).

KOAH'ın patogenezi üzerine günümüzde kabul gören görüş sırasıyla şu şekilde özetlenebilir:

1. Sigara dumanına sürekli maruz kalma, akciğerlerin terminal bronşlarında immün mekanizmaların aktifleşmesine ve buna bağlı olarak immün hücrelerin birikmesine yol açar.
2. Biriken bu inflamatuvar hücreler, akciğerin ekstrasellüler matriksini hasara uğratan proteazlar salgılar.
3. Bu süreçle birlikte, matriks hücrelerinin birbirinden ayrılması ve oksidatif stresin etkisiyle, endotel hücreleri ve diğer yapısal hücreler programlı hücre ölümüne uğrar.
4. Elastin ve diğer ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yetersiz onarımı, hava boşluklarının genişlemesine ve akciğer dokusunda kalıcı geri döndürülemez hasara yol açar(30).

KOAH gelişimi ile birlikte vücutta hava akımının obstrüksiyonu, amfizem olarak adlandırılan havanın alveollerden çıkışında kısıtlılık olması, fazla mukus üretimi, siliyer yapılarda bozukluk ve ilerleyen dönemlerde pulmoner hipertansiyon ile birlikte kor pulmonale görülebilmektedir. Bu değişiklikler ile birlikte KOAH hastalarında nefes darlığı, öksürük, balgam üretimi, hipoksi, hiperkapnik solunum yetmezliği, yetersiz beslenmeye bağlı kilo kaybı ve duygudurumda bozulma gibi birçok semptom görülmektedir(46).

KOAH'ın gelişimini önlemek için uygulanabilecek en sağlıklı, etkili ve ekonomik çözüm sigarayı bırakmaktır. Sigara içmenin sonlandırılması, akciğer fonksiyonlarının kaybını yavaşlatan en önemli adım olup, aynı zamanda ileri KOAH hastalarında kullanılan steroid tedavisinin etkinliğini artırır ve solunum semptomlarını hafifletir. Sigara bağımlılığı, KOAH'ın ilerlemesini hızlandırarak yaşam süresini kısaltan en büyük faktördür. Bu nedenle, sigara kullanımını sonlandırmak, hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyerek hayati riskleri azaltan en güçlü tedavi yöntemidir(7).

Sigara bağımlısı her bireyin KOAH hastalığı için risk altında olduğu bilinmekle birlikte KOAH'tan kurtulmak için en yararlı yöntem sigarayı bırakmak veya sigaraya hiç başlamamaktır. Sigarayı bırakmak için birçok merkezde sigara bırakma poliklinikleri kurulmuştur. Sigara bırakma poliklinikleri bireylere sigaranın mevcut zararlarının anlatmak ve sigara bırakmak için tedavi yöntemleri sağlamakla kalmayıp aynı zamanda polikliniğe başvuran bireylerde KOAH semptomları mevcut ise ileri tetkik ve tedavi düzenlenmesi sağlamaktadır(46).

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) 2024 raporuna göre, KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların ölüm oranlarını düşürme veya uzun vadede akciğer fonksiyonlarını koruma konusunda kesin bir kanıt bulunmamaktadır. İlaçlar, genellikle kısa süreli semptomları hafifletmek, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini düşürmek gibi faydalar sağlamaktadır. Bu nedenle ilaç tedavisi, bireylerin semptomlarını yönetmeye odaklanırken, KOAH'tan korunmanın en etkili yolu sigara maruziyetinin sonlandırılmasıdır(5).

### **2.3.3. Nikotin Bağımlılığı ve Kanser**

Tüm dünyada ve ülkemizde ölümler arasında kalp ve damar hastalığından sonra ikinci sırada gelen kanser önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Bütün kanserler içerisinde akciğer kanseri %12,8 oranında görülür ve her iki cinsiyet arasında oldukça ölümcüldür. Akciğer kanserleri olgularının %90'dan fazlasının mortal olduğu bilinmektedir. Erkek cinsiyette tüm ölümler arasında akciğer kanseri birinci

sırada yer alırken, kadınlarda maligniteler arasında ilk sırada meme kanseri ve devamında ikinci sırada akciğer kanseri yer almaktadır(47).

Dünya çapında tahmini 1,6 milyon kişi akciğer kanseri sebebiyle her yıl hayatını yitirmektedir. Akciğer kanseri, çeşitli hücresel doku tiplerini içeren, çok aşamalı ve çok faktörlü bir kanser türüdür. Erken dönemde düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) ile tespit edilmesi, bu hastalığın tedavisinde önemli bir avantaj sağlayarak ölüm oranlarında belirgin bir düşüşe yol açabilir. Bu nedenle, erken tanı ve müdahale, akciğer kanserinin seyrini iyileştirebildiği ve hayatta kalma oranlarını artırdığı bilinmektedir(7).

Akciğer kanserinin meydana gelme şekli şu şekildedir; Sigara kullanan kişilerin bronş mukozasında silier yapıda bozukluk ve moleküler düzeyde dejenerasyonun olduğu, bronş mukozasında prolife hücre miktarını arttırdığı izlenmiştir. Bronşlarındaki siliyer direnç mekanizması işlevini kaybetmeye başlar ve sigara ile çekilen hava dışarı verilemez. Vücudun savunma mekanizmasında rol oynayan makrofajlar sigaradaki kanserojen maddeler ile savunmasız hale gelir. Sonuç olarak, hücreler yabancı ve zararlı maddelere karşı duyarsız hale gelir. Yapısı bozulmuş hücreler, kendilerini savunmak zorunda kalarak kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar ve akciğer epiteli kalınlaşır. Devamında kanserin meydana gelişi mitoz bölünme ile kontrolsüz çoğalmaya bağlı olur(3).

Akciğer kanseri hastalarında, sigara kullanımının üst ve alt loblarda yerleşim sıklığı üzerinde belirgin bir etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Sigara içmeyen bireylerde üst lob yerleşimi %56,5, alt lob yerleşimi ise %43,5 oranındayken; sigarayı bırakmış hastalarda bu oranlar sırasıyla %68.8 ve %31.2'ye yükselmiştir. Sigara içenlerde ise üst lob yerleşimi %75,7, alt lob yerleşimi ise %24,3 olarak belirlenmiştir. Sigara içenlerde üst lob yerleşiminin daha fazla olmasının temel sebeplerinden biri, tütün dumanındaki toksinlerin ve karsinojen maddelerin, daha düşük ventilasyon ve etkisiz lenfatik drenaj nedeniyle üst loblarda daha fazla birikmesidir. Ayrıca, dolaşım yoluyla gelen, kanserojenlerden koruyan maddelerin alt loblarda daha yüksek oranda bulunurken, üst loblarda daha az olduğu da bu durumu açıklayan önemli bir faktördür(48).

Fareler üzerinde 1931’de yapılan bir deney ile sigara dumanının cilt kanserine yol açtığı gözlemlenmiştir. Bunun ile birlikte çalışmalar geliştirilmiş ve sigaranın akciğer malignitesi haricinde birçok malignite ile ilişkisi olduğu gösterilmiş. Bu maligniteler arasında ağız-dudak, özefagus, larinks, farinks, pankreas, mesane, kolorektal, adrenal, karaciğer, mide, uterus, serviks ve miyeloid lösemi sayılmaktadır. Ancak, sigara kullanımı ile prostat, beyin, deri ve meme kanserleri, testis ve endometriyal kanserler, yumuşak doku sarkomları, lenfomalar ve melanomlar gibi kanser türleri ile doğrudan bir ilişki olup olmadığına dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır(43).

#### **2.3.4. Nikotin Bağımlılığı ve Ölüm**

Tütün kullanımı, dünya genelinde her yıl yaklaşık 8 milyon, Türkiye’de ise 100.000’den fazla ölümle sonuçlanmaktadır. Bu ölümlerin 6 milyonundan fazlası doğrudan tütün tüketimine bağlı iken, 1 milyon kadarı da sigara dumanına dolaylı olarak maruz kalmaktan kaynaklanmaktadır(2).

Sigara, yalnızca ölümle sonlanmayan yaklaşık 50 kronik hastalık ve 20’ye yakın ölümcül hastalıkla ilişkilidir(1). İçilen her bir sigara, yaşam süresini yaklaşık 5,5 dakika kısaltmaktadır. Tütün, hemen hemen her organ üzerinde zarar verici etki yaparak hem yaşam kalitesini hem de beklenen yaşam süresini ciddi şekilde azaltır. Uzun süreli sigara kullananların yarısı, tütünle ilgili hastalıklar nedeniyle erken yaşta hayatını kaybetmekte ve bu kişiler, ortalama 10 yıl daha az yaşamaktadır. Sigara içimi, her iki cinsiyette tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artıran en önemli faktörlerden biridir(49).

Erken ölümlerin başlıca sebeplerinden biri olan sigara kullanımı, önlenebilir olması nedeniyle de diğer ölüm nedenlerinden ayrılmaktadır. Tütün kullanımının önlenmesine yönelik başarılı bir mücadele, akciğer kanserleri başta olmak üzere, tütünle ilişkili hastalıklar nedeniyle her yıl yaklaşık 110.000 hayat kaybının engellenmesine olanak tanıyacaktır(50).

### 2.3.5. Nikotin Bağımlılığı ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları (Si-İAH), klinik, radyolojik ve histopatolojik açıdan farklı özellikler gösteren çok sayıda heterojen hastalık grubunu içermektedir. Si-İAH olarak tanınan başlıca hastalıklar, Respiratuvar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) ve Pulmoner langerhans hücreli histiyositozudur. Bununla birlikte, sigara kullanımı, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), romatoid artrit ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları, akut eozinofilik pnömoni ve pulmoner hemoraji sendromları gibi başka birçok ciddi hastalık için de önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 3)(51).

**Tablo 3.** Sigara ile ilişkili Olan İAH (Si-İAH)

|                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grup 1: Sigara ile sıkı bir bağ taşıyan interstisyel akciğer hastalıkları (İAH)</b><br>Respiratuvar bronşiyolit- ilişkili İAH (RB-İAH)<br>Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)<br>Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis (PLHH) |
| <b>Grup 2: Sigara kullanımının tetiklediği interstisyel akciğer hastalıkları (İAH)</b><br>Akut eozinofilik pnömoni<br>Pulmoner hemoraji sendromları                                                                                      |
| <b>Grup 3: Sigara içen bireylerde daha yaygın görülen İAH</b><br>İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)<br>Romatoid artrit ilişkili İAH                                                                                                      |

**2.3.5.1. Respiratuvar Bronşiyolit- ilişkili İAH (RB-İAH):** Respiratuvar bronşiyolit sigara içicilerinde çok sık olarak izlenen histopatolojik bir bulgudur ve hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. RB-İAH ise ağır sigara içicilerinin bir kısmında izlenen klinikopatolojik bir antite olup, anormal SFT ve görüntüleme bulguları ile karakterizedir(52). Bu hastalık ilk kez Niewoehner ve arkadaşları tarafından 1974 yılında saptanmıştır; hastalar sigara içen genç hastalardan oluşmakla birlikte hastaların yaklaşık yarısının semptomsuz olduğu gözlemlenmiştir(53). RB-İAH genellikle 30-40 yaşlarında, 30 paket/yıl ya da daha fazla sigara içme öyküsü olan aktif içicilerde izlenmektedir. Erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görülmektedir. RB-İAH'nin en sık klinik bulgusu hafif öksürük ve nefes darlığıdır. Hastaların yarısında fizik muayenede inspiratuvar raller duyulur. SFT normal olabileceği gibi hafif obstrüktif-restriktif patern ve azalmış difüzyon kapasitesi izlenebilir. Oksijen saturasyonu dinlenme halinde ya da eforla hafif bozulmuş

olabileceği gibi bazen de daha ciddi düzeyde azalabilmektedir. RB-İAH histopatolojik olarak bronşiolosentrik pigment makrofaj kümeleri ve respiratuvar bronşoller ile komşu alveoller çevresindeki hafif interstisyel inflamatuvar değişiklikler ile karakterizedir. Peribronşoller alveoler septada belirgin fibrozis olmaksızın hafif kalınlaşma eşlik edebilir(52). RB-İAH'nin temel radyolojik görünümü; sentrilobüler nodüllerin eşlik ettiği birlikte buzlu cam yapısı ve bronş duvar kalınlığında artış olmasıdır. Bu hastalığın tedavisinde en önemli yaklaşım ise sigaranın bırakılmasıdır(51).

**2.3.5.2. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP):** Deskuamatif interstisyel pnömoni, RB-İAH ile benzer bir spektrumda olup, esas olarak 40-50'li yaşlardaki sigara içicilerini etkilemektedir. DİP yaklaşık %90 oranında sigara ile ilişkili olmakla beraber, nadiren diğer çevresel ya da mesleki maruziyetlerde, sistemik hastalıklarda ve enfeksiyonlarda da bildirilmiştir. Erkeklerde kadınların yaklaşık iki katı oranında daha fazla olarak görülmektedir(52). DİP tanısı alan bireylerde ilerleyici nefes darlığı ve öksürük gibi semptomlar görülmektedir. Nefes darlığı eforla artmakla birlikte çoğunlukla yavaş seyirlidir(51).

DİP tanısı alan bireylerin yaklaşık %60'ında insipiriyumda raller, yarısında ise çomak parmak izlenir. SFT'de sıklıkla restriktif patern ve difüzyon kapasitesinde %50 ya da daha fazla azalma olur. Deskuamatif interstisyel pnömoni daha öncesinde histopatolojik olarak epitel hücrelerinin deskuamasyonu olarak tanımlanmış ve yanlış bir isimlendirme yapılmıştır. Esas olarak patolojide RB-İAH'ye benzer şekilde pigment makrofajlar ile dolu alveoller ve değişik derecelerde fibrozis ile hafif interstisyel inflamasyon sonucu alveoler septada kalınlaşma izlenmektedir. RB-İAH'den patolojik ayırıcı tanı zor olsa da, DİP'te bulguların daha yaygın olması ve RB-İAH'deki bronşiolosentrik yerleşim yerine periferik, subplevral ve alt loblarda olması ile sağlanabilir. Radyolojik patern nonspesifiktir, alt lob ve periferik baskın olarak buzlu cam dansiteleri izlenebilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de de benzer şekilde periferik, subplevral ve bazal baskın buzlu cam dansiteleri ana bulgudur. Buzlu cam dansiteleri diffüz ya da yamasal olabilir ve bu alanlarda zamanla dilate alveoler kanallara karşılık geldiği düşünülen küçük kistler gelişebilir(52).

Tedavisi sigaradan uzaklaşmak ve kortikosteroid kullanımından oluşmaktadır. Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), kortikosteroid tedavisine genellikle oldukça iyi yanıt verir. Ancak tedavi edilmediğinde hastaların üçte ikisinin durumu kötüleşmektedir(51).

**2.3.5.3. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis (PLHH):** Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis (PLHH); dokularda langerhans hücrelerinin birikimi ile karakterize eskiden eozinofilik granülom ya da histiositozis-X olarak bilinen çok nadir görülen bir hastalıktır. PLHH hastalarının %90'ında sigara içme öyküsü mevcuttur(54).

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz genellikle 30-40'lı yaşlardaki genç erişkinlerde izlenen nadir bir hastalıktır. Hastalık erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir ve sigara içicilerinin yaklaşık %3-4'ünde izlenmektedir. Hastaların yaklaşık %25'i asemptomatiktir ve insidental olarak radyolojik görüntüleme ile tanı alır. Hastaların 1/3'ünde gece terlemesi, ateş, yorgunluk, kilo kaybı, efor dispnesi ve öksürük izlenebilir. Hastaların %15-20'si spontan pnömotoraks ile tanı alabilir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) genelde normal olmakla birlikte en sık SFT anormalliği difüzyon kapasitesinde azalmadır. Bazen de hafif obstrüktif ve restriktif anormallikler izlenebilir. İleri dönem PLHH hastalarında pulmoner hipertansiyon da gözlenebilmektedir(55). Bununla birlikte hastaların %15'i kadarında akciğer dışı tutulum söz konusudur(51).

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz oluşumundaki fizyopatoloji net olarak bilinmese de, sigara içeriğindeki maddelere karşı anormal bir bağışıklık yanıt ve Langerhans hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluştuğuna dair kanıtlar mevcuttur(56). Langerhans hücreleri (LH); dendritik hücrelerden farklılaşan antijen sunan malign olmayan hücrelerdir. Langerhans hücreleri elektron mikroskopunda birbek granüllerinin olması ve immünohistokimyasal boyamada CD1a antijenin gösterilmesiyle dendritik hücrelerden ayırt edilebilir. Buna ek olarak immünohistokimyasal boyamada S100 protein ile pozitif boyanmaktadırlar(57).

Histopatolojik olarak erken dönemde Langerhans hücreleri ve inflamatuvar hücreler içeren peribronkonodüller izlenirken, zamanla bu nodüller fibrotik nodüllere dönüşür ve peribronşioler skar oluşur. Histolojik olarak PLHH’de nodüller dışında RB ve DİP benzeri bulgular da sıklıkla eşlik eder. Radyolojik olarak akciğer grafisinde özellikle üst loblarda nodüler ya da retikülonodüler opasiteler izlenir, kostofrenik sinüsler ve akciğer hacmi genellikle korunur. Hastalık ilerledikçe üst loblarda kist ve bül oluşumuyla akciğer hacmi artar. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) PLHH tanısında kilit rol oynar. Akciğer bazallerinin korunduğu nodül ve kistlerin bir arada bulunması PLHH’nin karakteristik YÇBT bulgusudur. Hastalığın erken döneminde genellikle peribronşial yerleşimli irregüler nodüller izlenir. En son olarak da ince duvarlı garip şekilli kistler ve fibrozis oluşur. PLHH’de üst loblardaki dağılım, nodül-kavite-kistlerin bir arada bulunması ya da zamansal olarak izlenmesi tanıda en yardımcı ipuçlarıdır(58).

Solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon, restriksiyon veya mikst bulgular olabileceği gibi tamamiye doğal bir solunum fonksiyon testi de görülebilir(59). Sigaranın bırakılması tedavide kilit rol oynar ve hastalığın ilerleyişini durdurur. Kortikosteroidler medikal tedavide ana ilaçlar olarak yer almaktadır. Kortikosteroidlere yanıt alınamayan progresif hastalıkta kemoterapötik ajanlara başvurulmaktadır(60).

**2.3.5.4. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF):** Sigara alveol duvarlarında kullanım süresi ve miktarı ile artış gösteren fibrozise yol açar ve bu durum sigara ilişkili fibrozis (SİF) ya da hava boşluğunun fibrozis ile genişlemesi (airspace enlargement with fibrosis-AEF) olarak adlandırılmaktadır. Alveol duvarlarındaki fibrozise patolojik olarak düz kasların hipertrofisi de eşlik eder. Fibrozis genellikle subplevral ve peribronşial alanda izlenir ve akciğerin ana yapısı göreceli olarak korunur (61).

AEF esas olarak histopatolojik ya da radyolojik olarak insidental bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Radyolojik olarak subplevral alanların korunduğu buzlu cam dansiteleri ve ince retikülasyonların eşlik ettiği daha çok üst ve orta zonlarda ince duvarlı kistler izlenebilir. Amfizem alveol duvarındaki fibrozise ikincil

daha belirgin olarak izlenir. AEF genellikle insidental olarak karşımıza çıktığından klinik bulgu vermeyebilir. Hastalığın prognozu oldukça iyidir. Ancak giderek artış gösteren nefes darlığı ve öksürük gibi semptomlar ortaya çıkıyor ise eşlik eden nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ve usual interstisyel pnömoni (UIP) gibi kronik interstisyel pnömoniler akla getirilmelidir(62).

Sigaranın fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Marten ve ark. yaptığı bir çalışmada sigaranın NSİP oluşumunda etkili olduğunu gösteren bir diğer destekleyici bulgu da amfizem ve NSİP'nin bir arada görülmesi olarak belirtilmiştir. Sigara içiciliği ile birlikte fibrozis ilerlerken, alt lob baskın buzlu cam dansiteleri, traksiyon bronşektazi ve retikülasyon ile karakterize fibrotik NSİP izlenebilir(63).

Sigara içicilerinde tüm bu hastalıklara eşlik edebilecek bir diğer İAH'de idiyopatik pulmoner fibrozistir (İPF). İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), etiyojisi bilinmeyen, geri dönüşümsüz ve progresif bir hastalıktır. Bu hastalık, histopatolojik ya da radyolojik olarak akciğerde “olağan interstisyel pnömoni” paterniyle tanımlanır ve nihayetinde ölümle sonuçlanan, akciğerlere özgü kronik bir fibrotik hastalıktır(64).

İPF en sık izlenen aynı zamanda en ciddi İAH'dir. Birçok çalışma İPF gelişiminde sigaranın potansiyel bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. İPF hastalarının yaklaşık %41-83'ünü sigara içen ya da sigarayı bırakmış kişiler oluşturmaktadır. Ailesel olarak İPF gelişimine yatkın olan kişilerde de sigara ile İPF oluşumunun arttığı bildirilmiştir. Antoniou ve ark. yaptığı bir çalışmada sigara içmeyen İPF hastalarında içenlere oranla sağ kalımın daha yüksek olduğu gösterilmiştir(65).

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) tanısı konduktan sonra, hastaların beş yıl içindeki tahmini mortalite oranı %50-70 arasında değişmektedir. İPF'nin insidansı yılda 100.000 kişide erkeklerde 10,7 iken kadınlarda 7,4'tür. Prevalansı ise erkeklerde yılda 100.000 kişide 20, kadınlarda ise 13 olarak belirlenmiştir(66). Hem insidans hem de prevalans, yaşla birlikte artış göstermektedir ve hastalık genellikle

60-80 yaş arası bireylerde daha yaygındır. Ayrıca, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir(67).

Klinik olarak ilerleyen nefes darlığı, kronik öksürük ve bazallerde insipiriyumda raller olur. Hastaların 2/3'ünde çomak parmak izlenirken, SFT'de azalmış akciğer hacmi ile karakterize restriktif patern ve azalmış difüzyon kapasitesi olur(68).

İdiyopatik pulmoner fibrozisin histopatolojik karşılığı olan UIP paterninde ana patolojik bulgular interstisyel aralıkta ve alveoler epitelin altında izlenen proliferen olan myofibroblastlar ve fibroblast kümelerinin oluşturduğu fibroblastik odaklardır. Bu odaklar alveoler epitelyal hasar devam ederken fibrozise eşlik eden onarımı da göstermektedir. Oluşan dens fibrozis akciğer yapısında yeniden oluşuma ve bal peteğine neden olur. Zamansal heterojenite yani aynı biyopsi içerisinde izlenen farklı fibrozis evreleri (fibroblastik odak, matür fibrozis ve bal peteği) UIP'de karakteristik bir diğer özelliktir. Aynı zamanda UIP'de normal akciğer dokusu ile yamasal fibrozis alanlarının bir arada bulunduğu uzaysal bir heterojenite de izlenir(64).

İdiyopatik pulmoner fibrozisin en sık akciğer grafisi bulgusu bilateral bazal ve periferik retiküler dansitelerdir. Progresif fibroziste akciğer hacminde azalma ve bal peteği eşlik eder. YÇBT, UIP tanısında %95-100 pozitif öngörü değeri ile patolojik tanıya gerek kalmadan tanı konulmasını sağlar. YÇBT'de bazal subplevral ve periferik yerleşimli kaba retiküler dansiteler, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği izlenir. Patolojik olarak bahsedilen uzaysal ve zamansal heterojenite radyolojik olarak da izlenebilir. Subplevral ve bazal baskın, traksiyon bronşektazisi olsun ya da olmasın bal peteği olması, irregüler interlobüler septal kalınlaşma, retikülasyon ve bazen eşlik edebilecek pulmoner ossifikasyon tipik UIP paterni özellikleridir ve %90'ın üzerinde doğrulukla histopatolojik UIP uyumluluğunu temsil eder. Fibrotik NSİP'de İPF'deki hafif buzlu camın aksine daha fazla buzlu cam dansitesi, bal peteğinin makrokistik yerine mikrokistik olması, kaba retiküler patern yerine ince retiküler patern olması, subplevral korunma ve daha homojen bir tutulum beklenir. Anterior ve üst loblarda tutulum, abartılı bal peteği (fibrotik alanlarda

%70'den fazla bal peteği olması) ve koronal reformat görüntülerde lateral kenarlara doğru fibrozisin düz bir çizgi şeklinde izlenmesi bağ doku hastalıklarında izlenen İAH'nin düşündürür(69).

İPF üzerine yapılan biyobelirteç araştırmaları ilerlemiş olsa da, henüz klinik pratiğe entegre edilebilecek kesin bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Ancak, matriks metalloproteinazlar (özellikle MMP-7 ve MMP-1), sülfaktan protein A ve D, endotelin-1 ve Krebs von den Lungen-6 (KL-6) antijenleri, gelecekte İPF tanısı ve takibinde kullanılabilecek umut verici biyobelirteçler olarak dikkat çekmektedir(70).

Yapılan çalışmalarda, Krebs von den Lungen-6 antijeni (KL-6) ile birlikte matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7) serum düzeylerinin yüksekliğinin, İPF hastalarında kısa dönem prognozu öngörmede daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu gözlemlenmiştir(71). Yakın zamanda gerçekleştirilen ve 65 İPF, 31 bakteriyel pnömoni ve 101 sağlıklı kontrolün alındığı bir çalışmada, İPF hastalarında serum MMP-7 ve KL-6 düzeylerinin diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu, multivariate analizle de MMP-7 ve KL-6'nın bağımsız prediktörler olarak tanımlandığı ve yüksek değerlerinin kötü prognoz ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Ayrıca, bu iki biyobelirtecin kombine olarak İPF hastalarında prognozu daha doğru bir şekilde öngörülebileceği vurgulanmıştır(72). Çok yakın dönemde yapılan bir başka çalışmada ise, bir yıllık takip süresince KL-6 düzeyindeki artışın, FVC azalmasıyla daha güçlü bir ilişki gösterdiği ve bu nedenle KL-6 düzeylerinin seri olarak izlenmesinin, hastalığın prognozunu daha iyi öngörebileceği belirtilmiştir(73).

İdiyopatik pulmoner fibroziste spontan remisyonun görülmediği ilerleyici bir hastalık olup, tanı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi yaklaşık 2,5-3,5 yıl arasındadır. Tedavinin amacı erken evrede İPF'nin tanısının konularak ilerlemesinin önlenmesidir. Ancak tedavi destekleyici bir tedavidir ve etkili bir tedavi seçeneği yoktur. Steroidlere yanıt zayıftır. Steroidler ile birlikte ya da tek başına antifibrotik ajanlar da tedavide diğer bir seçenektir(74, 75).

## 2.4. SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

Akciğer hastalıklarının tanısında önemli yer alan solunum fonksiyon testlerinin (SFT) kişi ve teknisyen bağımlı olması nedeni ile doğru şekilde ve standartlara uygun olarak yapılması ve kişinin teste uyum sağlaması olmazsa olmaz kriterlerdir. Solunum fonksiyon testleri spirometri adı verilen standartize edilmiş cihazlar kullanarak akciğerin fonksiyonlarını saptamaya yönelik yapılan tetkikleri tanımlar. SFT; açıklanamayan dispne, akciğer kaynaklı nefes darlığının kardiyak nedenlerden ayırt edilmesi, obstrüktif akciğer hastalıklarının restriktif ve vasküler akciğer hastalıklarından ayrımının yapılması, tedavi başarısının değerlendirilmesi, ameliyatlardan öncesi risk belirlenmesi, iş görmezlik veya maluliyet açısından değerlendirme, mesleki veya çevresel maruziyetin akciğer üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ile akciğer sağlığı veya hastalığı konusunda epidemiyolojik veya klinik araştırmalar için veri elde edilmesi amaçlı kullanılabilir(76).

SFT' nin mutlak kontraendike olduğu durum, son bir ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsüdür. Rölatif kontraendikasyonlar ise ATS/ERS ( European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS)) rehberinde şu şekilde belirtilmiştir: Etiyolojisi belli olmayan hemoptizi, pnömotoraks, kararsız angina ve yakın tarihli geçirilmiş miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, torakoabdominal veya serebral anevrizmalar, cerrahiler, yakın tarihte göz cerrahisi geçirmiş olmak, test performansını etkileyebilecek herhangi bir akut hastalık varlığı, demans veya konfüzyondur(77).

Spirometrilerin doğru ölçümü yapılması için; cihazın uygunluğu, kalibrasyon kontrolü, ölçüm özellikleri, kabul edilebilirlik kriterlerine uygunluğu, tekrar edilebilirliğinin sağlanması, referans değerlerini içermesi ve değerlendirme olanağı sağlanması gerekmektedir. Derin bir inspirasyondan sonra zorlu ve kuvvetli bir ekspiratuar manevra ile hava yolu ve akciğer hacimleri ölçülür. Ölçüm sırasında, güçlü bir inspirasyonla hızlı ve kuvvetli bir şekilde maksimum ekspirasyon yapılmalı, üfleme güçsüzleşene kadar devam edilmelidir. Ekspirasyon süresi 6 saniye kadar olmalıdır ancak bazı durumlarda 15 saniyeye kadar ekspirasyon uzatılabilir. Bir kerede sekiz tekrarın üzerine çıkılması önerilmez.

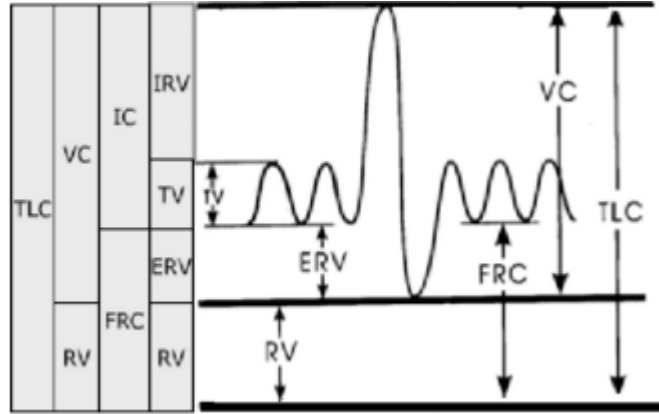
Spirometrik testin uygulanması sırasında aşağıdaki adımlar takip edilmelidir:

1. Hastanın boyu, kilosu ve yaşı ölçülerek kayıt altına alınır.
2. Nazal hava kaçağını önlemek için burna mandal takılır.
3. Tek kullanımlık ağızlık, hastanın ağzına yerleştirilerek dudaklarıyla sıkıca kavraması sağlanır.
4. Hasta, 4-5 kez normal (tidal) solunum yaparak nefes alışverişini düzenler.
5. Mümkün olduğunca derin ve güçlü bir nefes alır.
6. Bekleme yapmadan, aldığı havayı hızlı ve güçlü bir şekilde dışarı üfler.
7. En az 6 saniye boyunca zorlu ekspirasyonu sürdürmesi sağlanır, gerektiğinde bu süre 15 saniyeye kadar uzatılabilir.
8. Yeterli süreyle nefes verdikten sonra, testin tamamlanabilmesi için yeniden derin bir nefes alınır.
9. Ardışık olarak uygun şekilde yapılmış en az üç testin sonuçları değerlendirilerek, en yüksek sonuçlar ölçüm için kaydedilir(78).

Spirometri, zorlu inspirasyon ve ekspirasyon sırasında akciğerin dinamik volüm ve kapasitelerinin zamanlı olarak ölçülmesini amaçlayan bir testtir. Akciğerin tekil hacimleri volüm, birden fazla bileşeni ise kapasite olarak adlandırılır. Statik akciğer volümleri, zaman faktörü gözetilmeksizin ölçülen hacimler olup total akciğer kapasitesi ve alt bileşenlerini içerir. Dinamik akciğer volümleri ise, zorlu solunum manevraları sırasında ölçülerek hava akımı hızının ve akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak tanır(79).

Basit spirometrik test, zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinde atılan hava miktarı ( $FEV_1$ ),  $FEV_1/FVC$  oranı, zorlu ekspirasyonun ortasındaki hava akış hızını (FEF25-75 veya MEF<sub>R</sub>), zirve ekspiratuar hava akış hızı (PEFR), vital kapasite (VC), inspiratuar hacim (IV) ve ekspiratuar rezerv hacim

(ERV) gibi parametrelerin mutlak değerlerini ölçer. Bu ölçümler, aynı yaş, boy, ırk ve cinsiyete sahip sağlıklı bireylerin referans değerleriyle karşılaştırılarak yüzdelik dilimlere dönüştürülür. Ancak, spirometre ile rezidüel hacim ölçülemediği için, total akciğer kapasitesinin belirlenmesi mümkün olmaz. Şekil 1’de akciğer hacim ve kapasiteleri görülmektedir(78).



**Şekil 1.** Akciğer Hacim ve Kapasiteleri

**Vital Kapasite (VC):** Akciğerlerin tam olarak genişlediği inspirasyonla en fazla hava çıkışının sağlandığı maksimum ekspirasyon arasındaki değişen hava hacmini ifade eder. Derin bir nefes alındıktan sonra, kuvvetli ve kontrollü bir şekilde yapılan ekspirasyonun hacmi bu parametre ile ölçülür.

**Zorlu Vital Kapasite (FVC):** Derin bir inspirasyondan hemen sonra hızlı ve kuvvetli bir şekilde hava atılmasının ardından elde edilen hava hacmidir. Sağlıklı bireyler, akciğer kapasitelerinin yaklaşık %80’ini 6 saniye veya daha kısa sürede dışarıya atabilirler. Ancak, ileri düzeyde hava yolu tıkanıklığı olan hastalarda bu süre 20 saniyeye kadar uzayabilmektedir.

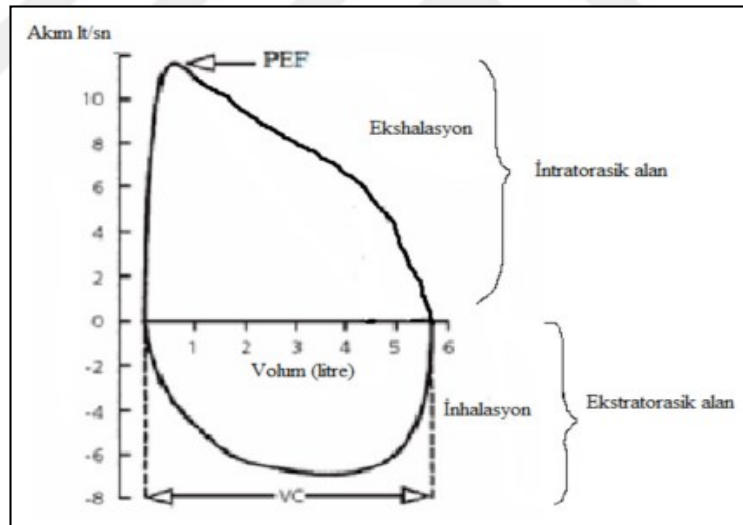
**Zorlu Ekspiryumun İlk Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi (FEV<sub>1</sub>):** Zorlu vital kapasite ölçümünün başlatılmasından sonraki ilk saniye içinde dışarıya atılan hava miktarını belirler. Bu parametre genellikle büyük hava yollarındaki kısıtlamalar hakkında bilgi verir. FEV<sub>1</sub>/FVC oranının düşmesi, hava yolu obstrüksiyonunun varlığına işaret ederken, FEV<sub>1</sub> değeri obstrüksiyonun şiddetini göstermektedir.

### **Zorlu Ekspirasyonun %25-%75 Arasındaki Hava Akımı (FEF25-75):**

Zorlu vital kapasite ölçümünün ortasında, özellikle %50'lik dilimindeki ortalama hava akış hızını ifade eder. Bu, orta ve küçük çaplı bronşlardaki tıkanıklıklar hakkında önemli bilgiler sunar ve genellikle obstrüktif hastalıkların erken aşamalarında belirgin bir şekilde düşer. FEV<sub>1</sub>/FVC oranı sınırda olan hastalarda, FEF25-75, hava yolu tıkanıklığının varlığını belirlemede oldukça faydalıdır(80).

### **Spirometrik Testlerin Yorumlanması**

Spirometrik testlerde iki farklı eğri mevcuttur. Bunlar akım-volüm ve volüm-zaman eğrileridir. Akım-volüm eğrisinde, dikey eksen hava akış hızını, yatay eksen ise hava hacmini temsil eder. Eğrilerin üst kısmı intratorasik hava yollarını, alt kısmı ise ekstratorasik hava yollarını yansıtır (Şekil 2). Başarılı olarak yapılmış bir testte iki eğrinin birbirini tamamlaması gerekmektedir(78).



**Şekil 2.** Akım Volüm Eğrisi

Tablo 4'te sağlıklı kişilerde akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri verilmiştir. FVC, obstrüktif hastalıklarda genellikle normal aralıkta kalır (%>80). Ancak, ciddi obstrüktif hastalıklarda FVC'de de bir azalma gözlemlenir (%<80). Obstrüktif hastalıkların hastalık dönemlerindeki semptomatik olduğu zamanlarında FEV'deki düşüş daima izlenmektedir (<%80). Ağır obstrüktif hastalıklarda FVC düşüşünden ziyade FEV<sub>1</sub>'deki düşüş daha belirgindir. Eğer

obstrüktif hastalıklarda küçük-orta çaplı hava yolları da etkilenmişse FEF25-75 değerinde de azalma gözlenir (<%70). Restriktif hastalıklarda ön planda VC ve FVC düşer (<%80); FEV<sub>1</sub> de bu düşüşle orantılı olarak azalmaktadır (<%80) ancak FEV<sub>1</sub> /FVC oranı genelde normal olarak izlenir. Restriktif hastalık tanısını kesinleştirmek için akciğer hacimlerinin ölçülmesi de gereklidir. Miks tip bozukluğu olan yani obstrüktif ve restriktif bozukluğun birlikte izlendiği hastalarda ise FVC ve FEV<sub>1</sub> ile birlikte FEV<sub>1</sub> /FVC oranı da düşmektedir(81).

**Tablo 4.** Akciğer Fonksiyon Testlerinin Normal Değer Aralıkları

| TEST                  | NORMAL DEĞERLER ARALIĞI (%) |
|-----------------------|-----------------------------|
| FEV                   | %80 ve üzeri                |
| FVC                   | %80 ve üzeri                |
| FEV <sub>1</sub> /FVC | %80 ve üzeri                |
| FEF 25-75             | %70 ve üzeri                |
| TLC                   | %80- %120                   |
| FRC                   | %75- %120                   |
| RV                    | %75- %120                   |
| DLCO                  | %60- %120                   |

#### Akciğer Hacimleri

Restriktif akciğer hastalıklarının kesin tanısı için akciğer hacimlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda akciğer hacimleri restriktif hastalığın boyutu, uygulanan tedaviye cevabı, restriktif ve obstrüktif bozuklukların ayrımı, semptomatik olup solunum fonksiyonlarında azalma olan hastaların operasyon öncesi değerlendirilmesi için gerekmektedir. Akciğer hacimleri ile birlikte spirometrik testlerin de birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Restriktif tip bozukluğu olan hastalar için total akciğer kapasitesi (TLC) ve rezidüel volümün (RV) belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Vital kapasite ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) değerleri belirlendikten sonra, akciğerin tüm hacim ve kapasiteleri hesaplanabilir.

**Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC):** Tidal solunum sonrasında, normal bir ekspirasyonun ardından akciğerlerdeki toplam gaz hacmidir. Bu değer, akciğerlerin istirahat halinde bulunan gaz miktarını temsil eder.

**Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV):** Normal solunum sonrasında, ekspirasyonun son seviyesinden başlayarak yapılabilen en derin ekspirasyonla çıkarılabilen hava miktarıdır.

**İnspiratuar Rezerv Volüm (IRV):** Normal solunum sonrasındaki FRC seviyesinden başlayarak yapılabilen maksimum inspirasyon ile alınan hava hacmidir.

**Rezidüel Volüm (RV):** Maksimal ekspirasyondan sonra akciğerlerdeki hava volümüdür. Ekspirasyon ne kadar derin olursa olsun, bu hava hacmi akciğerlerde kalır ve atılamaz.

**Tidal Volüm (TV veya VT):** Dinlenme durumunda, bir nefeste akciğerlere giren ve çıkan hava miktarıdır.

**Total Akciğer Kapasitesi (TLC):** Akciğerlerin tamamında, en derin inspirasyon sonrasında bulunan hava miktarıdır(82).

Yaş ilerledikçe TLC ve FRC değerlerinde artış gözlemlenmektedir. Restriktif tip solunum hastalıklarında ön planda TLC, FRV ve RV değerleri azalmaktadır. Obstrüktif tip solunum hastalıklarında ise solunum yolundaki direncin artması ile RV artmaktadır. Amfizem ve astım gibi obstrüktif tip hastalıklarda FRC artışı olur buna ek olarak RV'de artış ve TLC değeri ise normal ya da hafif artmış izlenir. Bunun sonucu olarak RV/TLC'de artış gözlenir. Hava hapsinin belirgin bir göstergesi ise FRC'nin %120 den fazla oluşudur. Akciğer hacimleri için kullanılan yöntemler vücut pletismografisi, kapalı devre gaz dilüsyon tekniği ve açık devre N<sub>2</sub> washout'tur. Klinikte sıklıkla uygulanması standadize edilmiş olan vücut pletismografisi yöntemi tercih edilmektedir(81).

## 2.5. KARBONMONOKSİT DİFÜZYON TESTİ

Difüzyon, bir maddenin yüksek yoğunlukta olduğu alandan düşük yoğunlukta olan alana akışıdır. Akciğer difüzyon kapasitesi şöyle tanımlanmaktadır: O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> gibi bir gazın alveolokapiller membrandan belli bir birim ve basınç farkı altında,

yüksek basınçtan daha düşük basınca akışıdır. Akciğerdeki difüzyon, iki alan arasındaki konsantrasyon farkına değil basınç gradiyentine göre gerçekleşmektedir. Bu durum alveolokapiller arasındaki gazların değişiminde rol alan temel mekanizmadır. Karbonmonoksitin (CO) hemoglobine olan afinitesi oksijenden 210 kat daha yüksektir. Bu yükseklik CO'nun difüzyon kapasitesi ölçümündeki standart indikatör gaz olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Alveolokapiller membran CO'nun difüzyonunu kısıtlayan temel etkindir. Difüzyon kapasitesi, seçilen test molekülü olan karbon monoksitin (CO), alveolar gazdan kapiller kana geçiş hızını değerlendirerek ölçülür. Testin doğruluğunu etkileyen birkaç ana faktör bulunur: İlk olarak, kullanılan test gazının fiziksel ve kimyasal özellikleri büyük rol oynar; örneğin, gazın moleküler yapısı ve reaktivitesi difüzyon hızını etkileyebilir. Ayrıca, alveol ve kapiller arasındaki bariyerin uzunluğu ve kalınlığı, gazın bu bariyeri geçme hızını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Diğer bir etken ise eritrosit hücre membranının difüzyona karşı gösterdiği dirençtir. Test gazının hemoglobinle reaksiyona girme oranı da, difüzyon sürecini etkileyen bir başka önemli faktördür. Son olarak, pulmoner kapiller kan hacmi, bu süreçteki gaz transfer kapasitesini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır(83).

DLCO kararlı durum (steady-state), tekrar nefes testi (rebreathing), tek nefes tutma (single-breath holding), tek ekspirasyon (single expiration), tek soluk (single breath) ve Riley-Lilienthal yöntemleriyle ölçülebilir. DLCO'nun hesaplanması için kullanılan temel iki teknik tek soluk ve kararlı durum yöntemidir(84).

Tek soluk yöntemi, akciğerlerin difüzyon kapasitesini ölçmede kullanılan hassas bir testtir. İlk adım olarak, zorlu bir ekspirasyon gerçekleştirilir ve akciğer hacmi, RV seviyesine kadar düşürülür. Bu aşamanın ardından, sistemde bulunan düşük konsantrasyonda karbon monoksit (%0,3) içeren bir gaz karışımı hızlı ve derin bir inspirasyon ile akciğerlere alınır. Bu derin inspirasyon, TLC seviyesine kadar yapılır. Kişi daha sonra, yaklaşık 10 saniye boyunca nefesini tutarak gazın akciğerlerdeki difüzyon sürecine olan etkisini artırır. Son aşama, maksimum ekspirasyonla gaz karışımının sisteme geri verilmesidir. Bu sırada, alveollere alınan CO gazı, kan dolaşımına geçerek alveolar konsantrasyonunun hızla düşmesine neden olur. Bu düşüş, gazın difüzyon sürecinin bir göstergesidir. Testin sonunda inhale

edilen CO gazının başlangıç ve bitiş konsantrasyonları arasındaki fark ölçülerek, difüzyona uğrayan CO hacmi belirlenir. Difüzyon testi, standart sıcaklık ve basınç koşullarında, dakikada 1 mmHg sürücü basıncındaki CO alım hızı olarak ifade edilir ve ml/dk/mmHg cinsinden birimlendirilir. Bu testin sonuçları, özellikle kişinin hemoglobin düzeyinden büyük ölçüde etkilenir. Çünkü hemoglobinin, gazların akciğerlerden kana geçişinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, test öncesinde kişisel biyolojik veriler, özellikle yaş, boy, cinsiyet ve hemoglobin seviyesi, dikkate alınarak sonuçlar doğru bir şekilde düzeltilir(85).

Difüzyon kapasitesi ile ilgili tanımlar TLCO, DLCO, Kco, VA'dır.

TLCO: DLCO: Transfer faktör: Akciğerin karbonmonoksiti difüze edebilme kapasitesidir. Hemoglobin düzeyine göre düzeltilmelidir (DLCOcorr/DLCOadj).

Kco: Transfer katsayısıdır. Her bir ünite alveolo-kapiler alanın CO'yu difüze edebilme kapasitesidir, yani alveolar volume (VA) göre düzeltilmiş DLCO'dur.

Alveolar hacim (VA), Total Akciğer Kapasitesinden (TLC) anatomik ölü boşluk çıkarılarak hesaplanır. (VA = TLC – Anatomik ölü boşluk). Kco'nun yüksek veya düşük değerleri, akciğerlerin gaz alışverişindeki etkinliği ve verimliliği hakkında bilgi verir.

$$DLCO = Kco \times VA$$

DLCO/VA: (transfer faktör: KCO) Alveoler volümün her ünitesi için difüzyon kapasitesi(83).

Egzersiz, soldan sağa kardiyak şant, alveolar hemoraji, polisitemi, hafif kalp yetmezliği ve astım gibi durumlar, akciğerlerde kapiler kanlanmanın arttığı durumlar arasında yer alır. Bu tür durumlar, karbonmonoksitin (CO) hemoglobine bağlanma yeteneğini artırır ve bu da DLCO'nun yükselmesine neden olur. Kapiller kanlanmanın artışı, oksijen taşıma kapasitesinin ve gaz alışverişinin verimliliğini

iyileştirebilir. Aynı zamanda, bu durumlardaki tüm bireylerde Kco değeri de artış gösterir.

Amfizem ve kistik fibrozis gibi obstrüktif akciğer hastalıkları, interstisiyel akciğer hastalıkları (örneğin, gaz inhalasyonu, sarkoidozis, ilaç reaksiyonları gibi durumlar) ve sistemik hastalıkların akciğerleri etkileyen tutulumları (örneğin, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, Wegener granülomatozis, enflamatuvar barsak hastalığı, miks bağ dokusu hastalığı) difüzyon kapasitesinde önemli bir azalmaya yol açabilir. Aynı şekilde, kardiyovasküler hastalıklar (primer pulmoner hipertansiyon, akut miyokard enfarktüsü, pulmoner ödem, pulmoner tromboembolizm gibi durumlar), anemi, kronik böbrek yetmezliği ve uyuşturucu madde bağımlılığı gibi durumlar da akciğerlerin gaz alışverişi kapasitesini olumsuz şekilde etkileyebilir. Bu hastalıklarda, hem difüzyon kapasitesindeki azalma hem de Kco değerinin düşmesi sıkça gözlemlenen bir durumdur. Bu değişiklikler, akciğerlerin gazları difüze etme yeteneğini zayıflatarak oksijen ve karbondioksit alışverişinde sorunlara yol açabilir.

Lobektomi ve pnömonektomi gibi cerrahi müdahalelerin ardından, atelektazi veya lokalize enfeksiyon gibi durumlar meydana geldiğinde, geri kalan sağlıklı akciğer dokusunun durumu kritik bir rol oynar. Akciğer hacminin (VA) azalmasına bağlı olarak DLCO değeri düşse de, sağlam olan akciğer dokusundaki alveolo-kapiler bölgelerin daha fazla kanlanması nedeniyle bir kompensasyon mekanizması devreye girer. Bu mekanizma, Kco değerinin artmasına neden olabilir. Yani, akciğerlerin kalan kısmı, difüzyon kapasitesini artırarak hem oksijen hem de karbondioksit alışverişinin daha verimli hale gelmesini sağlar. Bu sebeple, Kco'nun değerlendirilmesi, DLCO'yu değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken daha hassas ve önemli bir parametre olarak kabul edilir. Tablo 5'te hastalıklar ve DLCO ilişkisi belirtilmiştir(86).

**Tablo 5.** Hastalıklar ve DLCO İlişkisi

| Hastalıklar                           | DLCO Durumu                            |
|---------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Hava Yolu Hastalıkları</b>         |                                        |
| Astım                                 | Genellikle normal*                     |
| Kronik bronşit                        | Normal                                 |
| Amfizem                               | Azalmış                                |
| Bronşektazi                           | Düşük (özellikle yaygın hastalıklarda) |
| Kistik fibrozis                       | Düşük                                  |
| <b>İnterstisyel akciğer hastalığı</b> |                                        |
| İdiyopatik pulmoner fibrozis          | Azalmış                                |
| Kollojen vasküler hastalık            | Azalmış                                |
| Sarkoidoz                             | Azalmış (evre 2 ve3)                   |
| İlaça bağlı akciğer hastalığı         | Azalmış                                |
| Asbestozis                            | Azalmış                                |
| Hipersensitivite pnömonisi            | Azalmış                                |
| <b>Pulmoner dolaşım hastalıkları</b>  |                                        |
| Pulmoner emboli                       | Azalmış                                |
| Pulmoner vaskülit                     | Azalmış                                |
| Pulmoner hemoraji                     | Artmış                                 |
| <b>Ekstrapulmoner hastalıklar</b>     |                                        |
| Solunum kasları güçsüzlüğü            | Azalmış                                |
| Kifoskolyoz                           | Azalmış                                |
| Obezite                               | Normal*                                |
| Polisitemi                            | Artmış                                 |

\*Yüksek olduğu durumlar bildirilmiştir

## 2.6. KREBS VON DEN LUNGEN- 6 (KL-6)

Krebs von den lungen 6 (KL-6), MUC1 geni (Mucin 1 geni) tarafından kodlanan ve esas olarak tip II alveolar epitelyum hücrelerinin hücre yüzeyinden dağılan yüksek molükler ağırlıklı bir glikoproteindir. İlk olarak 1985 yılında Japon bilim insanı Kono Yoo tarafından keşfedilmiştir. Daha çok rejenere tip 2 pnömositlerden ve bronşiyal epitel hücrelerinden salgılanır. Hücrel hasara bağlı alveolo-kapiller membrandaki geçirgenlik artışı ile serum seviyelerinde KL-6 düzeyi artmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, serum KL-6 seviyesinin birçok interstisyel akciğer hastalığında arttığı gözlemlenmiş ve akut interstisyel pnömonitisin belirteçlerinden biri olarak kabul edilmiştir(8, 10).

İAH tanısında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum KL-6 düzeyinin belirgin olarak yükseldiği belirlendiği birçok çalışma mevcuttur(87). KL-6

düzeyi İAH hastalarının %70 ila %100'ünde yükseldiği bulunmuştur. Serum KL-6 düzeyinin arttığı hastalıklar Tablo 6'da gösterilmiştir(8).

**Tablo 6.** Serum KL-6 Düzeyinin Arttığı Akciğer Hastalıkları

| <b>Serum KL-6 düzeyinin arttığı akciğer hastalıkları</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- İdiopatik interstisyel pnömoniler</li><li>- Kollajen doku hastalığı ilişkili İAH</li><li>-Hipersensitivite pnömonisi (HSP)</li><li>-Radyasyon pnömonitis</li><li>-İlaç ilişkili pnömoni</li><li>- Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS)</li><li>-Pulmoner sarkoidoz</li><li>-Pulmoner alveoler proteinozis</li></ul> |

Birçok çalışmada, sağlıklı erişkinler ile IPF tanısı almış hastaların KL-6 değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda KL-6 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. KL-6 serum düzeyi, 1999 yılından bu yana Japon Sağlık Sigortası tarafından İAH tanısında belirteç olarak kullanılmaktadır(8). Ayrıca, KL-6 düzeylerinin IPF tedavisinin takibinde, tedaviye yanıtı tahmin etmede, sağkalım öngörüsünde ve akut alevlenme riskini belirlemede faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. IPF olgularını kapsayan 27 hastanın olduğu bir çalışmada serum KL-6 düzeyi yüksek saptanan hastalarda medyan sağ kalım daha düşük saptanırken, serum KL-6 düzeyi daha düşük saptanan hastalarda medyan sağ kalım yüksek bulunmuştur(88). IPF tanılı hastalara ilaç tedavisi verildikten sonra da KL-6 düzeylerinde ciddi düzeyde düşme olabileceği belirtilmiştir. Hatta IPF nedenli tedavi aldıktan sonra KL-6 değerinde düşme saptanan hastaların, düşme saptanmayan hastalara göre prognozunun ve ortalama sağ kalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir(89). Wakamatsu ve arkadaşlarının 2017 yılında 66 IPF tanılı hastanın seri serum KL-6 düzeyi ve yıllık zorlu vital kapasitedeki azalmayı değerlendirdikleri çalışmada; başlangıç serum KL-6 seviyesi yüksek olan ve takipte artış gösteren hastalar, en hızlı FVC azalmasına sahip olduğu bulunmuş(73).

Pulmoner tüberküloz hastalarında serum KL-6 değerinin araştırıldığı bir çalışmada, aktif pulmoner tüberküloz hastalarında serum KL-6 seviyeleri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ( $518 \pm 693$  U/ml vs.  $227 \pm 91$  U/ml;  $P < 0.001$ ) ve pulmoner tüberkülozda serum KL-6'nın, proliferatif tip II

pnömositler ve küboidal epitel hücrelerinden kaynaklandığını ve akciğerdeki fibroproliferatif lezyonların derecesi ve yaygınlığını yansıtan yararlı bir belirteç olduğunu göstermiştir(90). Inoue ve arkadaşlarının 2001 yılında pulmoner tüberkülozlu hastalarda serum KL-6 seviyelerindeki artışın mekanizmasını ve bu artışın akciğer dokusundaki spesifik hücresel kaynaklarını belirlemeyi hedefledikleri çalışmada pulmoner tüberkülozda serum KL-6 seviyelerindeki artışın, tüberküloz lezyonlarını çevreleyen interstisyel değişikliklerle birlikte tip II pnömositlerin proliferasyonundan kaynaklandığı saptanmıştır(91).

İnterstisyel pnömonilerde KL-6 düzeyinin dağılımının belirlenmeye çalışıldığı bir çalışmada yaş ilerledikçe serum KL-6 düzeyinin arttığı ve buna ek olarak 40 yaş altı kadın-erkek cinsiyet arasında fark saptanmazken, 40 yaş üzerindeki grupta erkeklerin KL-6 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada istatistiksel bir fark olmamasına rağmen sigara içenlerde KL-6 değeri yüksek bulunmuştur İnterstisyel pnömoniler için serum KL-6 cut-off değeri 500 U/ml olarak saptanmıştır(11).

Solunum fonksiyon testi ve KL-6 değerlerinin incelendiği bir diğer çalışmada yaşlanma, sigara kullanımı ve KOAH hastaları ile serum ve balgam KL-6 değerleri karşılaştırılmış. KL-6'nın plazma seviyeleri hem sigara içmeyenlerde hem de sigara içenlerde yaşla birlikte arttığı saptanmıştır. Orta yaşlı/yaşlı deneklerde, KOAH'a bakılmaksızın tüm sigara içenlerde plazma KL-6 seviyeleri sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek saptandığı aynı zamanda balgam KL-6 seviyeleri KOAH'ta sadece sigara içmeyenlere değil aynı zamanda sigara içenlere göre de anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(9).

Yapılan bir diğer çalışmada KL-6 seviyeleri akciğer adenokarsinomu, pankreas kanseri ve meme kanseri olan hastaların serumlarında sıklıkla gözlemlendiği, ancak akciğer skuamöz hücreli karsinomu, akciğer küçük hücreli karsinomu, mide kanseri, kolorektal kanser ve hepatosellüler kanser olan hastaların serumlarında nadiren gözlemlendiği bulunmuştur(92).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif, kesitsel çalışma olarak tasarlandı. Tek merkezli bu çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.09.2023 tarih ve E2-23-4874 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Temmuz 2023- Şubat 2025 tarihleri arasında sigara bırakma amacı ile Ankara Bilkent Şehir Hastanesi sigara bırakma polikliniğine başvuran ve herhangi bir sebeple göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ancak hiç sigara içmemiş hastalar arasından çalışmaya dahil etme kriterlerini taşıyan olgular dahil edildi.

#### **Dahil etme kriterleri:**

- I.** 40 yaş ve üzeri olanlar
- II.** Solunum fonksiyon testini yapabilmek için kooperasyonu yeterli olanlar

#### **Dışlama kriterleri:**

- I.** 40 yaş ve altı olan olgular
- II.** Bilinen akciğer hastalığı olanlar
- III.** Gebeler
- IV.** Kognitif bozukluğu olanlar
- V.** Solunum yetmezliği olanlar
- VI.** Bilinen aktif malignitesi olanlar

Belirlenen tarihler arasında göğüs hastalıkları polikliniği ve sigara bırakma polikliniklerine başvuran dahil edilme kriterlerinin karşılayan toplam 168 olgu dahil edildi. Bu olguların 85'i aktif sigara içmekte olan çalışma grubu, 83'i ise hiç sigara içmemiş kontrol grubu olguları.

Çalışmaya dahil edilen olgularda yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler ve meslek gibi demografik veriler, Fageström nikotin bağımlılık testi, solunum fonksiyon testleri ve ELISA yöntemi ile bakılan serum KL-6 (U/mL) düzeyi kaydedildi. Solunum fonksiyon testinde; FVC %(L), FEV<sub>1</sub> %(L), FEV<sub>1</sub>/FVC%, FEF25-75 %(L/s) değerlerine, Karbonmonoksit difüzyon testinde; DLCO %(ml/min/mmHg), DLCOcorr %(ml/min/mmHg), DLCO/VA %(ml/min/mmHg), VA %(L), TLC %(L), RV/TLC % ve RV %(L) değerlerine bakıldı.

Çalışmamızda sigara bırakma polikliniğine başvuran tüm hastalara fageström nikotin bağımlılık testi uygulandı. Nikotin bağımlılık testinde 0-2 çok düşük bağımlılık, 3-4 düşük bağımlılık, 5 orta düzey bağımlılık, 6-7 yüksek bağımlılık ve 8-10 çok yüksek bağımlılık olarak kabul edildi.

#### **Serum KL-6 Seviyesi Analizi:**

Çalışma ve kontrol gruplarındaki kişilere 12 saat aç bırakıldıktan sonra KL-6 için serum tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan kan numuneleri 4000xg'de 10 dk boyunca santrifüj edildikten sonra çalışma gününe kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. KL-6 düzeyi enzim bağılı immünassay (ELISA) yöntemiyle (BT Lab, China) kiti kullanılarak ölçüldü. Serum KL-6 için birim U/mL olarak belirlendi. Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla <%8 ve <%10 olarak belirlendi.

#### **Solunum Fonksiyon Testi:**

Spirometre, hastanın akciğer kapasitesini değerlendirmede kullanılan temel cihazıdır. Hastalara uygulanan solunum fonksiyon testi, 2018 yılına ait Cosmed (Srl-Italy) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, 2019 yılında ATS/ERS rehberlerinde belirlenen standart kriterlere göre değerlendirilmiştir(93).

### **Karbonmonoksit Difüzyon Testi:**

Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), akciğerlerdeki gaz alışverişini ölçmek için kullanılan bir tekniktir. Hastalara, 2018 model Cosmed (Srl-Italy) cihazı ile DLCO ölçümü yapılmıştır

### **İstatistiksel Analiz:**

Örneklem sayı tahminlemesi G\*Power 3.1.5 programından yararlanılarak yapıldı. Araştırılacak konu için uygulanacak prosedürlerin farklılıklarını istatistiksel olarak incelemek, takip süresince yaşanabilecek bilgi kayıplarını telafi etmek ve kayıp veri oranını %20 olarak kabul ederek, çalışmayı %95 güçle gerçekleştirebilmek için toplam hasta sayısı, kontrol grubu dahil olmak üzere 168 kişi olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

Demografik bilgilerde, bireylerin dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde (%) oranları kullanıldı.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, grafiksel yöntemler ve Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri, Ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri ile sunuldu.

Sigara içme durumu ile ilgili kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar kullanıldı, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği sunuldu.

Sigara içme durumu ile KL-6 ve solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametreler için Bağımsız Örneklem

T testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Fageström Nikotin Bağımlılık Testi Sınıflaması ve sigara içme (paket/yıl) sınıflamasına göre KL-6 ve solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılmasında gruplarda dengeli dağılım olmadığı için Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. Sigara içme süresi sınıflamasına göre KL-6 ve solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametreler için One-Way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda ise Bonferroni düzeltmesi uygulanarak analiz sonuçları sunuldu.

Fageström Nikotin Bağımlılık Testi puanı, sigara içme (paket/yıl), sigara içme süresi (yıl), sigara başlangıç yaşı (yıl), günlük içilen sigara sayısı (adet) ile KL-6 ve solunum fonksiyon testi parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

Riskli grubu belirlemede etkili olabileceği klinik olarak öngörülen KL-6 değişkeni için sigara içmeyen-sigara içen referans alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve ROC grafiği çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve bu alanının %95 güven aralıkları belirlendi. Yapılan analizler sonucunda  $AUC > 0.500$  olan değişkenlerin riskli grubu belirlemede belirli bir duyarlılığı/seçiciliği olduğu sonucuna varıldı, bu değişkenler için riskli grubu belirlemede duyarlılık ve seçicilik değerleri verildi.

#### 4. BULGULAR

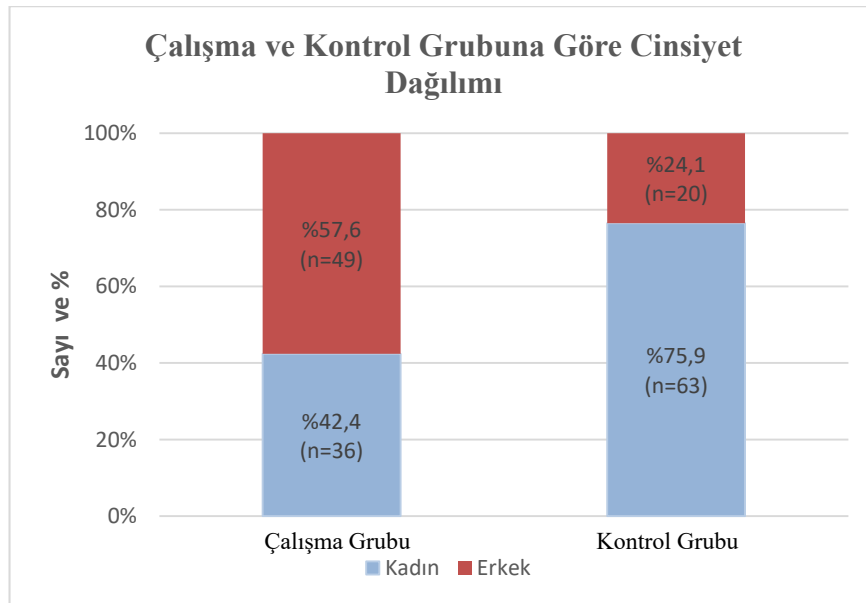
Çalışmaya Temmuz 2023- Şubat 2025 tarihleri arasında sigara bırakma isteği ile Ankara Bilkent Şehir Hastanesi sigara bırakma polikliniğine başvuran 85 hasta ve herhangi bir şikayet ile göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran sigara içmeyen 83 hasta alındı. Hastalardan çalışma grubuna dahil edilen sigara içen 85 bireyin %42.4'ü (n=36) kadın, %57.6'sı (n=49) erkek, kontrol grubuna dahil edilen sigara içmeyen 83 bireyin %75.9'u (n=63) kadın, %24.1'i (n=20) erkekti. Çalışma grubu ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $\chi^2=19.531$ ,  $p<0.001$ ) (Tablo 7). Çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarının yaş değerlerinin benzer olduğu saptandı ( $p>0.05$ )

Çalışma ve kontrol grupları arasında komorbid durumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $\chi^2=4.699$ ,  $p=0.030$ ). Çalışma grubunda komorbid durumların olma oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Çalışma ve kontrol grupları arasında hiperlipidemi (HL) varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $p=0.007$ ). Çalışma grubunda %8,2'sinde (n=7) hiperlipidemi var iken, kontrol grubu bireylerin hiçbirinde hiperlipidemi yoktu. (Tablo 7). Tablo 7'de tüm olguların demografik ve klinik özellikleri verilmiştir.

**Tablo 7.** Çalışma ve Kontrol Grubu Bireylerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

|                          |                     | Tüm Olgular<br>(n=168) | Çalışma Grubu<br>(n=85) | Kontrol Grubu<br>(n=83) | z; $\chi^2$     | p      |
|--------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|--------|
| Yaş(yıl)                 | Ort±SS              | 52.03±8.39             | 53.14±8.78              | 50.89±7.85              | z=1.687         | 0.092  |
|                          | Medyan<br>(Min-Max) | 51.0 (40-75)           | 53.0 (40-75)            | 50.0 (40-73)            |                 |        |
| Cinsiyet, n (%)          |                     |                        |                         |                         |                 |        |
| Kadın                    |                     | 99 (58.9)              | 36 (42.4)               | 63 (75.9)               | $\chi^2=19.531$ | <0.001 |
| Erkek                    |                     | 69 (41.1)              | 49 (57.6)               | 20 (24.1)               |                 |        |
| Meslek, n (%)            |                     |                        |                         |                         |                 |        |
| Ev hanımı                |                     | 55 (32.7)              | 16 (18.8)               | 39 (47.0)               | $\chi^2=27.320$ | <0.001 |
| Memur                    |                     | 22 (13.1)              | 17 (20.0)               | 5 (6.0)                 |                 |        |
| Sağlık çalışanı          |                     | 14 (8.2)               | 4 (4.7)                 | 10 (12.0)               |                 |        |
| İşçi                     |                     | 10 (6.0)               | 6 (7.1)                 | 4 (4.8)                 |                 |        |
| Mühendis                 |                     | 5 (3.0)                | 4 (4.7)                 | 1 (1.2)                 |                 |        |
| Öğretmen                 |                     | 8 (4.8)                | 3 (3.5)                 | 5 (6.0)                 |                 |        |
| Temizlik görevlisi       |                     | 7 (4.2)                | 4 (4.7)                 | 3 (3.6)                 |                 |        |
| Diğer                    |                     | 47 (28.0)              | 31 (36.5)               | 16 (19.4)               |                 |        |
| Komorbid Durumlar, n (%) |                     |                        |                         |                         |                 |        |
| Yok                      |                     | 69 (41.1)              | 28 (32.9)               | 41 (49.4)               | $\chi^2=4.699$  | 0.030  |
| Var                      |                     | 99 (58.9)              | 57 (67.1)               | 42 (50.6)               |                 |        |
| Komorbid Durumlar, n (%) |                     |                        |                         |                         |                 |        |
| Hipertansiyon            |                     | 43 (25.6)              | 26 (30.6)               | 17 (20.5)               | $\chi^2=2.252$  | 0.133  |
| Hipotiroidi              |                     | 8 (4.8)                | 3 (3.5)                 | 5 (6.0)                 | -               | 0.347* |
| Koroner Arter Hastalığı  |                     | 8 (4.8)                | 5 (5.9)                 | 3 (3.6)                 | -               | 0.373* |
| Hiperlipidemi            |                     | 7 (4.2)                | 7 (8.2)                 | 0 (0.0)                 | -               | 0.007* |
| Romatoid Artrit          |                     | 5 (3.0)                | 1 (1.2)                 | 4 (4.8)                 | -               | 0.176* |
| Guatr                    |                     | 7 (4.2)                | 2 (2.4)                 | 5 (6.0)                 | -               | 0.212* |
| Gastrit                  |                     | 7 (4.2)                | 4 (4.7)                 | 3 (3.6)                 | -               | 0.513* |
| Diğer                    |                     | 40 (23.8)              | 29 (34.1)               | 11 (13.3)               | $\chi^2=10.078$ | 0.002  |

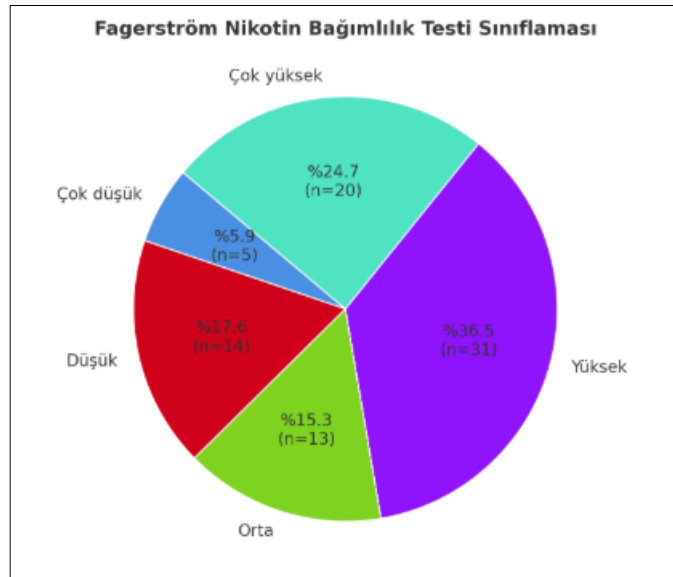
z: Mann-Whitney U Testi,  $\chi^2$ : Ki kare Testi, \*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

**Şekil 3.** Çalışma ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı

Çalışma grubu bireylerin Fageström Nikotin Bağımlılık Testi puan ortalaması  $5.94 \pm 2.19$  olarak saptandı. Fageström Nikotin Bağımlılık Testi Sınıflamasına göre bireylerin %5.9'u (n=5) çok düşük, %17.6'sı (n=15) düşük, %15.3'ü (n=13) orta, %36.5'i (n=31) yüksek, %24.7'si (n=21) çok yüksek bağımlılık grubundaydı. Ortalama sigara içme süresi paket/yıl olarak  $38.84 \pm 20.75$  olduğu belirlendi. Bireyler ortalama  $33.95 \pm 10.09$  yıldır sigara içmekte, sigaraya başlama yaşı ortalama  $18.22 \pm 6.62$  yıl ve günde ortalama  $22.66 \pm 10.20$  adet sigara içmekteydi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Çalışma Grubu Bireylerin Klinik Özellikleri

| Çalışma Grubu (n=85)                                         |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| <b>Fageström Nikotin Bağımlılık Testi</b>                    | Ort±SS           | 5.94±2.19        |
|                                                              | Medyan (Min-Max) | 6.0 (1-10)       |
| <b>Fageström Nikotin Bağımlılık Testi Sınıflaması, n (%)</b> |                  |                  |
| Çok düşük                                                    |                  | 5 (5.9)          |
| Düşük                                                        |                  | 15 (17.6)        |
| Orta                                                         |                  | 13 (15.3)        |
| Yüksek                                                       |                  | 31 (36.5)        |
| Çok yüksek                                                   |                  | 21 (24.7)        |
| <b>Sigara İçme (paket/yıl)</b>                               | Ort±SS           | 38.84±20.75      |
|                                                              | Medyan (Min-Max) | 36.0 (1.6-111.0) |
| <b>Sigara İçme Süresi (yıl)</b>                              | Ort±SS           | 33.95±10.09      |
|                                                              | Medyan (Min-Max) | 33.0 (4-58)      |
| <b>Sigara Başlangıç Yaşı(yıl)</b>                            | Ort±SS           | 18.22±6.62       |
|                                                              | Medyan (Min-Max) | 18.0 (12-71)     |
| <b>Günlük İçilen Sigara Sayısı (adet)</b>                    | Ort±SS           | 22.66±10.20      |
|                                                              | Medyan (Min-Max) | 20.0 (5-60)      |



**Şekil 4.** Fageström Nikotin Bağımlılık Testi Sınıflaması Dağılımı

Çalışma grubu bireylerin serum KL-6 ortalaması 105.02±70.11 (U/mL), kontrol grubu bireylerin serum KL-6 ortalamasının ise 129.25±65.99 (U/mL) olduğu belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu arasında KL-6 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $z=3.509$ ,  $p<0.001$ ).

Ayrıca çalışma ve kontrol grubu arasında FEV<sub>1</sub>/FVC(%), DLCO, DLCOcorr, DLCO/VA, RV/TLC(%), RV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu bireylerin FEV<sub>1</sub>/FVC (%), DLCO, DLCOcorr, DLCO/VA, RV/TLC(%), RV değerleri ortalaması çalışma grubu bireylere göre daha yüksektir.

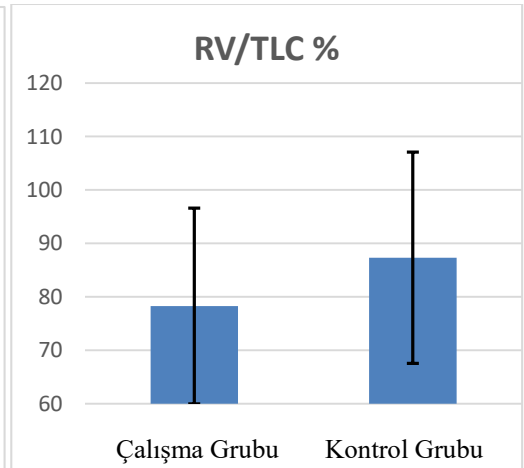
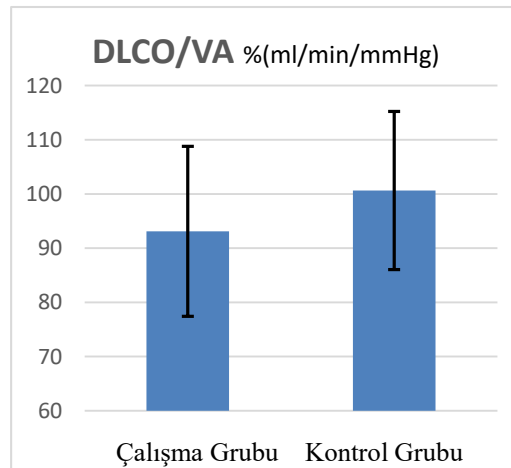
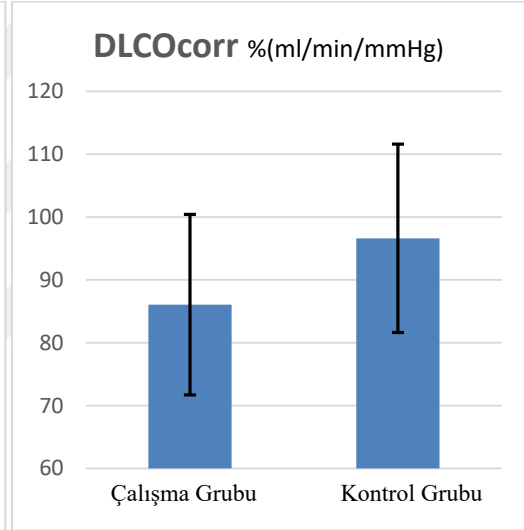
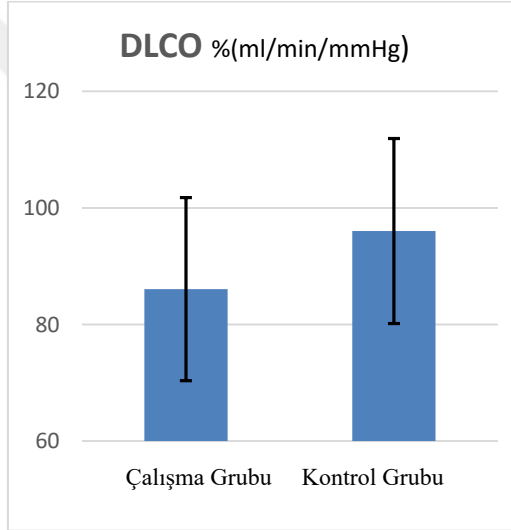
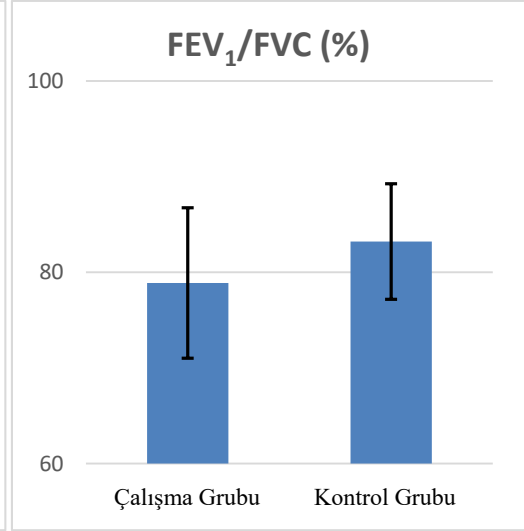
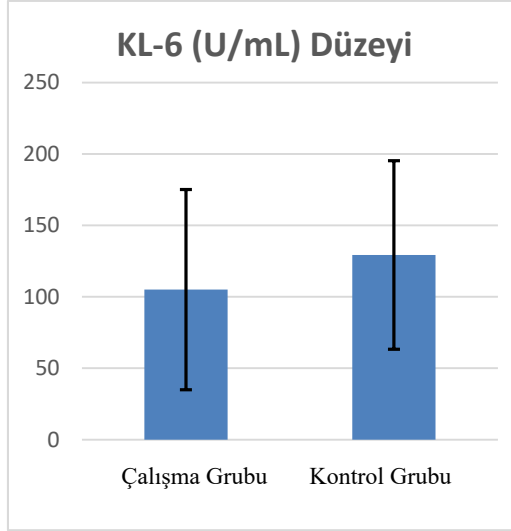
Çalışma ve kontrol grupları arasında FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF25-75 (%), VA, TLC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

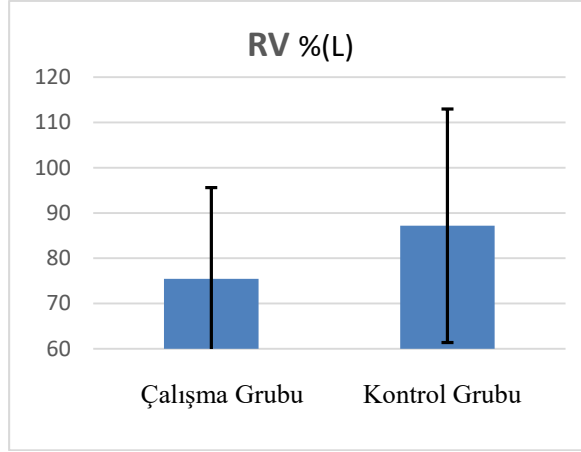
**Tablo 9.** Çalışma ve Kontrol Grupları Arasında KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerin Karşılaştırılması

|                            | Çalışma Grubu (n=85) |                   | Kontrol Grubu (n=83) |                    | Test İstatistiği |                  |
|----------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                            | Ort±SS               | Medyan (Min-Max)  | Ort±SS               | Medyan (Min-Max)   | z; t             | p                |
| KL-6*(U/mL) düzeyi         | 105.02±70.11         | 86.2 (36.7-442.4) | 129.25±65.99         | 112.2 (46.7-303.4) | $z=3.509$        | <b>&lt;0.001</b> |
| FEV <sub>1</sub> *%(L)     | 104.86±17.54         | 108.0 (53-146)    | 108.31±17.31         | 107.0 (68-144)     | $z=0.887$        | 0.375            |
| FVC* %(L)                  | 109.43±16.14         | 110.0 (66-146)    | 109.22±17.56         | 109.0 (72-145)     | $t=0.084$        | 0.933            |
| FEV <sub>1</sub> /FVC* (%) | 78.88±7.87           | 80.6 (52.1-97.9)  | 83.22±6.04           | 82.4 (68.8-97.8)   | $z=3.306$        | <b>0.001</b>     |
| FEF 25-75* %(L/s)          | 86.63±31.89          | 87.0 (23-197)     | 89.45±22.94          | 88.0 (40-145)      | $t=0.654$        | 0.514            |
| DLCO* % (ml/min/mmHg)      | 86.07±15.70          | 85.0 (40-122)     | 96.03±15.87          | 97.0 (60-141)      | $t=4.091$        | <b>&lt;0.001</b> |
| DLCOcorr* % (ml/min/mmHg)  | 86.06±14.36          | 85.0 (41-121)     | 96.71±15.13          | 96.0 (66-138)      | $t=4.681$        | <b>&lt;0.001</b> |
| DLCO/VA* % (ml/min/mmHg)   | 93.12±15.68          | 92.0 (59-152)     | 100.91±14.65         | 100.0 (66-143)     | $z=3.190$        | <b>0.001</b>     |
| VA*%(L)                    | 92.73±11.94          | 92.0 (51-122)     | 96.32±14.89          | 98.0 (57-132)      | $t=1.724$        | 0.087            |
| TLC*%(L)                   | 93.32±11.53          | 93.0 (53-121)     | 96.83±14.15          | 98.0 (59-130)      | $t=1.766$        | 0.079            |
| RV/TLC* %                  | 78.27±18.32          | 79.0 (40-130)     | 87.30±19.77          | 84.0 (45-136)      | $t=3.072$        | <b>0.002</b>     |
| RV* %(L)                   | 75.46±20.15          | 74.0 (32-130)     | 87.18±25.79          | 85.0 (36-156)      | $t=3.287$        | <b>0.001</b>     |

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem T Testi

\***Kısaltmalar.** KL-6: Krebs von den Lungen-6. FEV<sub>1</sub>: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi. FVC: Zorlu Vital Kapasite. FEV<sub>1</sub>/FVC: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı. FEF 25-75: Vital Kapasitenin %25-%75 Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım. DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. DLCOcorr: Hemogloblin Düzeyine Göre Düzeltilmiş DLCO. DLCO/VA: Alveolar Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon Kapasitesi. VA: Alveolar Volüm. TLC: Total Akciğer Kapasitesi. RV/TLC: Total Akciğer Kapasitesinin Rezidüel Volüme Oranı. RV: Rezidüel Volüm





**Şekil 5.** KL-6 düzeyi, FEV<sub>1</sub>/FVC (%), DLCO, DLCOcorr, RV/TLC, RV Değerlerinin Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı

Fageström Nikotin Bağımlılık Testi sınıflamasına (düşük-orta ve yüksek-çok yüksek) göre bireylerin serum KL-6 ve solunum fonksiyon testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Çalışma Grubunda Fageström Nikotin Bağımlılık Testi Sınıflamasına göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması

| FAGESTRÖM NİKOTİN BAĞIMLILIK TESTİ SINIFLAMASI |                      |                     |                             |                     |                  |       |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|------------------|-------|
|                                                | Düşük-Orta<br>(n=33) |                     | Yüksek-Çok Yüksek<br>(n=52) |                     | Test İstatistiği |       |
|                                                | Ort±SS               | Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS                      | Medyan<br>(Min-Max) | z; t             | p     |
| KL-6 <sup>*</sup> (U/mL)<br>düzeyi             | 99.09±49.61          | 87.0 (44.5-274.4)   | 108.78±80.72                | 85.4 (36.7-442.4)   | z=0.090          | 0.928 |
| FEV <sub>1</sub> <sup>*</sup> %(L)             | 106.39±17.07         | 108.0 (70-146)      | 103.88±17.92                | 107.5 (53-143)      | z=0.492          | 0.623 |
| FVC <sup>*</sup> %(L)                          | 109.45±15.99         | 111.0 (66-146)      | 109.42±16.39                | 109.5 (74-146)      | t=0.009          | 0.993 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>*</sup> (%)         | 79.60±8.15           | 80.9 (60.5-97.9)    | 78.42±7.73                  | 80.3 (52.1-89.7)    | z=0.541          | 0.588 |
| FEF <sub>25-75</sub> <sup>*</sup> %(L/s)       | 89.12±28.68          | 90.0 (41-158)       | 85.06±33.94                 | 82.0 (23-197)       | t=0.570          | 0.570 |
| DLCO <sup>*</sup><br>%(ml/min/mmHg)            | 85.73±17.73          | 87.0 (40-122)       | 86.29±14.45                 | 85.0 (58-110)       | t=0.160          | 0.874 |
| DLCOcorr <sup>*</sup><br>%(ml/min/mmHg)        | 85.58±16.82          | 86.0 (41-121)       | 86.36±12.72                 | 85.0 (57-113)       | t=0.246          | 0.806 |
| DLCO/VA <sup>*</sup><br>%(ml/min/mmHg)         | 92.09±17.91          | 88.0 (59-152)       | 93.77±14.23                 | 93.0 (62-128)       | z=0.943          | 0.346 |
| VA <sup>*</sup> %(L)                           | 93.36±13.64          | 93.0 (51-119)       | 92.33±10.85                 | 91.0 (69-122)       | t=0.388          | 0.699 |
| TLC <sup>*</sup> %(L)                          | 93.94±13.26          | 93.0 (53-118)       | 92.92±10.40                 | 92.0 (70-121)       | t=0.394          | 0.695 |
| RV/TLC <sup>*</sup> %                          | 78.18±16.18          | 80.0 (46-110)       | 78.33±19.71                 | 79.0 (40-130)       | t=0.035          | 0.972 |
| RV <sup>*</sup> %(L)                           | 76.30±20.44          | 78.0 (32-130)       | 74.92±20.15                 | 74.0 (37-113)       | t=0.306          | 0.760 |

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem T Testi

**\*Kısaltmalar.** KL-6: Krebs von den Lungen-6. FEV<sub>1</sub>: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi. FVC: Zorlu Vital Kapasite. FEV<sub>1</sub>/FVC: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı. FEF 25-75: Vital Kapasitenin %25-%75 Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım. DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. DLCOcorr: Hemoglobin Düzeyine Göre Düzeltilmiş DLCO. DLCO/VA: Alveolar Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon Kapasitesi. VA: Alveolar Volum. TLC: Total Akciğer Kapasitesi. RV/TLC: Total Akciğer Kapasitesinin Rezidüel Volüme Oranı. RV: Rezidüel Volüm

Çalışma grubu sigara içen bireylerin sigara başlangıç yaşı sınıflamasına göre serum KL-6 ve solunum fonksiyon testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Sigara İçen Bireylerin Sigara Başlangıç Yaşı Sınıflamasına göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerin Karşılaştırılması

|                              | SİGARA BAŞLANGIÇ YAŞI (YIL) |                     |                   |                     |                  |       |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------|---------------------|------------------|-------|
|                              | <18 Yaş<br>(n=39)           |                     | ≥18 Yaş<br>(n=46) |                     | Test İstatistiği |       |
|                              | Ort±SS                      | Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS            | Medyan<br>(Min-Max) | z; t             | p     |
| KL-6*(U/mL)<br>düzeyi        | 119.73±83.88                | 97.3 (54.7-442.4)   | 92.54±53.74       | 81.9 (36.7-327.4)   | z=1.918          | 0.055 |
| FEV <sub>1</sub> *%(L)       | 102.23±17.68                | 106.0 (53-125)      | 107.09±17.29      | 108.0 (70-146)      | z=0.741          | 0.459 |
| FVC* %(L)                    | 108.20±15.86                | 111.0 (66-131)      | 110.48±16.48      | 109.5 (78-146)      | t=0.647          | 0.520 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC* (%)   | 77.94±8.88                  | 80.4 (52.1-91.0)    | 79.68±6.90        | 80.7 (60.5-97.9)    | z=0.587          | 0.558 |
| FEF 25-75* %(L/s)            | 79.69±28.15                 | 83.0 (23-135)       | 92.52±33.94       | 88.5 (40-197)       | z=1.358          | 0.174 |
| DLCO* %<br>(ml/min/mmHg)     | 85.59±17.26                 | 85.0 (40-122)       | 86.48±14.43       | 86.0 (54-110)       | t=0.259          | 0.797 |
| DLCOcorr* %<br>(ml/min/mmHg) | 85.41±16.51                 | 85.0 (41-121)       | 86.61±12.39       | 85.5 (56-109)       | t=0.382          | 0.704 |
| DLCO/VA* %<br>(ml/min/mmHg)  | 91.67±14.62                 | 92.0 (62-125)       | 94.35±16.58       | 92.5 (59-152)       | z=0.499          | 0.618 |
| VA*%(L)                      | 93.44±13.47                 | 94.0 (51-122)       | 92.13±10.59       | 91.5 (68-119)       | t=0.500          | 0.618 |
| TLC*%(L)                     | 93.82±13.15                 | 94.0 (53-121)       | 92.89±10.08       | 92.0 (72-118)       | t=0.368          | 0.714 |
| RV/TLC* %                    | 81.02±20.43                 | 83.0 (44-128)       | 75.93±16.18       | 78.0 (40-130)       | t=1.282          | 0.204 |
| RV* %(L)                     | 78.77±23.54                 | 81.0 (32-130)       | 72.65±16.51       | 73.0 (40-110)       | t=1.402          | 0.165 |

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem T Testi

\***Kısaltmalar.** KL-6: Krebs von den Lungen-6. FEV<sub>1</sub>: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi. FVC: Zorlu Vital Kapasite. FEV<sub>1</sub>/FVC: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı. FEF 25-75: Vital Kapasitenin %25-%75 Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım. DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. DLCOcorr: Hemogloblin Düzeyine Göre Düzeltilmiş DLCO. DLCO/VA: Alveolar Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon Kapasitesi. VA: Alveolar Volüm. TLC: Total Akciğer Kapasitesi. RV/TLC: Total Akciğer Kapasitesinin Rezidüel Volüme Oranı. RV: Rezidüel Volüm

Çalışma grubunda sigara içen bireylerin günlük içilen sigara sayısı sınıflamasına göre KL-6 ve solunum fonksiyon testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 12)

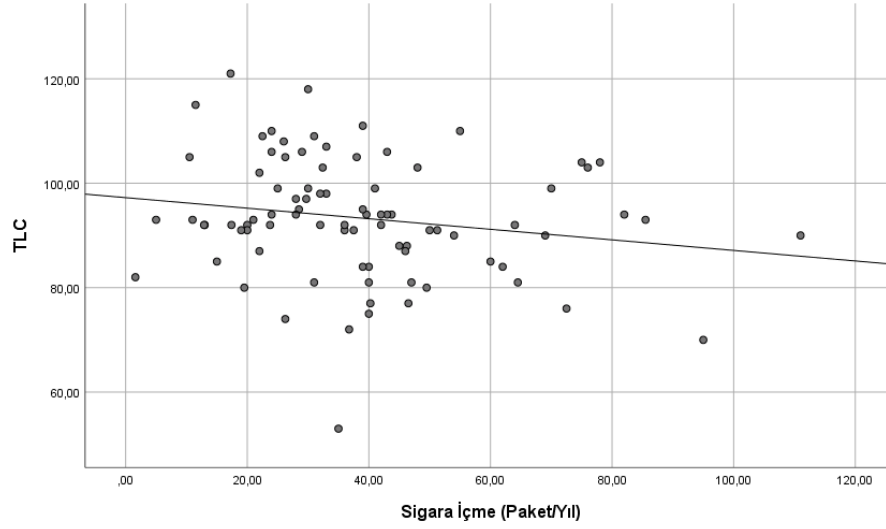
**Tablo 12.** Sigara İçen Bireylerin Günlük İçilen Sigara Sayısı Sınıflamasına göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması

|                              | GÜNLÜK İÇİLEN SİGARA SAYISI (ADET) |                     |                    |                     |                  |       |
|------------------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------|
|                              | ≤15Adet<br>(n=20)                  |                     | >15 Adet<br>(n=65) |                     | Test İstatistiği |       |
|                              | Ort±SS                             | Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS             | Medyan<br>(Min-Max) | z; t             | p     |
| KL-6*(U/mL)<br>düzeyi        | 121.41±74.04                       | 97.7 (55.3-327.4)   | 99.97±68.66        | 82.6 (36.7-442.4)   | z=1.549          | 0.121 |
| FEV <sub>1</sub> *%(L)       | 104.60±16.82                       | 109.0 (71-131)      | 104.94±17.88       | 108.0 (53-146)      | z=0.036          | 0.971 |
| FVC* %(L)                    | 110.90±15.73                       | 111.5 (78-146)      | 108.98±16.36       | 109.0 (66-146)      | t=0.462          | 0.645 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC* (%)   | 78.79±9.50                         | 80.9 (52.1-97.9)    | 78.91±7.38         | 80.4 (60.5-91.0)    | z=0.171          | 0.864 |
| FEF 25-75* %(L/s)            | 84.60±32.72                        | 85.5 (27-158)       | 87.26±31.86        | 87.0 (23-197)       | z=0.301          | 0.764 |
| DLCO* %<br>(ml/min/mmHg)     | 85.95±16.58                        | 83.5 (58-122)       | 86.11±15.55        | 88.0 (40-110)       | t=0.039          | 0.969 |
| DLCOcorr* %<br>(ml/min/mmHg) | 86.80±15.69                        | 85.0 (58-121)       | 85.83±14.04        | 85.0 (41-113)       | t=0.263          | 0.794 |
| DLCO/VA* %<br>(ml/min/mmHg)  | 92.80±19.61                        | 92.0 (68-152)       | 93.21±14.43        | 93.0 (59-128)       | z=0.715          | 0.474 |
| VA*%(L)                      | 94.70±13.67                        | 92.5 (68-122)       | 92.12±11.41        | 92.0 (51-119)       | t=0.842          | 0.402 |
| TLC*%(L)                     | 95.25±13.25                        | 93.0 (72-121)       | 92.72±10.99        | 92.0 (53-118)       | t=0.856          | 0.395 |
| RV/TLC* %                    | 78.55±15.15                        | 78.5 (46-110)       | 78.18±19.29        | 79.0 (40-130)       | t=0.078          | 0.938 |
| RV* %(L)                     | 76.35±20.52                        | 76.0 (41-130)       | 75.18±20.19        | 74.0 (32-113)       | t=0.225          | 0.823 |

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem T Testi

**\*Kısaltmalar.** KL-6: Krebs von den Lungen-6. FEV<sub>1</sub>: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi. FVC: Zorlu Vital Kapasite. FEV<sub>1</sub>/FVC: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı. FEF 25-75: Vital Kapasitenin %25-%75 Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım. DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. DLCOcorr: Hemoglobin Düzeyine Göre Düzeltilmiş DLCO. DLCO/VA: Alveolar Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon Kapasitesi. VA: Alveolar Volum. TLC: Total Akciğer Kapasitesi. RV/TLC: Total Akciğer Kapasitesinin Rezidüel Volüme Oranı. RV: Rezidüel Volüm

Çalışma grubunda sigara paket/yıl değeri ile TLC değeri arasında zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=-0.217;p=0.046).



**Şekil 6.** Sigara Paket/Yıl Değeri ile TLC Değeri Arasındaki Korelasyon Grafiği

Çalışma grubunda sigara içme süresi <20 paket/yıl olan bireylerin serum KL-6 düzeyi ortalaması  $148.74 \pm 84.29$  (U/mL), 20-30 paket/yıl olanların  $90.73 \pm 39.83$  (U/mL), >30 paket/yıl olanların  $100.69 \pm 73.41$  (U/mL)'dir (Tablo 13). Sigara içme (paket/yıl) sınıflamasına göre bireylerin KL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $\chi^2=6.580$ ,  $p=0.037$ ). KL-6 değerleri bakımından sigara içme (paket/yıl) sınıflaması ikili karşılaştırmasında <20 paket/yıl ile >30 paket/yıl arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 13).

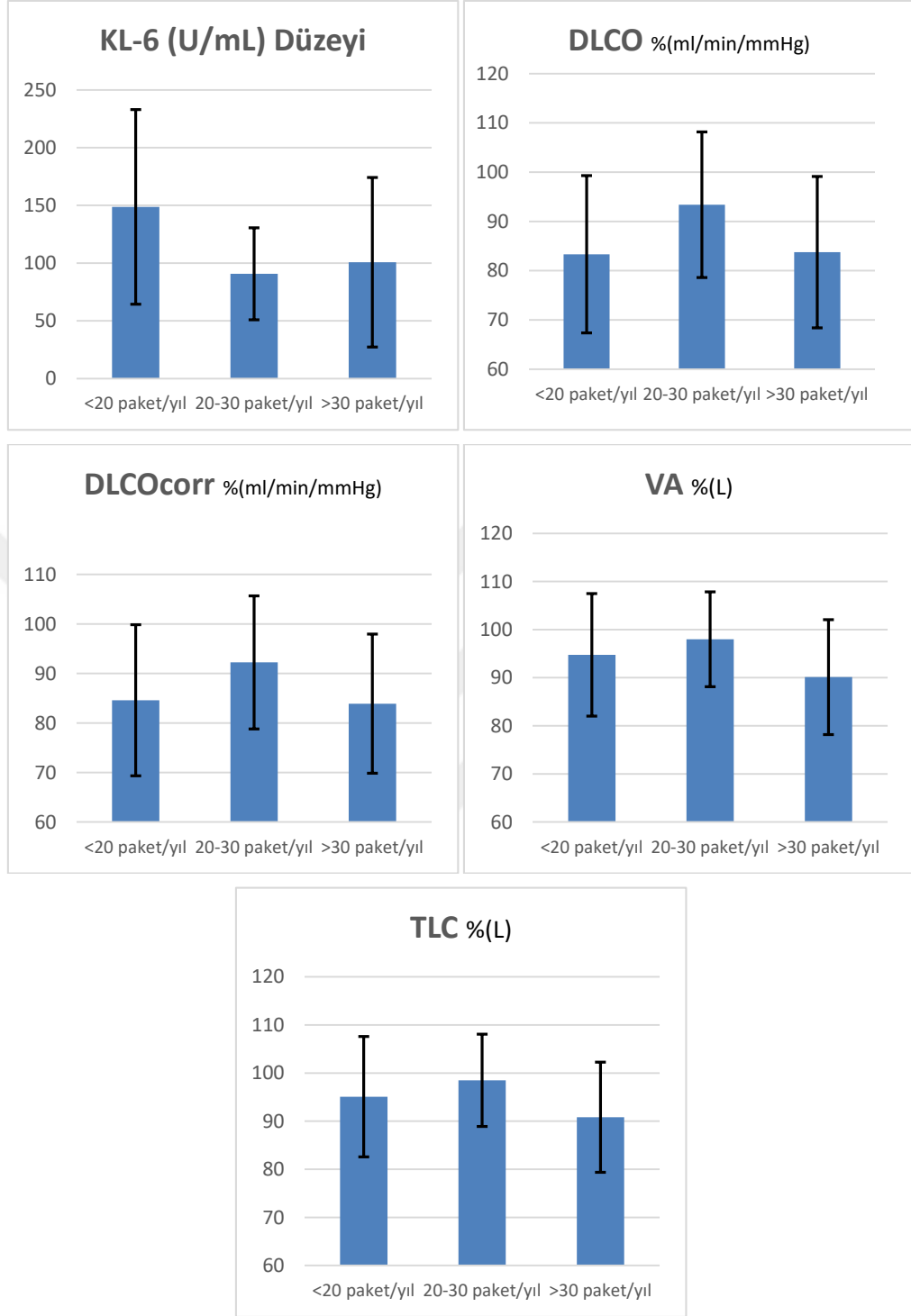
Çalışma grubunda sigara içme (paket/yıl) sınıflamasına göre bireylerin DLCO, DLCOcorr, VA, TLC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $p<0.05$ ). DLCO, DLCOcorr, VA, TLC değerleri bakımından sigara içme (paket/yıl) sınıflaması ikili karşılaştırmasında >30 paket/yıl ile 20-30 paket/yıl arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Sigara İçme (paket/yıl) sınıflamasına göre bireylerin FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC (%), FEF<sub>25-75</sub> (%), DLCO/VA, RV/TLC(%), RV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Çalışma Grubunda Sigara İçme (paket/yıl) Sınıflamasına Göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması

| ÇALIŞMA GRUBU SİGARA İÇME (Paket/Yıl) |                                                 |                                                 |                                                |                  |              |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|--------------|
|                                       | <20 paket/yıl<br>(n=12)                         | 20-30 paket/yıl<br>(n=21)                       | >30 paket/yıl<br>(n=52)                        | Test istatistiği |              |
|                                       | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)                   | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)                   | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)                  | $\chi^2$         | p            |
| KL-6*<br>(U/mL)düzeyi                 | 148.74±84.29<br>105.7 (60.5-327.4) <sup>a</sup> | 90.73±39.83<br>86.2 (36.7-222.9) <sup>a,b</sup> | 100.69±73.41<br>82.5 (40.9-442.4) <sup>b</sup> | $\chi^2=6.580$   | <b>0.037</b> |
| FEV <sub>1</sub> *%(L)                | 104.92±14.00<br>108.0 (73-127)                  | 111.29±19.16<br>113.0 (71-146)                  | 102.25±17.21<br>105.5 (53-130)                 | $\chi^2=3.584$   | 0.167        |
| FVC*%(L)                              | 108.67±13.14<br>109.0 (78-130)                  | 116.38±13.25<br>113.0 (97-146)                  | 106.81±17.20<br>108.0 (66-146)                 | $\chi^2=3.647$   | 0.161        |
| FEV <sub>1</sub> /FVC* (%)            | 81.54±7.92<br>82.7 (68.7-97.9)                  | 79.22±8.39<br>80.8 (52.1-89.7)                  | 78.13±7.66<br>79.1 (60.5-91.0)                 | $\chi^2=1.948$   | 0.378        |
| FEF <sub>25-75</sub> * %<br>(L/s)     | 92.17±35.35<br>90.5 (48-158)                    | 93.67±36.84<br>90.0 (27-197)                    | 82.52±28.77<br>80.5 (23-165)                   | $\chi^2=2.098$   | 0.350        |
| DLCO*<br>%(ml/min/mmHg)               | 83.33±15.98<br>82.5 (59-122) <sup>a,b</sup>     | 93.38±14.78<br>97.0 (58-119) <sup>b</sup>       | 83.75±15.36<br>85.0 (40-110) <sup>a</sup>      | $\chi^2=6.913$   | <b>0.032</b> |
| DLCOcorr*<br>%(ml/min/mmHg)           | 84.58±15.26<br>84.0 (58-121) <sup>a,b</sup>     | 92.24±13.44<br>95.0 (60-115) <sup>b</sup>       | 83.90±14.05<br>83.5 (41-113) <sup>a</sup>      | $\chi^2=6.372$   | <b>0.041</b> |
| DLCO/VA*<br>%(ml/min/mmHg)            | 88.42±13.09<br>92.5 (68-106)                    | 94.14±14.60<br>92.0 (73-125)                    | 93.79±16.68<br>92.5 (59-152)                   | $\chi^2=0.753$   | 0.686        |
| VA* %(L)                              | 94.75±12.75<br>91.5 (79-122) <sup>a,b</sup>     | 98.00±9.86<br>97.0 (74-119) <sup>b</sup>        | 90.13±11.94<br>90.5 (51-111) <sup>a</sup>      | $\chi^2=7.177$   | <b>0.028</b> |
| TLC* %(L)                             | 95.08±12.51<br>92.0 (80-121) <sup>a,b</sup>     | 98.48±9.59<br>97.0 (74-118) <sup>b</sup>        | 90.83±11.45<br>91.5 (53-111) <sup>a</sup>      | $\chi^2=7.853$   | <b>0.020</b> |
| RV/TLC *%                             | 80.50±16.59<br>82.0 (46-110)                    | 73.33±10.82<br>72.0 (59-90)                     | 79.75±20.83<br>79.5 (40-130)                   | $\chi^2=2.515$   | 0.284        |
| RV*%(L)                               | 79.08±23.31<br>76.5 (41-130)                    | 74.00±12.35<br>77.0 (45-94)                     | 75.21±22.09<br>74.0 (32-113)                   | $\chi^2=0.185$   | 0.912        |

$\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir

\***Kısaltmalar.** KL-6:Krebs von den Lungen-6. FEV<sub>1</sub>: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi. FVC: Zorlu Vital Kapasite. FEV<sub>1</sub>/FVC: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı. FEF 25-75: Vital Kapasitenin %25-%75 Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım. DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. DLCOcorr: Hemogloblin Düzeyine Göre Düzeltilmiş DLCO. DLCO/VA: Alveolar Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon Kapasitesi. VA: Alveolar Volum. TLC: Total Akciğer Kapasitesi. RV/TLC: Total Akciğer Kapasitesinin Rezidüel Volüme Oranı. RV: Rezidüel Volüm



**Şekil 7.** KL-6 düzeyi, DLCO, DLCOcorr, VA, TLC Değerlerinin Sigara İçme (paket/yıl) Sınıflamasına Göre Dağılımı

Çalışma grubunda sigara içme süresi sınıflamasına göre bireylerin KL-6 ve solunum fonksiyon testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Çalışma Grubunda Sigara İçme Süresi Sınıflamasına Göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması

|                             | SİGARA İÇME SÜRESİ                |                                  |                                   | Test istatistiği |       |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------|-------|
|                             | <30 Yıl<br>(n=26)                 | 30-40 Yıl<br>(n=37)              | >40 Yıl<br>(n=22)                 | F; $\chi^2$      | p     |
|                             | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)     | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)    | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)     |                  |       |
| KL-6*<br>(U/mL)düzeyi       | 128.79±86.19<br>96.6 (36.7-374.7) | 88.27±33.86<br>85.9 (44.5-176.0) | 105.09±87.51<br>82.5 (40.9-442.4) | $\chi^2=4.188$   | 0.123 |
| FEV <sub>1</sub> * %(L)     | 106.54±16.66<br>108.0 (73-143)    | 102.70±18.83<br>106.0 (53-146)   | 106.50±16.65<br>110.5 (60-131)    | $\chi^2=0.814$   | 0.666 |
| FVC*%(L)                    | 111.19±14.09<br>110.5 (78-134)    | 108.27±17.57<br>111.0 (66-146)   | 109.32±16.43<br>107.5 (77-146)    | F=0.246          | 0.782 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC* (%)  | 80.87±6.29<br>80.8 (68.7-97.9)    | 77.56±8.69<br>80.6 (52.1-91.0)   | 78.74±7.96<br>79.8 (64.4-89.4)    | $\chi^2=1.240$   | 0.538 |
| FEF25-75* % L/s)            | 94.38±36.22<br>91.0 (41-197)      | 80.92±28.15<br>77.0 (23-165)     | 87.09±31.85<br>89.5 (36-135)      | $\chi^2=2.406$   | 0.300 |
| DLCO*<br>%(ml/min/mmHg)     | 87.88±15.57<br>87.5 (59-122)      | 83.51±16.27<br>82.0 (40-119)     | 88.23±14.93<br>91.0 (58-110)      | F=0.869          | 0.423 |
| DLCOcorr*<br>%(ml/min/mmHg) | 88.23±13.96<br>88.0 (58-121)      | 83.32±14.74<br>81.0 (41-115)     | 88.09±14.03<br>90.0 (57-109)      | F=1.194          | 0.308 |
| DLCO/VA*<br>%(ml/min/mmHg)  | 92.81±14.20<br>93.5 (62-123)      | 90.81±14.22<br>90.0 (59-125)     | 97.36±19.18<br>93.0 (71-152)      | $\chi^2=1.503$   | 0.472 |
| VA* %(L)                    | 94.73±10.53<br>93.0 (75-122)      | 92.05±13.84<br>92.0 (51-119)     | 91.50±10.13<br>91.0 (68-110)      | F=0.535          | 0.588 |
| TLC* %(L)                   | 95.23±10.15<br>93.0 (77-121)      | 92.67±13.44<br>93.0 (53-118)     | 92.14±9.62<br>92.0 (72-110)       | F=0.525          | 0.594 |
| RV/TLC* %                   | 74.85±17.79<br>75.0 (40-114)      | 77.54±16.53<br>79.0 (46-128)     | 83.54±21.27<br>86.0 (44-130)      | F=1.410          | 0.250 |
| RV*%(L)                     | 73.85±20.65<br>71.5 (40-130)      | 74.62±19.55<br>76.0 (32-109)     | 78.77±21.10<br>80.5 (37-113)      | F=0.407          | 0.667 |

$\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi, F:One-Way ANOVA Testi

\***Kısaltmalar.** KL-6:Krebs von den Lungen-6. FEV<sub>1</sub>: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi. FVC: Zorlu Vital Kapasite. FEV<sub>1</sub>/FVC: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı. FEF 25-75: Vital Kapasitenin %25-%75 Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım. DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. DLCOcorr: Hemogloblin Düzeyine Göre Düzeltilmiş DLCO. DLCO/VA: Alveolar Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon Kapasitesi. VA: Alveolar Volum. TLC: Total Akciğer Kapasitesi. RV/TLC: Total Akciğer Kapasitesinin Rezidüel Volüme Oranı. RV: Rezidüel Volüm

Çalışma grubunda sigara içen kadın bireylerin FEF 25-75 (%) ortalaması 78.22±29.52, erkek bireylerin FEF 25-75 (%) ortalaması 92.82±32.43'tü. Cinsiyete göre bireylerin FEF 25-75 (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (z=2.282, p=0.023). Ayrıca cinsiyete göre bireylerin DLCO, DLCOcorr,

DLCO/VA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $p<0.05$ ). Erkek bireylerin DLCO, DLCOcorr, DLCO/VA ortalaması kadın bireylere göre daha yüksekti (Tablo 15).

Çalışma grubunda kadın bireylerin RV/TLC(%) ortalaması  $82.94\pm20.31$ , erkek bireylerin RV/TLC(%) ortalaması  $74.84\pm16.06$ 'dır. Cinsiyete göre bireylerin RV/TLC(%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $t=2.055$ ,  $p=0.043$ ) (Tablo 15).

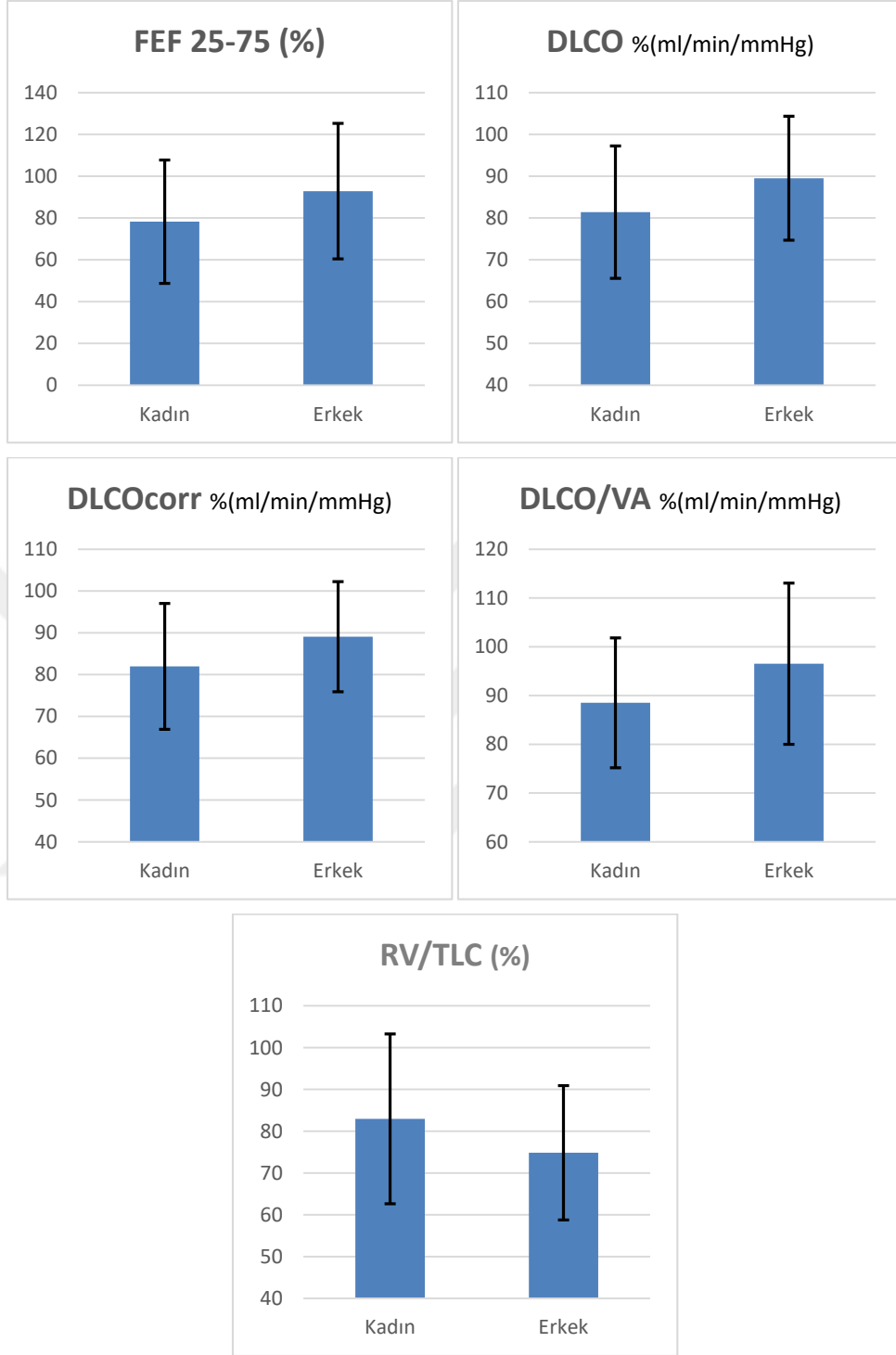
Çalışma grubunda cinsiyete göre bireylerin KL-6 düzeyi, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC (%), VA, TLC, RV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Çalışma Grubunda Cinsiyete göre KL-6 ve Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması

|                              | ÇALIŞMA GRUBU CİNSİYET DAĞILIMI |                     |                 |                     |                  |              |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|------------------|--------------|
|                              | Kadın<br>(n=36)                 |                     | Erkek<br>(n=49) |                     | Test İstatistiği |              |
|                              | Ort±SS                          | Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS          | Medyan<br>(Min-Max) | z; t             | p            |
| KL-6*(U/mL) düzeyi           | 112.28±75.99                    | 86.6 (36.7-374.7)   | 99.68±65.75     | 85.9 (40.9-444.2)   | z=0.627          | 0.531        |
| FEV <sub>1</sub> *%(L)       | 100.72±19.06                    | 108.0 (53-131)      | 107.90±15.85    | 108.0 (70-146)      | z=1.335          | 0.182        |
| FVC* %(L)                    | 107.78±18.55                    | 109.5 (66-146)      | 110.65±14.19    | 112.0 (80-145)      | t=0.810          | 0.420        |
| FEV <sub>1</sub> /FVC* (%)   | 79.29±7.95                      | 79.2 (61.0-97.9)    | 78.58±7.88      | 80.9 (52.1-90.4)    | z=0.001          | 0.999        |
| FEF 25-75* %(L/s)            | 78.22±29.52                     | 77.5 (23-158)       | 92.82±32.43     | 93.0 (27-197)       | z=2.282          | <b>0.023</b> |
| DLCO* %<br>(ml/min/mmHg)     | 81.39±15.84                     | 81.5 (40-122)       | 89.51±14.83     | 90.0 (54-119)       | t=2.424          | <b>0.018</b> |
| DLCOcorr* %<br>(ml/min/mmHg) | 81.97±15.06                     | 80.5 (41-121)       | 89.06±13.17     | 91.0 (56-115)       | t=2.306          | <b>0.024</b> |
| DLCO/VA* %<br>(ml/min/mmHg)  | 88.50±13.31                     | 89.5 (62-116)       | 96.51±16.52     | 93.0 (59-152)       | z=2.065          | <b>0.039</b> |
| VA*%(L)                      | 91.94±13.53                     | 92.0 (51-122)       | 93.31±10.74     | 93.0 (68-119)       | t=0.517          | 0.606        |
| TLC*%(L)                     | 92.44±13.04                     | 92.0 (53-121)       | 93.96±10.37     | 94.0 (70-118)       | t=0.596          | 0.553        |
| RV/TLC* %                    | 82.94±20.31                     | 80.0 (46-130)       | 74.84±16.06     | 76.0 (40-105)       | t=2.055          | <b>0.043</b> |
| RV* %(L)                     | 77.75±21.92                     | 75.0 (32-130)       | 73.77±18.80     | 74.0 (40-113)       | t=0.897          | 0.372        |

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem T Testi

\***Kısaltmalar.** KL-6: Krebs von den Lungen-6. FEV<sub>1</sub>: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi. FVC: Zorlu Vital Kapasite. FEV<sub>1</sub>/FVC: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı. FEF 25-75: Vital Kapasitenin %25-%75 Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım. DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. DLCOcorr: Hemoglobin Düzeyine Göre Düzeltilmiş DLCO. DLCO/VA: Alveolar Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon Kapasitesi. VA: Alveolar Volüm. TLC: Total Akciğer Kapasitesi. RV/TLC: Total Akciğer Kapasitesinin Rezidüel Volüme Oranı. RV: Rezidüel Volüm



**Şekil 8.** Çalışma Grubunda FEF 25-75 (%), DLCO, DLCOcorr, DLCO/VA, RV/TLC Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan tüm bireylerde yaş ile KL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Tüm olgularda yaş gruplamasına göre

bireylerin KL-6 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Tüm Olgularda Yaş Gruplamasına Göre KL-6 Değeri Karşılaştırılması

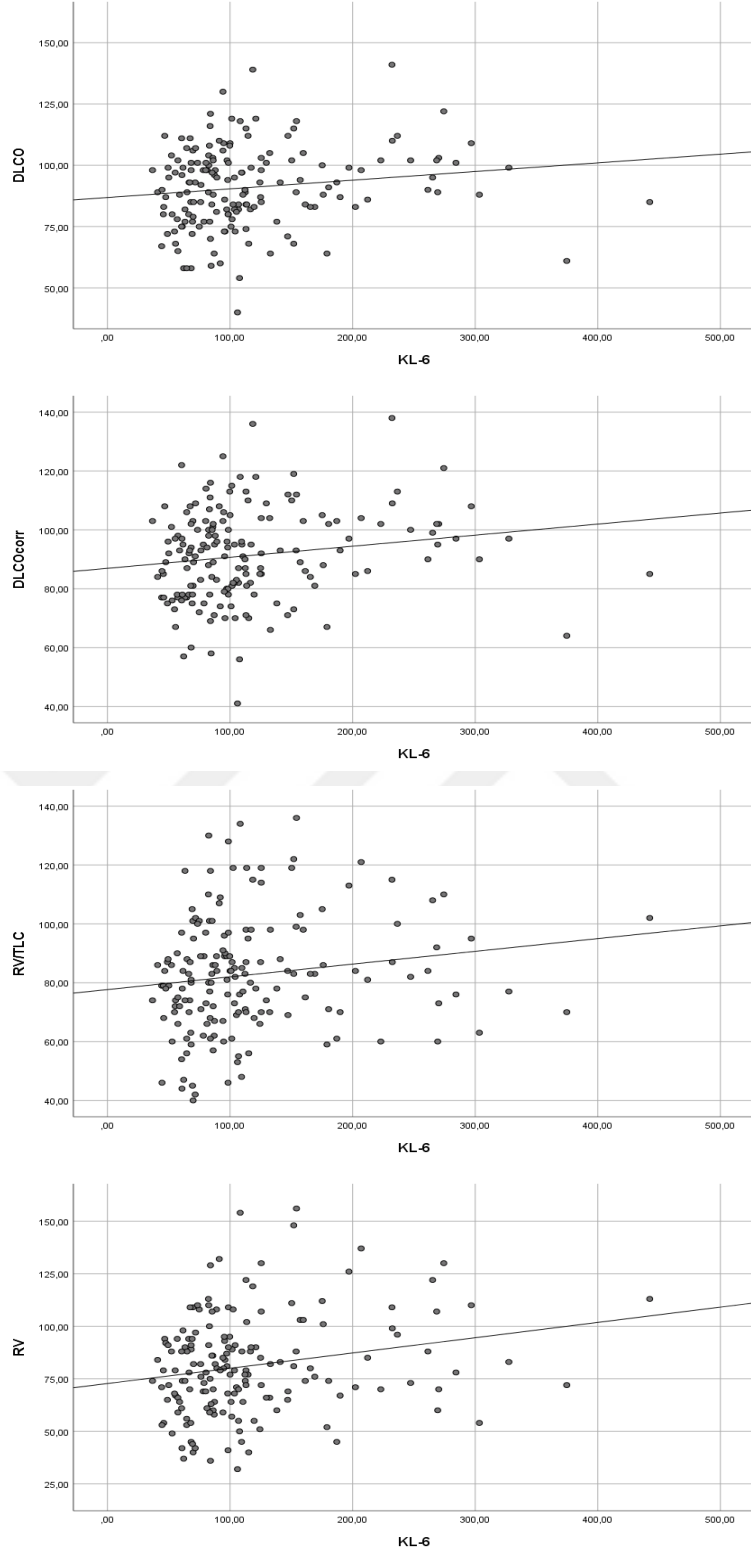
|                                                                | TÜM OLGULARDA YAŞ GRUPLARI |                     |                   |                     |                  |       |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------|---------------------|------------------|-------|
|                                                                | 40-60 Yıl<br>(n=142)       |                     | >60 Yıl<br>(n=26) |                     | Test İstatistiği |       |
|                                                                | Ort±SS                     | Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS            | Medyan<br>(Min-Max) | z                | p     |
| KL-6*<br>(U/mL)düzeyi                                          | 119.15±70.39               | 98.5 (36.7-442.4)   | 105.18±60.58      | 87.6 (44.2-296.7)   | z=1.057          | 0.291 |
| z:Mann Whitney U Testi *Kısaltma. KL-6: Krebs von den Lungen 6 |                            |                     |                   |                     |                  |       |

Tüm olgularda cinsiyete göre bireylerin KL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Tüm Olgularda Cinsiyete göre KL-6 Değerinin Karşılaştırılması

|                                         | CİNSİYET        |                     |                 |                     |                  |       |
|-----------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|------------------|-------|
|                                         | Kadın<br>(n=99) |                     | Erkek<br>(n=69) |                     | Test İstatistiği |       |
|                                         | Ort±SS          | Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS          | Medyan<br>(Min-Max) | z                | p     |
| KL-6* (U/mL)<br>düzeyi                  | 122.54±69.79    | 102.5 (36.7-374.7)  | 109.03±67.49    | 94.2 (40.9-442.4)   | z=1.477          | 0.140 |
| *Kısaltma. KL-6: Krebs von den Lungen 6 |                 |                     |                 |                     |                  |       |

Tüm olgularda KL-6 düzeyi ile DLCO, DLCOcorr, RV/TLC(%), RV değerleri arasında çok zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $r=0.175$ ;  $p=0.024$ ,  $r=0.192$ ;  $p=0.012$ ,  $r=0.189$ ;  $p=0.014$ ,  $r=0.190$ ;  $p=0.014$ ). KL-6 düzeyi ile FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC (%), FEF 25-75 (%), DLCO/VA, VA, TLC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

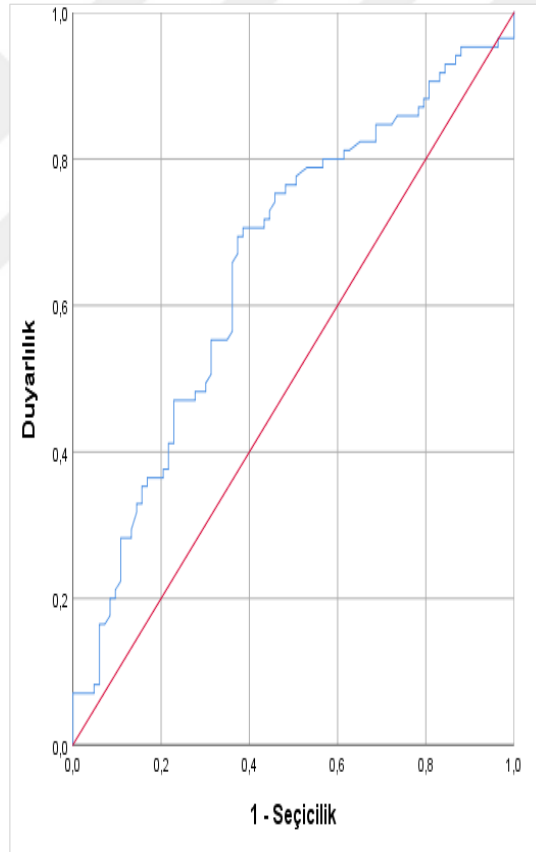


Şekil 9. KL-6 Düzeyi ile DLCO, DLCOcorr, RV/TLC, RV Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği

Çalışma ve kontrol grupları referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda KL-6 değeri eğri altında kalan alanın (AUC=0.657) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<0.001$ ). Çalışma ve kontrol grubu referans alınarak yapılan KL-6 değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 100.43 (U/mL) olarak tespit edildi. KL-6  $\leq 100.43$ (U/mL) için duyarlılık % 69.40, seçicilik % 62.70 olarak hesaplandı (Tablo 18).

**Tablo 18.** Sigara İçme Durumu İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar

|            | AUC $\pm$ Standart Hata | %95 Güven Aralığı | Kesim Noktası | p      | Duyarlılık (%) | Seçicilik (%) |
|------------|-------------------------|-------------------|---------------|--------|----------------|---------------|
| KL-6(U/mL) | 0.657 $\pm$ 0.042       | 0.574-0.740       | 100.43        | <0.001 | 69.40          | 62.70         |



**Şekil 10.** KL-6 Değişkenine Ait ROC Eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada serum KL-6 düzeyleri, kontrol grubu hastalarında çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Sigara başlangıç yaşı, günlük içilen sigara miktarı, sigara içme süresi ile KL-6 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, sigara paket/yıl değeri ile KL-6 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. 30 paket/yıl üstü sigara içen bireylerin KL-6 değeri 20 paket/yıldan daha az sigara içen bireylere göre daha düşük saptanmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerde yaş ve cinsiyete göre KL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada gruplar arasında yaş olarak farklılık yoktu, ancak cinsiyetler arasında fark vardı. Kontrol grubunda kadın olgular fazlaydı. Çalışmamızda aynı zamanda tüm olgularda KL-6 düzeyi ile DLCO, DLCOcorr, RV/TLC(%), RV değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. KL-6 düzeyi ile FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC(%), FEF25-75(%), DLCO/VA, VA, TLC arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuda literatür taramasında tütün kullanımı ile KL-6 düzeyi ve SFT arasındaki ilişkiyi saptayan çok az sayıda çalışma görülmüştür.

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımına bağlı gelişen hastalıklar içerisinde kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, inme, solunum yolu hastalıkları, osteoporoz, infertilite, periodontal hastalıklar sayılabilmektedir. Solunum yolu hastalıkları içerisinde tütün kullanımına bağlı olarak ön planda KOAH ile birlikte İAH ve akciğer malignitesi sayılmaktadır(41).

Serum KL-6 seviyeleri özellikle idiyopatik interstisyel pnömonilerde yüksek saptanmasına rağmen kollajen doku hastalığı ilişkili İAH, hipersensitivite pnömonisi, radyasyon pnömonitis, ilaç ilişkili pnömoni, akut respiratuvar distress sendromu, pulmoner sarkoidoz ve pulmoner alveoler proteinozis gibi akciğer hastalıklarında da yükseldiği bilinmektedir. Serum KL-6 düzeyinin ön planda interstisyel pnömonilerde yükseldiği bilinmektedir. Sağlıklı erişkinler ile IPF tanısı almış hastaların KL-6 değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda KL-6 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Serum KL-6 için cut-off değeri 500 U/mL'nin üzerindeki kişilerde genellikle fibrotik veya inflamatuvar süreçlerin aktif olduğu ve akciğer

fonksiyonlarında kötüleşme riski taşıyan hastalarla ilişkilendirilmiştir. KL-6 düzeylerinin IPF hastalarının tedavisinin takibinde, tedaviye yanıtı tahmin etmede, sağkalım öngörüsünde ve akut alevlenme riskini belirlemede faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(8).

Xue C. ve arkadaşlarının KL-6 ve solunum fonksiyon testinin dahil edildiği çalışmada silikozis, asbestozis gibi interstisyel fibrozis ile karakterize ilerleyici pnömokonyozlarda serum KL-6 seviyelerinde anlamlı yükseklik saptanmış olup bu gibi pnömokonyozlarda tanı ve takipte serum KL-6'nın kullanılması gerektiği vurgulanmıştır(94). Xue M. Ve arkadaşlarının 2020 yılında Çin'de yapılan bir diğer çalışmada COVID-19 pnömonili hastalarda serum KL-6 düzeyinin COVID -19 pnömonisi olmayan hastalara göre daha yüksek saptandığı ve ek olarak COVID-19 pnömonisi şiddeti ile serum KL-6 düzeyinin korele olduğu saptanmıştır(95).

Kohno ve arkadaşlarının 1988 yılında yapmış olduğu çalışmada akciğer hastalığının yanı sıra serum KL-6 seviyeleri akciğer adenokarsinomu, pankreas kanseri ve meme kanseri olan hastaların serumlarında sıklıkla gözlemlendiği, ancak akciğer skuamöz hücreli karsinomu, akciğer küçük hücreli karsinomu, mide kanseri, kolorektal kanser ve hepatosellüler kanser olan hastaların serumlarında nadiren gözlemlendiği bulunmuştur. Bu çalışmada, KL-6'nın akciğer adenokarsinomlu hastalarda yüksek bulunmasının nedeni, tümör hücreleri tarafından aşırı üretimi, epitel hücre proliferasyonu, nekroz ve fibrotik değişiklikler ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine aynı şekilde pankreas ve meme kanserlerinde serum KL-6 yüksekliği, tümör hücrelerinin MUC1 ile ilişkili KL-6 üretimi, artmış hücresel proliferasyon, tümör mikroçevresi ve stromal fibrozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur(92).

Ishikawa N. ve arkadaşlarının yaptığı, serum ve balgam KL-6 değerleri ile yaş, sigara kullanımı, KOAH hastalığı ve solunum fonksiyon testlerinin karşılaştırıldığı tek çalışmada 63 genç birey (18-22 yaş arası) ve 138 orta yaşlı/yaşlı birey (35-79 yaş arası) dahil edilmiş olup KL-6'nın plazma seviyeleri hem sigara içenlerde hem de sigara içmeyenlerde yaşla birlikte artmış olarak saptanmıştır. Genç bireylerde, sigara içmeyenlerle içenler arasında plazma KL-6 seviyeleri açısından bir

fark bulunmamıştır (genç sigara içmeyen  $172 \pm 12$  U/ml, genç sigara içen  $160 \pm 19$  U/ml). Orta yaşlı/yaşlı bireylerde, plazma KL-6 seviyeleri sigara içenlerde ve KOAH hastalarında sigara içmeyenlere göre yüksek saptanmıştır (sigara içmeyen  $309 \pm 35$  U/ml, sigara içen  $478 \pm 31$  U/ml, KOAH  $589 \pm 61$  U/ml). Bu grupta sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, orta yaşlı/yaşlı KOAH'lı erkeklerde plazma KL-6 düzeyinin ortalaması daha yüksek bulunmuştur (orta yaşlı/yaşlı sigara içmeyen erkekler  $292 \pm 78$  U/ml, orta yaşlı/yaşlı KOAH'lı erkekler  $556 \pm 64$  U/ml). Çalışmada aynı zamanda balgam KL-6 düzeyleri 15 orta yaşlı/yaşlı sigara içmeyen, 20 sigara içen ve 19 KOAH'lı hastadan araştırılmış olup; balgam KL-6 seviyeleri KOAH'ta sadece sigara içmeyenlere göre değil aynı zamanda sigara içenlere göre de anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (orta yaş/yaşlı KOAH'larda  $203 \pm 41$  U/ml, orta yaş/yaşlı KOAH olmayan sigara içenlerde  $96 \pm 22$  U/ml ve orta yaş/yaşlı sigara içmeyenlerde  $68 \pm 20$  U/ml). Gruptaki sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında orta yaşlı/yaşlı KOAH'lı erkeklerde balgam KL-6 düzeyi daha yüksek saptanmıştır (orta yaşlı/yaşlı sigara içmeyen erkekler  $54 \pm 13$  U/ml, orta yaşlı/yaşlı KOAH'lı erkekler  $232 \pm 64$  U/ml). Çalışmada aynı zamanda paket-yıl ile serum ve balgam KL-6 seviyeleri üzerinde anlamlı etkileri olduğu saptanmıştır. Sigara içme süresi ve yoğunluğu arttıkça serum ve balgam KL-6 seviyeleri de yükselmiştir. Ancak FEV<sub>1</sub>/FVC oranı arttıkça serum ve balgam KL-6 düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada balgam KL-6 düzeyi, KOAH'ın değerlendirilmesi için serum KL-6 düzeyinden daha duyarlı ve daha özgül olabileceği kanaatine varılmıştır. Bizim çalışmamızda olguların balgam KL-6 düzeyleri değerlendirilmedi(9).

Bu çalışmada çalışma grubu 40-75 yaş, kontrol grubu ise 40-73 yaş aralığındaydı. Çalışmamıza 40 yaş üstü bireylerin alınma sebebinin KOAH gelişme riskinin yaşlanmayla ve uzun süre sigara içme öyküsü ile artıyor olması ve yine İAH'lı bireylerin ileri yaşlarda saptanmasından dolayıdır. Çalışma grubu bireylerin serum KL-6 ortalaması  $105.02 \pm 70.11$  (U/mL), kontrol grubu bireylerin serum KL-6 ortalaması ise  $129.25 \pm 65.99$  (U/mL) olarak saptandı. Çalışmamızda literatürün aksine sigara içmeyen kontrol grubunda serum KL-6 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Ancak Avrupada yapılan çalışmada 18 yaş üstü bireyler çalışmaya dahil edilmiş olup, sigara içenlerde KL-6 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda

ise çalışma ve kontrol grubu hastalarının yaşları 40 ve üzeriydi. Bu farklılığın genç popülasyondan hasta alınmamasına bağlı olduğu düşünüldü. Bu çalışma planlanırken sigara içenlerde akciğer hasarına bağlı olarak Tip 2 pnömositlerden salınan serum KL-6 düzeyinin yükselebileceği ön görülmüştü. Ancak bizim verilerimiz bu hipotezi desteklemedi.

Bu çalışmada sigara paket/yıl değeri ile KL-6 düzeyi arasında anlamlı farklılık saptandı. 20 paket/yıldan daha az sigara içmiş olan bireylerin serum KL-6 ortalaması  $148.74 \pm 84.29$  (U/mL), 30 paket/yıldan daha fazla sigara içmiş bireylerin serum KL-6 ortalaması ise  $100.69 \pm 73.41$  (U/mL) olarak saptandı. 30 paket/yıl üstü sigara içen bireylerin serum KL-6 değeri 20 paket/yıldan daha az sigara içen bireylere göre daha düşük saptanmıştır. Bu bulgu sigara içen bireylerde daha düşük serum KL-6 değerlerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda cinsiyet ile serum KL-6 değeri arasında anlamlı farklılık saptanmazken Ishikawa N. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada orta yaş/yaşlı KOAH'lı erkeklerde serum ve balgam KL-6 değerleri daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda 40 yaş üstü örneklem 168 hasta olduğu ve bilinen akciğer hastalığı olan bireylerin dahil edilmemiş olmasından cinsiyet farklılığı açısından anlamlı fark saptanmamış olabilir, ileri değerlendirme yapabilmek adına daha fazla olgu ile çalışmanın daha güvenilir yorumlara imkan sağlayacağı düşünülmektedir.

Literatürde IPF tanılı 27 hastayla yapılan bir çalışmada serum KL-6 için cut-off değeri 1000 U/mL olarak alınıp hastalar iki gruba ayrıldığında, serum KL-6 seviyesi 1000 U/mL'nin altında olan hastaların medyan sağkalımı 36 aydan fazla iken, 1000 U/mL'nin üzerinde olanların medyan sağkalımı sadece 18 ay olarak bulunmuştur(88). Hastalara uygulanan ilaç tedavisinden sonra da KL-6 düzeylerinde dramatik azalma olabileceği belirtilmiştir. Hatta tedavi aldıktan sonra KL-6 değerinde belirgin azalma saptanan IPF'li hastaların prognozunun daha iyi olduğu belirlenmiştir(89).

Wakamatsu ve arkadaşlarının 2017 yılında 66 IPF tanılı hastanın seri serum KL-6 düzeyi ve yıllık zorlu vital kapasitedeki azalmayı değerlendirdikleri çalışmada;

başlangıç serum KL-6 seviyesi  $\geq 1000$  U/ml olan ve takipte artış gösteren hastalar, en hızlı FVC azalmasına sahipken; başlangıç seviyesi  $< 1000$  U/ml olan ve takipte artış göstermeyen hastalar en yavaş azalmayı göstermiştir. Ayrıca, başlangıç KL-6 seviyesi  $\geq 1000$  U/ml olan hastalar, daha kötü bir prognoza sahip olduğunu saptamışlardır(73). Bizim çalışmamızda sigara içen grupta KL-6 düzeyi yüksek bulunmamasına rağmen kontrol grubuna göre DLCO düzeyi daha düşük olarak bulundu.

Çalışmamızda nikotin bağımlılarında serum KL-6 değeri için cut-off değeri 100.43 (U/mL) olarak bulundu. Literatür taramasında serum KL-6 değeri için normal cut-off değeri net olarak bilinmediğinden elde ettiğimiz sonuç cut-off olarak alınabilir.

Literatür taramasında KL-6 ve nikotin kullanımı arasında kısıtlı araştırmaların olduğu bilinmekle birlikte çalışmamızda KL-6 değeri ile sigara başlangıç yaşı, günlük içilen sigara sayısı ve sigara içme süresine göre serum KL-6 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Yine aynı şekilde Fageström nikotin bağımlılık düzeyi ile bireylerin KL-6 düzeyleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Bu çalışmadaki önemli kısıtlayıcı özelliklerden birisi çalışmaya tek merkezden hasta alınmış olması, elde edilen verilerin diğer hastane ve bölgelerle karşılaştırılmamış olmasıdır. Ayrıca kontrol grubu hastalarının kadın ağırlıklı olması ve 18 yaş altı bireylerdeki KL-6 cut-off düzeyinin bilinmemesi çalışmayı etkilemiş olabilir. Çalışmanın bir diğer kısıtlayıcı özelliği, çalışma ve kontrol grubundaki bireyler arasında bilinen komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar açısından farklılıklar bulunmasıdır. Her iki grup bu yönlerden değerlendirildiğinde, bu farklılıkların çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Grupların bu açıdan daha benzer seçilmesi, sonuçların güvenilirliğini artırabilirdi. Aynı zamanda bu çalışmaya alınan olgularda bilinen malignite öyküsü yoktu. Ancak KL-6 düzeyi cut-off değeri üzerinde bulunan olguların ileride saptanabilecek maligniteler açısından tekrar değerlendirilebileceği düşünüldü.

Tüm bu literatür bilgileri ışığında bu çalışmada serum KL-6 düzeyi kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak KL-6 düzeyinin normalde cut-off değerinin ne olduğu tam bilinmemektedir. Bu çalışmada saptadığımız serum KL-6 düzeyleri sigara

içen grupta anlamlı yüksek saptansa da İAH olgularında saptanan 1000 (U/mL) düzeylerinin yanında oldukça düşük düzeydedir. Serum KL-6 düzeyi yerine balgam veya bronkoalveolar lavajda KL-6 düzeyine bakılmasının sigara içen olgularda daha anlamlı sonuçlar verebileceği düşünülmüştür.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, 40 yaş üstü bireylerde sigara kullanımının serum KL-6 düzeyi ve solunum fonksiyon testleri (SFT) üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında KL-6 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmış, ancak literatürden farklı olarak sigara içmeyen bireylerde KL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürün aksine sigara içmeyen kontrol grubunda serum KL-6 düzeyinin daha yüksek olmasının sebebinin yapılan diğer çalışmalarda genç popülasyonun dahil edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca serum KL-6 düzeyinden önce balgam ya da bronkoalveolar lavaj KL-6 düzeyinin hastalık başlangıcında daha anlamlı sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Sigara içme süresi, günlük tüketim miktarı ve sigara başlangıç yaşı ile KL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, paket/yıl değeri ile KL-6 arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Özellikle 30 paket/yıl ve üzeri sigara içen bireylerde KL-6 seviyelerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, KL-6 düzeyi ile DLCO, DLCOcorr, RV/TLC(%) ve RV arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ilişkiler bulunmuştur. Bununla birlikte, KL-6 düzeyi ile FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75</sub>, DLCO/VA, VA ve TLC arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda nikotin bağımlılarında serum KL-6 değeri için cut-off değeri 100.43 (U/mL) olarak bulundu. Literatür taramasında serum KL-6 değeri için normal cut-off değeri net olarak bilinmediğinden elde ettiğimiz sonuç cut-off olarak alınabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O. Tütün kontrolü. *Toraks dergisi*. 2006;7(1):51-64.
2. Ergüder T. Küresel Tütün Kullanımı Salgını ve Kontrolü. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2018;12(4):301-6.
3. General USPHSOotS. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of ...; 2010.
4. Health UDo, Services H. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease ...; 2014.
5. CHEN D, LONG H, LI S, CHEN Y. Interpretation of global strategy for the diagnosis, treatment, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2024 report. *Chinese General Practice*. 2024;27(13):1533.
6. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson A-C, Jönsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respiratory medicine*. 2003;97(2):115-22.
7. Karadağ M. KOAH tedavisinde sigaranın bırakılması. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2013;1(1):98-104.
8. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respiratory investigation*. 2012;50(1):3-13.
9. Ishikawa N, Mazur W, Toljamo T, Vuopala K, Rönty M, Horimasu Y, et al. Ageing and long-term smoking affects KL-6 levels in the lung, induced sputum and plasma. *BMC pulmonary medicine*. 2011;11:1-9.
10. KL SCA. New Serum Indicator of Interstitial Pneu monitis Activity. *Chest*. 1989;96:68-73.
11. Kobayashi J, Itoh Y, Kitamura S, Kawai T. Establishment of reference intervals and cut-off value by an enzyme immunoassay for KL-6 antigen, a new marker for interstitial pneumonia. *Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology*. 1996;44(7):653-8.
12. Otan H, Tütün AR. 1. baskı. İzmir: ETAEM yayını. 1989;9.
13. Aksu S. Tütün kimya ve teknolojisi. *Tekel Enst Yayınları A Serisi*. 1967(11).
14. Mu GŞO. Tütün Bitkisi ve Farmakolojik Özellikleri.
15. Seydioğulları M. Dünyada ve Türkiye’de tütünün tarihçesi, üretimi, ticareti ve temel politikaları. *Türk Toraks Derneği Yayını içinde, Tütün ve Tütün Kontrolü*. 2010:3-20.
16. Okulu TEY. Tütüncülüğe giriş. İstanbul: TEYO yayını. 1978:9-18.
17. Nafiz Z. Tütün ziraati ve hastalıkları. Birinci Cilt, Cezri Matbaa. 1932.
18. Selçuk EB, Tetik BK, Karataş M. Sigara Bıraktırma Polikliniğinde Vareniklin veya Bupropion Tedavisi Başlanan Bireylerin İlk 1 Yıllık Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Konuralp Medical Journal/Konuralp Tip Dergisi*. 2016;8(1).

19. Özendi S. Avrupa Birliği'nde tütün kontrolü ve Türkiye'deki uygulamalarının incelenmesi [Tez]. TAPDK Ankara. 2006.
20. Nazmi B, Hilal O. Success story of smoke-free Turkey. 2011.
21. Organization WH, Control RfIT. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package: World Health Organization; 2008.
22. Merih YD, Güdük Ö, Ertürk N, Yemenici M, Arğa KY, Satman İ. Üniversite öğrencilerinde tütün kullanım alışkanlıklarının belirleyicileri ve algılar: Sistematiik bir derleme çalışması. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi. 2021;4(1):49-84.
23. Türkoğlu İ, Çadır Ç, Çetin Mİ. Tobacco Use of The World and Turkey in Epidemiyoloji. City Health Journal. 2021;2(1):20-5.
24. Organization WH. WHO report on the global tobacco epidemic, 2021: addressing new and emerging products: executive summary. WHO report on the global tobacco epidemic, 2021: addressing new and emerging products: executive summary2021.
25. Örsel O. Tütün içeriğı, farmakokinetiğı ve tütün ürünleri. Tütün ve Tütün Kontrolü, Toraks Kitapları İstanbul: Aves Yayıncılık. 2010;10:137.
26. Ugurlu TT, Sengül CB, Sengül C. Bağımlilik Psikofarmakolojisi/Psychopharmacology of Addiction. Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar. 2012;4(1):37.
27. Işık E. Erişkinlerde klinik psikofarmakoloji. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji(Eds E Işık, T Uzbay). 2009;337:359.
28. Erkuran HÖ, Yalin Sapmaz Ş, Herdem A, Ozturk M, Bilaç Ö, Önen Ö, et al. DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeğı Türkçe Formunun Güvenirliğı ve Geçerliğı (11-17 yaş çocuk formu ve 6-17 yaş ebeveyn formu). Arch Neuropsychiatry. 2018;55:256-60.
29. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ C, Bayram NG, Uysal O, Yılmaz V. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. Tuberk Toraks. 2004;52(2):115-21.
30. Lushniak BD, Samet JM, Pechacek TF, Norman LA, Taylor PA. The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the surgeon general. 2014.
31. Nörobiyolojisi TB. Nikotin Sizi Nasıl Esir Alıyor?
32. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Olmstead RE, Farahi J, Scheibal D, et al. Cigarette smoking saturates brain  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptors. Archives of general psychiatry. 2006;63(8):907-14.
33. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus. Nicotine & Tobacco Research. 2004;6(6):899-912.
34. NOYAN CO, ÇETİN A. Nikotin Bağımlılığının Nörobiyolojisi ve Farmakokinetiğı. Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics. 2022;13(7):73-7.
35. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. The American journal of medicine. 2008;121(4):S3-S10.
36. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob III P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Nicotine psychopharmacology. 2009:29-60.

37. Tanner J-A, Chenoweth MJ, Tyndale RF. Pharmacogenetics of nicotine and associated smoking behaviors. *The Neurobiology and Genetics of Nicotine and Tobacco*. 2015;37-86.
38. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Pinto A, Hawk L, et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics and genomics*. 2002;12(8):627-34.
39. Elbek O, Kılınç O, Salepci B, Bostan P, Çetinkaya PD, Arpaz S, et al. Tobacco control in Turkey in the light of the global adult tobacco survey. *Turkish Thoracic Journal*. 2021;22(1):90.
40. Canbakan S. Tütün mü? Sağlık mı? Tütünün insan vücuduna zararlı etkileri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2016;4(1):44-55.
41. Zhou Z, Chen P, Peng H. Are healthy smokers really healthy? Tobacco induced diseases. 2016;14(1):35.
42. Yasin A, Özlü T. Türkiye’de KOAH epidemiyolojisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2013;1(1):7-12.
43. Loprieno N. International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man:" relevance of data on mutagenicity". *Mutation research*. 1975;31(3):210.
44. Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology*. 2003;8(2):123-30.
45. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude J, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human reproduction update*. 2011;17(1):76-95.
46. McCusker K. Mechanisms of respiratory tissue injury from cigarette smoking. *The American journal of medicine*. 1992;93(1):S18-S21.
47. Cohen V, Khuri FR. Progress in lung cancer chemoprevention. *Cancer control*. 2003;10(4):315-24.
48. Özlü T, Bülbül Y. Smoking and lung cancer. *Tuberk Toraks*. 2005;53(2):200-9.
49. Voigt K. ETHICS, PUBLIC HEALTH, AND TOBACCO.
50. Organization WH. WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke: World Health Organization; 2023.
51. ÖZSU S, YURTSEVER B. Sigara İlişkili İntertisyel Akciğer Hastalıkları.
52. Durhan G. Sigara ile İlişkili Hastalıklar, Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem. 2024.
53. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(15):755-8.
54. ACAAt M, Tanrıverdi E, Uğur Chousein EG, Demirkol B, Yıldırım BZ, Turan D, et al. General features of patients with pulmonary langerhans cell histiocytosis followed in our instution. *Tuberk Toraks*. 2018;66(3):205-11.
55. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics*. 2004;24(3):821-41.
56. Sezgi C, Abakay A, Dalli A, Eren Ş. Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis: altı olgunun incelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2013;18(1):57-60.

57. BAYRAM M, AKKOYUNLU ME. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyozyozis. Türkiye Klinikleri Pulmonary Medicine-Special Topics. 2016;9(3):112-6.
58. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology*. 1997;204(2):497-502.
59. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2017;72(10):937-45.
60. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(3):561-71.
61. Katzenstein A-LA. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *Journal of clinical pathology*. 2013;66(10):882-7.
62. Katzenstein A-LA, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Human pathology*. 2010;41(3):316-25.
63. Marten K, Milne D, Antoniou KM, Nicholson AG, Tennant RC, Hansel TT, et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *European radiology*. 2009;19:1679-85.
64. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2022;205(9):e18-e47.
65. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, Marten K, Desai SR, Siafakas NM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(2):190-4.
66. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(4):967-72.
67. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest*. 1998;113(1):192-202.
68. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):517-25.
69. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet respiratory medicine*. 2018;6(2):138-53.
70. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2014;307(9):L681-L91.
71. Song JW, Do KH, Jang SJ, Colby TV, Han S, Kim DS. Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;143(5):1422-9.

72. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Disease markers*. 2016;2016(1):4759040.
73. Wakamatsu K, Nagata N, Kumazoe H, Oda K, Ishimoto H, Yoshimi M, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory investigation*. 2017;55(1):16-23.
74. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(1):199-203.
75. Maher TM, Strek ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respiratory research*. 2019;20(1):205.
76. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(8):e70-e88.
77. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal*. 2005;26(1):153-61.
78. Saryal S. Solunum Fonksiyon Teknisyeninin Özellikleri. TEKNİSYENLERE YÖNELİK GÜNCEL SOLUNUM FONKSİYON TESTİ.1.
79. Coşkun F. Solunum Fonksiyon Testleri. Uludağ Üniversitesi.
80. Burkhardt R, Pankow W. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(49):834.
81. Sarınc Ulaşlı S. Solunum Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi İç: Bartu Soysal S, Ulubay G Ed. Solunum Fonksiyon Testleri İstanbul, AVES. 2012:308-21.
82. Wanger J, Clausen J, Coates A, Pedersen O, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European respiratory journal*. 2005;26(3):511-22.
83. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*. 2017;49(1).
84. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
85. GÖREK DİLEKTAŞLI A, GEMİCİOĞLU B, ARSLAN F, ULUBAY G, ÖZ KAHYA M, KÖKTÜRK N, et al. Türk Toraks Derneği Solunum Fonksiyon Testlerine Yönelik Tanısal Yaklaşım Uzlaş Raporu. 2024.
86. Saryal S, Börekçi Ş, Gemicioğlu B, Dilektaşlı AG, Kıyan E, Köktürk N, et al. Türk Toraks Derneği Akciğer Difüzyon Kapasitesi Değerlendirme Uzlaş Raporu Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Pulmonary Diffusion Capacity.
87. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as

- serum markers for interstitial lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(3):378-81.
88. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2006;11(2):164-8.
  89. Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(5):1680-4.
  90. Inoue Y, Nishimura K, Shiode M, Akutsu H, Hamada H, Fujioka S, et al. Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*. 1995;76(3):230-3.
  91. Inoue T, Ishida A, Yamamoto T, Seki R, Maruyama H, Noda T, et al. Immunohistochemical study of KL-6 in pulmonary tuberculosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi= the Journal of the Japanese Respiratory Society*. 2001;39(8):553-8.
  92. Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, Hakoda M, Kobuke K, Yamakido M. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1988;18(3):203-16.
  93. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2022;60(1).
  94. Xue C, Wu N, Li X, Qiu M, Du X, Ye Q. Serum concentrations of Krebs von den Lungen-6, surfactant protein D, and matrix metalloproteinase-2 as diagnostic biomarkers in patients with asbestosis and silicosis: A case-control study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17:1-9.
  95. Xue M, Zheng P, Bian X, Huang Z, Huang H, Zeng Y, et al. Exploration and correlation analysis of changes in Krebs von den Lungen-6 levels in COVID-19 patients with different types in China. *BioScience trends*. 2020;14(4):290-6.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Beyzanur KARLIDAĞ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

### II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2021-Halen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2014-2020 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

### III. Mesleki Deneyimi

2021-Halen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2020-2021 Tunceli Devlet Hastanesi

### IV. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Toraks Derneği

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

## 9. EKLER

### EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU (V3)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Beyzanur KARLIDAĞ              |
| <b>Telefon:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |
| <b>E-Posta:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |
| <b>Uzmanlık Dalı:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Göğüs Hastalıkları             |
| <b>Eğitim Kurumu:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi |
| <b>Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 02.02.2021                     |
| <b>Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 23.05.2025                     |
| <b>Program Yöneticisinin Adı Soyadı:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Prof Dr. Ayşegül KARALEZLİ     |
| <b>Tez Danışmanının Adı Soyadı:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ayşegül KARALEZLİ              |
| <b>Telefon:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |
| <b>E-Posta:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |
| <b>*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)</b><br>Nikotin Bağımlılarında Krebs von den Lungen 6 (KL-6) Düzeyi ve Solunum Fonksiyon Testlerine Etkisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                |
| <b>1-Araştırma Sorusu (Research problem)</b><br>Nikotin bağımlılarında Krebs von den Lungen 6 (KL-6) düzeyleri, bu düzeylerin solunum fonksiyon testlerine etkisi nelerdir?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |
| <b>2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)</b><br>Dünya çapında yaklaşık 1 milyar sigara içicisi ile sigara içimi en önemli halk sağlığı sorunları arasındadır. Sigara içimi biyopsiko-sosyal bağımlılık olmakla birlikte, tüm akciğer kanseri ölümlerinin %80-90'ına neden olur ve ayrıca akciğer dışı kanser riskini, kardiyovasküler hastalık ve akciğer hastalığı (örneğin, amfizem, bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)) riskini arttırmaktadır. Günümüzde prevalansı giderek artmakta olan KOAH hava yolu (bronşit/bronşiyolit) ya da alveol (amfizem) anormalliğinden kaynaklı, kronik solunum semptomları ile karakterize (dispne, öksürük, balgam), persistan ve sıklıkla progresif hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden heterojen bir durum olarak tanımlanmaktadır. KOAH oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biri olan sigara içimi akciğerde artmış bir inflamatuvar yanıt ve hava yolu epitel hasarı ile hastalık oluşturmaktadır. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) ise insan transmembran glikoprotein müsin 1 (MUC1) olarak sınıflandırılan ve tip2 pnömositlerden hücre yüzeyine dağılan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Çeşitli hastalıklara bağlı inflamatuvar hasar olduğunda, tip2 alveoler epitelyum hücrelerinden kana ve hava yolu salgılarına KL-6 akışı olabilmektedir. İnterstiyel akciğer hastalıkları; akciğerin interstisyumunda çeşitli inflamasyon ve fibrozis paterni ile karakterize edilen çok çeşitli pulmoner hastalık grubudur. İnterstiyel akciğer hastalığı tip 2 pnömositlerin hasarı ve rejenerasyonu ile meydana geldiği bilinmekte olup tip 2 pnömositlerden türetilen maddeler interstiyel akciğer hastalığı biyobelirteçleri arasında kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler arasında yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein olan KL-6 önemli bir yer almaktadır. Günümüzde sıklıkla interstiyel akciğer hastalığında bir biyobelirteç olarak kullanılan KL-6'nın sigara içimine bağlı gelişen hava yolu epitelyum hasarıyla da kanda ve hava yolu salgılarında tespit edildiği varsayılmaktadır. Avrupada yapılan ve yaklaşık 200 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında KL-6 düzeyinin yaşlanma ve KOAH'tan bağımsız olarak kronik sigara içme öyküsü ile arttığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında, bu çalışmamızda nikotin bağımlılarında serum KL-6 düzeyini ve bu düzeyin solunum fonksiyon testlerine (SFT) etkisini araştırmayı amaçladık. |                                |
| <b>3-Araştırma amacı (Objectives)</b><br>Bu araştırmanın amacı nikotin bağımlılarında Krebs von den Lungen 6 (KL-6) düzeyini ölçmek ve bu düzeyin solunum fonksiyon testlerine olan etkilerini araştırmaktır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-Hipotez (Hypothesis)<br>Nikotin bağımlılarında sigara içimine bağlı gelişen hava yolu epitelyum hasarı ile serum KL-6 düzeyinin yüksek saptanması. Ve bu yüksekliğe paralel olarak solunum fonksiyon testlerinde kısıtlılık saptanmasıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)<br>Akademik amaçlı (Uzmanlık tezi)<br>Prospektif                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)<br>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)<br>Bilinen akciğer hastalığı olmayan, 40 yaş üstü sigara bırakma isteği ile Ankara Bilkent Şehir Hastanesi sigara bırakma polikliniğine başvuran hastalar ve yine bilinen akciğer hastalığı olmayan 40 yaş üstü hiç sigara içmemiş çeşitli sebeplerle göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan hastalar alınmaktadır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)<br>Birincil sonuç: Nikotin bağımlılarında Krebs von den Lungen- 6 (KL-6) düzeyi<br>İkincil sonuç: Krebs von den Lungen 6 (KL-6) düzeyinin solunum fonksiyon testlerine etkisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)<br>Araştırmamızda 40 yaş üstü bilinen akciğer hastalığı olmayan sigarayı bırakma isteği ile sigara bırakma polikliniğine başvurmuş olan 84 hasta ve kontrol grubu olarak yine bilinen akciğer hastalığı olmayan 40 yaş üstü hiç sigara içmemiş ve çeşitli sebeplerle göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş 84 hasta alınacaktır.<br>Prospektif olarak hastaların yaş, cinsiyet ve komorbid durumları, Fangeström nikotin bağımlılık testi, solunum fonksiyon testleri ve elisa yöntemi ile bakılacak olan serum KL-6 düzeyi kaydedilecektir.<br>Hastalara solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon testi yapılacaktır.<br>Solunum fonksiyon testinde; FVC, FEV <sub>1</sub> , FEV <sub>1</sub> /FVC, FEF 25-75 değerlerine<br>Karbonmonoksit difüzyon testinde; DLCO, DLCOcorr, DLCO/VA, VA, TLC, RV/TLC ve RV değerlerine bakılacaktır. |
| 10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)<br>Çalışmaya prospektif olarak kontrol grubu ile birlikte toplam 168 hasta alınması planlandı.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)<br>Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılacak Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise $\chi^2$ testi kullanılacaktır Korelasyon analizinde parametrik testler için Pearson, analizi yapılacak. $P \leq 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edilecek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)<br>Araştırmamızın dizaynı ve metodu gereği Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmamaktadır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 13- Anahtar kelimeler (Key words)<br>Bağımlılık, Krebs von den Lungen 6 (KL-6), Solunum fonksiyon testi (SFT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |