

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**SİGARA KULLANIMININ HAFİF KOAH'LI
OLGULARDA VE KOAH İÇİN RİSK
ALTINDAKİ OLGULARDA HİPERİNFLASYON
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. MEHMET ERDEM ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**SİGARA KULLANIMININ HAFİF KOAH'LI
OLGULARDA VE KOAH İÇİN RİSK
ALTINDAKİ OLGULARDA HİPERİNFLASYON
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. MEHMET ERDEM ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ARİF HİKMET ÇİMRİN**

İZMİR-2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1.KOAH.....	7
2.1.1 Tanım	7
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Prevalans	8
2.1.4. Morbidite.....	9
2.1.5. Mortalite.....	9
2.1.6. Komorbiditeler	10
2.1.7. Risk faktörleri.....	10
2.1.8. Patogenez	13
2.1.9. Fizyopatoloji	14
2.2.Dinamik Hiperinflasyon	16
2.3. Küçük Hava Yolu Hastalığının Gösterilmesi	17
2.4. Semptomlar/Tanı ve Evreleme	20
2.4.1. Semptomlar	20
2.4.2. Tanı ve Evreleme	20
2.5. Sigara Kullanımı	21
2.5.1. Sigaranın İçeriği	22
2.5.2. Sigara İçme Prevalansı	22

2.5.3. Genel Sağlık Etkileri ve Mortalite	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Çalışma popülasyonu	25
3.2. Örneklem Yöntemi	26
3.2.1. Olgu grubu	27
3.2.2. Kontrol grubu	27
3.3. Fonksiyonel değerlendirmeler (MBW testi ve Scond ve Sacin'in Hesaplanması)..	28
3.4. İstatistiksel yöntem	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	42
6. KAYNAKLAR.....	44
7. EKLER	51

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini esirgemeyen, emek veren;

Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı olan, her konuda desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Oya İtil' e,

Engin tecrübelerinden ve bilgi birikiminden çok şey öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Atilla Akkoçlu' ya, Sayın Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan'a, Sayın Prof. Dr. Oğuz Kılınç' a, Sayın Prof. Dr. Can Sevinç' e,

Bu tezin ortaya çıkmasında sonsuz çabası olan, tez yazım sürecinde sayısız kere kapısını aşındırdığım tez hocam Sayın Prof. Dr. Arif Hikmet Çımrın' a,

Tezimin hazırlanış ve istatistik sürecinde desteğini esirgemeyen Sayın Yard. Doç. Dr. Aylin Özgen Alpaydın' a, Öğretim Görevlisi Uzm. Dr. Kemal Can Tertemiz' e , çok şey paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Göğüs Hastalıkları Kliniği tüm hemşire ve personeline,

Solunum Fonksiyon Testi Laboratuar çalışanları Ufuk Barış Yücel ve Derya Ceviz'e,

Varlığından güç aldığım, her daim yanımda hissettiğim aileme,

Sonsuz Teşekkürler...

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease/Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına karşı Küresel Girişim Grubu)
BOLD	: Burden of Obstructive Lung Disease / Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü
ATS	: American Thoracic Society
MBW	: Multibreath Nitrogen Washout / Çoklu Nefeste Nitrojen Yıkama
S	: Alveoler Eğıim
S _n	: Normalize Alveoler Eğıim
TO	: Lung Turnover / Akciğer Devir Hızı
Sac _{in}	: Asiner Havayolu Ventilasyon Inhomojenitesini Yansıtan Eğıim
Scond	: İletici Havayolu Ventilasyon Inhomojenitesini Yansıtan Eğıim
N ₂	: Nitrojen
O ₂	: Oksijen
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DALY	: Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı
YLD	: Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
FE N ₂	: Ekspire edilen gazdaki nitrojen konsantrasyonu
VA/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon oranı
FEV ₁	: Forced Expiratory Volume In One Second / Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FVC	: Forced Vital Capacity / Zorlu Vital Kapasite
FEV ₁ /FVC	: Forced Expiratory Volume In One Second / Forced Vital Capacity (Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volümün zorlu vital kapasiteye oranı)
PEF	: Peak Expiratory Flow / Tepe Akım Hızı
FEF 25	: Forced Expiratory Flow at 25% point of Forced Vital Capacity / Ekspire edilen havanın %25'indeki akım hızı
FEF 50	: Forced Expiratory Flow at 50% point of Forced Vital Capacity / Ekspire edilen vital kapasitenin % 50'indeki akım hızı

FEF 75	: Forced Expiratory Flow at 75% point of Forced Vital Capacity / Ekspire edilen vital kapasitenin % 75'indeki akım hızı
FEF ₂₅₋₇₅	: Forced Expiratory Flow at 25% point to the 75% point of Forced Vital Capacity / Zorlu Vital Kapasitenin %25 ile %75 Arasındaki Akım Hızı
FRC	: Functional Residual Capacity / Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FRCN2	: Functional Residual Capacity N2 / Nitrojen arınma yöntemiyle ölçülen Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
MVV	: Maksimum Volanter Ventilasyon / Maksimum istemli ventilasyon
IC	: İnspiratuvar Capacity / İnspiratuvar kapasite
IRV	: İnspiratuvar Rezidüel Volume / İnspiratuvar rezidüel Volüm
TLC	: Total Lung Capacity / Total akciğer kapasitesi
RV	: Residual Volume / Rezidüel volüm
TV	: Tidal Volume/ Tidal volüm
CV	: Closing Volume / Kapanma volümü
LTB 4	: Lökotrien B 4
IL 8	: İnterlökin 8
TNF α	: Tümör nekrosis faktör α
ECM	: Ekstrasellüler matriks
Raw	: Hava yolu direnci
PVR	: Pulmoner vasküler direnç
TxA2	: Tromboksan A2
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
MMRC	: Modified Medical Research Council / Dispne Skalası

SEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. MBW testi

Tablo 2. Scond ve Sacin'in Hesaplanması

Tablo 3. GOLD- şiddet derecelendirilmesi

Tablo 4. Sigara dumanındaki bazı maddeler

Tablo 5. Sigaraya bağlı ölümcül hastalıklar

Tablo 6. Araştırma akış planı

Tablo 7. Araştırmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

Tablo 8. Modifiye Medikal Research Council (MMRC) Dispne Skalası

Tablo 9. Olguların genel özellikleri

Tablo 10. Olgu ve kontrol grubunun spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri sonuçları

Tablo 11. Kontrol grubunun sigara kullanım durumuna göre spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Tablo 12. Olgu grubunun sigara kullanım durumuna göre spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Tablo 13. Tüm olguların sigara kullanım durumuna göre spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Tablo 14. Tüm olguların 50 yaş altı ve 50 yaş üstüne göre spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Tablo 15. 50 yaş altı olgu ve kontrol grubunun spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Tablo 16. 50 yaş üstü olgu ve kontrol grubunun spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Tablo 17. 21 paket.yıl üstü olgu ve kontrol grubunun spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

ÖZET

SİGARA KULLANIMININ HAFİF KOAH'LI OLGULARDA VE KOAH İÇİN RİSK ALTINDAKİ OLGULARDA HİPERİNFLASYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet Erdem Çakmak, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.D.

erdem.cakmak@deu.edu.tr

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'nda çapı 2 mm den küçük olan havayollarının, havayolu obstrüksiyonunun temel alanı olduğu ve hastalık şiddetinin artmasıyla küçük hava yollarındaki enflamatuvar ve yapısal değişikliklerin arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada, kronik tütün dumanı maruziyeti olan olgularda, tüketilen tütün dumanının miktarı arttıkça pulmoner hiperinflasyonda değişiklik olup olmadığını ve GOLD standartlarına göre risk altında ve hafif KOAH olarak tanımlanan olgularda küçük havayolu ventilatuvar özelliklerinde bir değişiklik olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Araştırmamızın sonucunda, hafif KOAH'lı grup (olgu grubu) ve normal (KOAH olmayan, kontrol) grup karşılaştırıldığında FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 değerlerini olgu grubunda daha düşük, FVC, FRC, Scond ve Sacin değerlerini olgu grubunda daha yüksek saptadık. Olgu grubu sigara kullanım durumuna göre gruplara ayrılıp karşılaştırıldığında; FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75, Scond ve Sacin değerleri arasında anlamlı farklılık saptadık. Araştırmamızda olgu grubunda 10-20 paket.yıl sigara kullanan 2 hasta olduğundan 10-20 paket.yıl sigara kullanan grup ve 21-30 paket.yıl sigara kullanan grup birleştirilerek değerlendirildi. FVC, FEV1/FVC, Sacin ve Scond değerleri arasında anlamlı farklılık saptadık. Tüm olgular (olgu ve kontrol grubu) kendi içinde sigara kullanım durumuna göre gruplara ayrılıp karşılaştırıldığında; FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75, Scond ve Sacin değerleri arasında anlamlı farklılık saptadık. Sigara içme oranı arttıkça FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 değerlerinde azalma, Sacin ve Scond değerlerinde artma saptadık. Yaşın etkisini kontrol ederek yaptığımız analizde ise, tüm olgular 50 yaş sınır alınarak 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak gruplandırıldığında, FEF 25-75, FEV1/FVC oranı 50 yaş üstünde anlamlı olarak daha düşük bulundu. RV/TLC oranı, Sacin ve Scond

değerlerini ise 50 yaş üstünde anlamlı olarak daha yüksek olarak saptadık. Olgu grubu 50 yaş sınır alınarak 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak gruplandırıldığında, 50 yaş üstü hasta grubunda *Sacin* yüksekliği dışında 50 yaş altı gruba göre anlamlı farklılık saptamadık. Kontrol grubu ise 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak gruplandırılıp değerlendirildiğinde, *Scond* ve *RV/TLC* değerlerini 50 yaş üstünde anlamlı olarak daha yüksek olarak saptadık. Olgu grubu ve kontrol grubu 50 yaş altı baz alınarak karşılaştırıldığında *FEV1*, *FEV1/FVC*, *FEF 25-75* değerlerini olgu grubunda daha düşük, *FRC* ve *Scond* değerlerini olgu grubunda daha yüksek saptadık. Olgu grubu ve kontrol grubu 50 yaş üstü baz alınarak karşılaştırıldığında, *FEV1*, *FEV1/FVC*, *FEF 25-75* değerlerini olgu grubunda daha düşük, *FVC*, *FRC*, *Scond* ve *Sacin* değerlerini olgu grubunda daha yüksek saptadık. Olgu grubu ve kontrol grubu 21 paket.yıl üzeri sigara kullanımı baz alınarak karşılaştırıldığında, *FEV1*, *FEV1/FVC*, *FEF 25-75* değerlerini hafif olgu grubunda daha düşük, *FVC*, *FRC*, *Scond* ve *Sacin* değerlerini olgu grubunda daha yüksek saptadık.

Sonuçlarımız, yaştan bağımsız olarak tütün kullanım miktarı arttıkça solunum fonksiyon testleri değerlerinde azalma, ventilatuar inhomojenitede artma, pulmoner hiperinflasyonda artma ve ekspiratuvar hava akım kısıtlılığının geliştiğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Hafif KOAH, Sigara, Hiperinflasyon, MBW

ABSTRACT

THE EFFECT OF TOBACCO USE IN PATIENTS WITH MILD COPD AND PATIENTS AT RISK FOR COPD ON HYPERINFLATION

**MD. Mehmet Erdem Çakmak, Dokuz Eylul University School of Medicine,
Pulmonary Diseases Department –Izmir, Turkey**

erdem.cakmak@deu.edu.tr

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ; an irreversible disease characterized by progressive restriction of air flow. This disease develops as a result of the inflammatory process that occurs against harmful gases and particles, especially tobacco smoke. Inflammation is not limited only to lungs, it also shows systemic properties. It's known that, in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), the airways having a diameter smaller than 2 mm, are the basic areas of airway obstruction; and as disease severity increases, inflammatory and architectural differences increase. In this study, we investigated that in patients with chronic exposure to tobacco smoke, whether the amount of consumed tobacco smoke increases pulmonary hyperinflation changes and the changes of the small airline ventilating properties in patients defined as patients with mild COPD and at risk according to GOLD standards.

As a result of our investigation, we found that when mild COPD (plot) group was compared to the normal (non-COPD, control) group, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 values were slightly lower in plot group and FVC, FRC, Scond and Sacin values were higher in plot group. In control group, we found significant difference in FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75, Scond and Sacin values compared according to the amount of consumed tobacco. In our study, 10-20 pack year smoker group and 21-30 pack year smoker group were combined in plot group, we found significant difference FVC, FEV1/FVC, Sacin and Scond values. When all cases (plot and control group) were compared according to the amount of consumed tobacco, we found significant difference in FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75, Scond and Sacin values. When smoking rate increases, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 values reduce, and Sacin and Scond values increase. To control the effect of the age, all cases were grouped as under the age of 50 and over 50 years. FEF 25-75, FEV1/FVC values were found to be significantly lower in patients with over 50 years of age. RV/TLC, Sacin and Scond values were found to be significantly higher in the group over 50 years of age. Patients with plot group were grouped as under the age of 50 and over 50 years and

Sacin value was found to be significantly higher in over 50 years age group. Control group were grouped as under the age of 50 and over 50 years of age and Scond and RV/TLC values were found to be significantly higher in over 50 years age group. When plot group and control group were compared , under the age of 50, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 values were found to be lower and FRC and Scond values were found to be higher in plot group. Plot group and control group over 50 years of age were compared and, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 values were found to be lower in plot group, and FVC, FRC, Scond and Sacin values were found to be higher in plot group. Plot group and control group smoking over 21 pack year were compared, and FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 values were found to be lower and , FVC, FRC, Scond and Sacin values were found to be higher in plot group.

Our results showed that regardless of age, as the amount of tobacco use increases, respiratory function tests decrease , ventilating inhomogeneity and pulmonary hyperinflation increase, and expiratory air flow restriction develops.

Key Words: Mild COPD, Smoking, Hyperinflation, MBW

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir[1-3]. Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH,şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrederek. Eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler), hastalığın doğal gidişini etkiler [4]. Hem pulmoner hem de ekstrapulmoner bozukluklar ve bunların düzeylerindeki farklılıklar, KOAH’ ın oldukça farklı ancak henüz sınıflandırılmamış fenotipik tablolarla karşımıza çıkmasına neden olmaktadır [5]. Günümüzde KOAH’ da fonksiyonel izlem parametresi olarak, zorlu ekspiryumun 1.saniyesindeki hava volümü (FEV1) kullanılmaktadır. Spirometrik değerlendirmede FEV1 deki azalma ile mortalite arasında hafif-orta şiddetli olgularda zayıf, ağır olgularda ise güçlü ilişkili bulunmuştur [4]. FEV1’e göre benzer fonksiyonel kayba sahip olgularda farklı klinik tabloların görülmesi, fonksiyonel bozukluğun ötesinde bazı mekanizmaların klinik tablodan sorumlu olabileceğini, ya da klinik tablonun oluşmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [6].

KOAH da çapı 2mm den küçük olan havayollarının, havayolu obstrüksiyonunun temel alanı olduğu gösterilmiştir [7]. KOAH da hastalık şiddeti arttıkça küçük hava yollarındaki enflamatuvar ve yapısal değişikliklerin arttığı belirtilmektedir [2]. Küçük hava yollarının ventilatuvar özelliklerindeki değişiklikleri konvansiyonel yöntemlerle tanımlamak güçtür. FEV1 ve FEV1 / Zorlu vital kapasite (FVC) ve rezidüel volüm (RV) hava akımı kısıtlanmasının tanısı ve KOAH şiddetinin sınıflanmasında güvenli bilgi sağlar, ancak küçük hava yolu obstrüksiyonu ya da amfizematöz değişikliklerin obstrüksiyona katkısı hakkında fikir vermez. Küçük hava yolu hastalığını değerlendirilmek için önerilen yöntemler arasında multibreath washout testi (MBW) ile saptanan iletili ve asiner düzeydeki ventilatuvar inhomojenitenin tanımlanması oldukça duyarlı bir metod olarak görünmektedir. MBW yöntemi hava akımı direncinin bölgesel heterojenitesini niceliksel olarak en iyi tanımlayan metoddur. Bu şekilde “Scond” iletili hava yolları ve “Sacin” asiner hava yolları olmak üzere iki ayrı kompartmandaki ventilatuvar heterojenite tanımlanabilir [8, 9].

Bu çalışmanın amacı, kronik tütün dumanı maruziyeti olan olgularda, tüketilen tütün dumanının miktarı arttıkça pulmoner hiperinflasyonda değişiklik olup olmadığını ve küçük havayolu ventilatuar özelliklerindeki bozulmanın şiddetli olabileceğine dair ön bilgiler nedeniyle, GOLD standartlarına göre risk altında ve hafif KOAH olarak tanımlanan olgularda tükettikleri sigara miktarları farklı olgu grupları arasında küçük havayolu ventilatuar özelliklerinde bir değişiklik olup olmadığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir[1-3]. KOAH,şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyreder. Eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler), hastalığın doğal gidişini etkiler[4]. Komorbid hastalıkların, KOAH’ ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkilemesi, hastaneye yatış sıklığını, sağlık harcamalarını ve mortaliteyi arttırması nedeniyle hastalığın bir bütün olarak ele alınmasını sağlamıştır [10]. Sigara içiminin ve yaşlı popülasyonun artışına paralel olarak KOAH, dünya genelinde yaygınlığı giderek artan önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedenidir [11].

2.1.2. Epidemiyoloji

Geçmişte KOAH’ın genel kabul gören bir tanımlamasının bulunmayışı, hastalığın prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. KOAH’ın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulmaması, hastalıkla ilgili raporlamanın yetersiz kalmasına yol açmıştır. Ancak 2003 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) “GOLD” tarafından KOAH’ın tanısını koymaya ve şiddetini belirlemeye yönelik olarak önerilen spirometrik eşiğin yaygın kabul görmesi, 2002 yılında uluslararası düzeydeKOAH’ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü grubunun (Burden of Obstructive Lung Disease) “BOLD” kurulmuş olması ve GOLD’un 70’den fazla ülkede KOAH’ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj verme çabaları bu konuda önemli değişikliklere neden olmuştur [12].

2.1.3. Prevalans

GOLD rehberinin yayınlandığı 2003 yılından beri KOAH tanısında spirometriye gereksinim bulunduğu yaygın kabul görmüş ve günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda bu yaklaşım altın standart haline gelmiştir.

1990 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan ‘Küresel Hastalık Yüğü’ (Global Burden of Study) araştırmasında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde binde 9.3, kadınlarda binde 7.3 olarak tahmin edilmiştir [13]. İleri yaşlardaki KOAH prevalansının mevcut tahminden daha fazla olduğu belirtilmektedir.1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir [14].

Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışmada hastalıkla ilgili daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir. Bunlardan ilki, Güney Amerika’nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır [15]. Diğer i ise, ‘Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü’ (BOLD) girişimi tarafından 18 ülkede yapılan çalışmalardır [16]. Her iki çalışmada KOAH prevalansının %20’ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye’de, KOAH’ ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır [17].

Son on yılda yapılan iki çalışma, ülkemizde KOAH’ ın yüküne yönelik önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki Sağlık Bakanlığınca yürütölen Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması [18], ikincisi ise Adana ilinde yapılan BOLD-Türkiye çalışmasıdır. Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yüğü yöntemi kullanarak, Türkiye’de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görölen ölüm nedenleri arasında KOAH’ ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada KOAH, ‘Hastalık nedeniyle oluşın erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı’ (DALY) nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır. Aynı çalışmada, tütün kullanımının KOAH’ a bağılı ölümlerin %51.4’ ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır [19].

2.1.4. Morbidite

Morbidite ile ilgili değerlendirmede; poliklinik sayıları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatış gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan ölçütler; hastane yatak sayısı, birinci-ikinci basamak sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri gibi dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli oldukları için, mortalite verilerinden daha az güvenilirlerdir.

Buna rağmen, morbidite verileri sağlık hizmetlerine gereksinimi tahmin etmede yararlı olabilir[12].

DSÖ tarafından son yıllarda KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmelerde DALY ve ‘Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar’ (YLD) parametreleri kullanılmaktadır [20].

DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde on ikinci sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen beşinci, 2030 yılında ise en sık görülen yedinci DALY nedeni olması beklenmektedir[21]

2.1.5. Mortalite

2004 yılında DSÖ tarafından bildirilen tüm yaşlarda en fazla ölüme neden olan hastalıklar arasında KOAH tüm ölümler içinde %5,1 oranıyla iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra 4. sırada yer almıştır [22].

Amerika Birleşik Devletleri’ nde (ABD), son 30–40 yılda ölüme neden olan en önemli 6 hastalıktan yalnızca KOAH’ ın sıklığı artarken, kalp hastalıkları, inme, kaza ve diabetes mellitusa bağlı ölümler azalmış, kansere bağlı ölüm oranları ise değişmemiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında ise, geçmiş yıllarda KOAH erkek hastalığı olarak kabul edilirken, 2000 yılında ABD’de kadınlarda KOAH ölümlerinin mutlak sayısı erkeklere yetiştir [23]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre; 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin’de olmak üzere Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir[24].

KOAH’ a bağlı ölümlerin %90’ı düşük ve orta gelirli ülkelerde olmaktadır.1990 yılı itibariyle tüm dünyada 6. sıradaki ölüm nedeni iken, 2020 yılında 3.sıraya yükselmesi beklenmektedir [13].

2.1.6. Komorbiditeler

Komorbidite, KOAH' la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlamaktadır. Dünyada 65 yaş üzeri bireylerin %25'inde KOAH' ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki hastalığın, %10'unda ise üç veya daha fazla hastalığın bulunduğu bildirilmiştir [25].

Kilo kaybı, beslenme bozukluğu ve iskelet kası fonksiyon bozukluğu KOAH'ın çok iyi bilinen akciğer dışı etkileridir. Tanımlanmış olan diğer komorbid durumlar; kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glaukoma'dır. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da arttırdığı bilinmektedir [4].

2.1.7. Risk faktörleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörlerinin belirlenmesi hem hastalığın farklı toplumlardaki prevalansının geleceğe dönük olarak azaltılmasında, hem de var olan hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir. Risk faktörlerinin bilinmesi ayrıca hastalık yükünün azaltılmasına yönelik sağlık politikalarının belirlenmesine de önemli katkı sağlar. Sigaranın KOAH gelişimindeki rolü yaklaşık 50 yıldır bilinmesine rağmen, toplumlar arasındaki KOAH prevalansı sigara içme oranlarından bağımsız olarak büyük değişiklikler göstermektedir [15].

Tütün ve ürünlerinin kullanımı:

Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülür. 20-30'lu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV1 değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur [26].

Sigara içen ve sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olan kişilerde ise bu düşüş daha hızlı olacağından, ilerleyen yaşla birlikte klinik olarak belirgin KOAH

gelişmesi kaçınılmaz olacaktır. KOAH'lı hastaların birçoğunda eşlik eden başka risk faktörleri de olmakla birlikte, olguların %70-80'inden ön planda sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir[15,27,28]. KOAH gelişiminde; sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı gibi faktörler önemlidir [29]. Değişik sigara çeşitleri (nikotini düşük olan sigaralar, ince sigaralar vb.) ve tütün kullanma şeklinin (nargile, pipo vb.) hiçbirisinin KOAH gelişme riskini azaltmadığı bilinmektedir [30]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir [31,32]. KOAH gelişiminin önlenmesindeki en önemli hedef, sigara içme oranlarının düşürülmesidir. Ülkemizde tütün kontrol yasasından sonra genel tütün kullanımında görülen %2'lik azalma bu açıdan memnuniyet vericidir [33].

Genetik faktörler:

KOAH gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğidir[34]. Bir proteaz enzim inhibitörü olan alfa-1 antitripsin, enflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke ederek görev yapar. KOAH'ın yanı sıra siroz, bronşektazi ve cilt hastalıkları oluşumunda da rol oynayan alfa-1 antitripsin eksikliğinin genel popülasyonda ve KOAH'lı hastalarda görülme sıklığı, ırktan ırka ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Dünya nüfusunun 1/1000 ile 1/10000 arası sıklıkta genetik mutasyonlara sahip olduğu tahmin edilmektedir [35]. Belirgin risk faktörü olmayan ve 40 yaş altında ortaya çıkan amfizem ağırlıklı KOAH'lılarda, mutlaka alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmelidir [36].

Mesleki toz ve kimyasallar:

Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir. İlk bakışta daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, NHANES III çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının %19.2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir [28].

İç ve dış ortam hava kirliliği:

İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biomas maruziyetinin tanımı “ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınması” olarak yapılmaktadır. Biomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir. Dünya genelinde yaklaşık 3 milyar insanın ısınma ve yemek pişirme amacı ile değişen oranlarda biomas ürünlerini kullandığı tahmin edilmektedir [37]. Biomas maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH’dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [38].

Akciğerlerin büyüme ve gelişimi:

Akciğerlerin gelişimi anne karnında başladığından, akciğer gelişimi üzerinde etkili olabilecek her türlü faktörün anne karnından itibaren çocukluk çağlarına kadar irdelenmesi gerekir. Akciğerin gelişme sürecinde karşılaşılan tüm bu olumsuz faktörler KOAH gelişimine yol açabilir. Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini de olumsuz etkiler. Sigara içimine bağlı olsun veya olmasın bu şekilde doğan çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu geçireceklerinden, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir [39]. Aynı şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak, çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu (bakteriyel veya viral) geçirilmesi de benzer mekanizmalarla akciğer fonksiyonlarını etkileyerek KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH’ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur [15].

Hava yolu Hiperreaktivitesi ve Astım:

Çocukluk çağlarından başlayarak bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler vardır [40].

Son yıllarda yapılan geniş tabanlı ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre, yukarıda sayılan risk faktörleri bulunanlarda, bulunmayanlara göre KOAH riski 12.5 kat artmaktadır [41]. Bu bilgilere paralel şekilde astımlı hastalar üzerinde yapılan uzun süreli prospektif bir çalışmada da bu hastaların %20'sinde ilerleyen yaşla birlikte KOAH geliştiği görülmüştür. Astımlı hastalarda yıllar içerisinde ortaya çıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği yüzdesinden yüksektir [42].

2.1.8. Patogenez

KOAH; sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde enflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarında hasarlanma ile oluşan bir hastalıktır [43].

KOAH'daki enflamasyon normal sigara içicilerindeki enflamasyona, enflamatuvar hücre profili ve belirteçler bakımından çok benzerdir. Ancak KOAH'da normal sigara içicilerine göre daha abartılı bir enflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt; aşırı mukus üretimi, hava yollarında fibrozis ve daralma, parankimal yapılarda ve damarlarda hasarlanmaya neden olur. Bunun sonucu olarak hava hapsi ve hava akımı kısıtlanması ortaya çıkar. Bazı KOAH hastaları sigara içicisi değildir. Bu hastalardaki enflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Sigarayı bırakmış kişilerde enflamatuvar değişikliklerin devam ettiği gözlenmektedir. Bu nedenle olayda enflamatuvar sürecin devamlılığını sağlayan endojen mekanizmalar, örneğin otoimmünite veya persistan enfeksiyonlardan şüphe edilmektedir [44]. Biomasa maruziyetinin ve pasif sigara içiminin benzer bulguları tetiklediği gösterilmiştir [45]. Hücrel enflamasyon, oksidatif stres ve proteaz-antiproteaz dengesizliğinin yarattığı etkiler nedeniyle artar [46].

KOAH' da enflamasyondan sorumlu başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller ve CD8+T lenfositlerdir. İnhal edilen sigara dumanı ve diğer irritanlar partiküller, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarır. Aktive olan enflamatuvar hücrelerden salınan lökotrien B₄ (LTB₄), interlekin 8 (IL 8), tümör nekroz faktör α (TNF α) gibi mediatörler doku harabiyetine ve aşırı mukus salgılamasına neden olur. Akciğerin terminal hava yollarına enflamatuvar hücre göçü olurken, enflamatuvar hücrelerden akciğer ekstrasellüler matriksini (ECM) parçalayan nötrofil elastaz gibi proteinazlar salgılanır ve ECM hasarı ortaya çıkar. Enflamasyonun yanı sıra proteaz-antiproteaz dengesinde bozulma ve oksidatif stres de KOAH patogenezinde rol oynayarak enflamasyonun şiddetini artırmaktadır.

Akciğerde oluşan kronik enflamasyon sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankimal hasar ve damar yatağında değişiklikler ortaya çıkar [47, 48].

Bronş duvarının histopatolojik incelemesinde duvar epitelinde harabiyet, periferik hava yollarında goblet hücre sayısında artış, epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T lenfosit birikimi, bronş duvarında ödem ve düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır [47].

Küçük hava yolları çapları 2 mm den küçük olan ve kıkırdak içermeyen hava yolları olup respiratuvar bronşioller ve distalindeki ünitelerden oluşmaktadır. Hem taşıyıcı hava yolları, hem de gaz değişiminin gerçekleştiği alanlardır [49]. KOAH' da havayolu obstrüksiyonunun temel alanı küçük hava yolları olarak gösterilmiştir [7]. Küçük hava yolları, hava yolu direnci artışından sorumlu tutulmaktadır. Hastalık şiddetinin artmasıyla küçük hava yollarındaki enflamatuvar ve yapısal değişikliklerin arttığı belirtilmektedir. Küçük hava yollarında oluşan histopatolojik değişiklikler; submukozal müköz bezlerde ve goblet hücrelerinde genişleme ve sayıca artış, fokal squamöz metaplazi, inflamasyon, intraluminal mukusta ve kas kütlesinde artış, fibrozis, obliterasyon ve hava yollarında daralmadır. Küçük hava yollarında başlayan bu patolojik süreç; hava yolunda direnç artışına ve hava yollarını açık tutan alveoler tutamaların kaybı ile birlikte hava akım kısıtlılığına yol açar[2].

2.1.9. Fizyopatoloji

KOAH da görülen fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus üretimi, siliyer fonksiyon kaybı, hava akım kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve sonucunda gelişen kor pulmonaledir [43].

KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi enflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir [43]. Epidermal büyüme faktörü; mukus hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu üzerinde önemli rol oynamakta, sigara dumanı gibi uyanların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlemektedir [50].

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu aşırı eforla artan ekspiratuvar hava akım kısıtlılığıdır. KOAH'da hava yolu obstrüksiyonu; genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-

kollajen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik ‘recoil’ (geri çekim basıncı) kaybına ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve enflamasyona bağlıdır [51]. Kronik inflamasyon ve proteaz-antiproteaz dengesizliği KOAH’lı hastalarda parankimal hasar gelişmesine yani amfizeme neden olur [48, 52].

KOAH’da erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuvar kolunda konkavlaşma gözlenir. Orta-ileri KOAH’da ise başta FEV1 olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında azalma gözlenir [53]. İleri dönem KOAH’ lı hastalarda ekspiryumda tidal akım maksimum akım hızına eşittir, zaman zaman onu geçebilir. Buna hava akım kısıtlanması adı verilir. Egzersiz sırasında ise bu hastaların tidal volümü sağlamaları için yüksek volümlerde solumaları gerekir ve bu da solunum işini artmasına ve dispneye neden olur [53].

KOAH’lı hastalardaki önemli bir fizyolojik mekanizma da pulmoner hiperinflasyondur. Pulmoner hiperinflasyon, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)’nin TLC’ sinin üzerine çıkması olarak tanımlanır [53].

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması, periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle kompresyona uğrayarak erken kapanması ve hava hapsi pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ilerleyen dönemde total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da gözlenir [54]. Hiperinflasyon efor sırasında daha da belirginleşir. Pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak yüksek akciğer volümlerinde soluma hastanın ventilatuvar pompası üzerine olumsuz etki gösterir. Bu hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite (IC) ve inspiratuvar rezidüel volüm (IRV) belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeyel solunum yapar. Solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalma meydana gelir [55].

KOAH'da proteaz ve oksidanların pulmoner arter kapillerlerine de zarar vermesi sonucu ventilasyona ek olarak perfüzyon da etkilenir [56]. Artan hava yolu direnci ile alveollerin ekspiryumda boşalması zorlaşacağından, alveol duvar geriliminin artması sonucu duvardaki kapillerlere baskı uygulanır. Benzer şekilde büll ve kist alanlarındaki distansiyon da periferindeki pulmoner kapillerlere mekanik baskı yaparak perfüzyonun bozulmasına neden olur [56].

KOAH' ta oluşan hipoksi, trombositlerden Tromboksan A₂ (TxA₂) salınımını arttırarak pulmoner arter kapillerlerinde trombüs oluşmasına neden olur. Hipoksi, pulmoner arter kapiller duvarındaki düz kas hücrelerinde 'hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon' oluşturur. Pulmoner arter alanlarında hipoksik vazokonstrüksiyon, trombüs ve emboliler nedeniyle meydana gelen kısıtlanmalar da perfüzyonu azaltır [57].

KOAH' lı hastalarda gelişen ventilasyon/perfüzyon (VA/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alış verişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olur [56,58].

VA/Q oranı altta yatan patolojiye göre farklılık gösterir. Amfizemde kapiller alanların parçalanması sonucu ile perfüzyon bozulmuştur. Bu durumda VA/Q oranının yüksektir. Kronik bronşit de ise hava yollarında daralma nedeniyle ventilasyon bozulur ve VA/Q oranı belirgin olarak azalır. Yine VA/Q bozukluğuna bağlı olarak fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları normal kişilere göre KOAH' lı hastalarda belirgin olarak artar [59].

2.2. Dinamik Hiperinflasyon

Hiperinflasyon, sakin bir solunum sırasında ekspirasyonun bitiminde akciğerlerde bulunan hava volümünün anormal artışı olarak tanımlanabilir[60]. KOAH'ın temel patofizyolojik özelliği ekspiratuar hava akım kısıtlaması olup, gerek bu hava akım hızlarındaki azalma gerekse de elastik geri çekim basıncında azalma ve hava yollarının erken kapanması sonucu alveollerin boşalamaması gibi KOAH'da görülen diğer patofizyolojik faktörler akciğer volümlerinde artışa neden olur [61]. Egzersiz, özellikle hava akım kısıtlaması olan hastalarda ventilatuar ihtiyacı artırıp, total ekspirasyon zamanını azaltarak hava hapsinin ve dinamik hiperinflasyonun daha da artmasına yol acar. Hiperinflasyonun nefes darlığı, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi önemli olumsuz sonuçları

vardır [60]. Bu nedenle, hiperinflasyonun erken saptanması, buna yönelik tedaviyle en aza indirilme şansı sağlayıp, bu olumsuz sonuçları önleyebilecektir.[58].

Solunum kas gücü, KOAH'lı hastalarda egzersiz toleransını etkileyen önemli faktördür. KOAH' da solunum kaslarında yapısal ve fonksiyonel olarak değişimler meydana gelmektedir. İstirahatte maksimal ventilatuvar basıncın oldukça azalması inspiratuvar ve ekspiratuvar kas fonksiyon bozukluğu ile birlikte dir. KOAH'lı hastalarda solunum kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu sık gözlenen bulgulardır. Egzersiz sırasında inspiratuvar kaslara (özellikle diyafragma) aşırı yük binmektedir. Dinamik hiperinflasyona bağlı olarak bu olgularda egzersiz sırasında ventilasyondaki artış tidal volüm artışı ile değil, frekansın artırılmasıyla sağlanmaktadır ve inspiratuvar kaslara ek bir yük binmektedir [62].

2.3. Küçük Hava Yolu Hastalığının Gösterilmesi

Küçük hava yolları olarak isimlendirilen <2mm çaplı hava yolları, toplam havayolu kesit alanının büyük kısmından sorumludur ve bu durum onlara klinik-patolojik olarak özel bir önem kazandırmaktadır. Çünkü total kesit alanlarının çok büyük olması total hava yolu direnci üzerindeki etkilerini %10 düzeyine indirmektedir. Sonuçta yaygın küçük hava yolu obliterasyonu olsa bile klinik ve fonksiyonel olarak anlamlı bir bulgu ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle küçük hava yolu patolojilerini tanımlamak son derecede güçtür [63].

Küçük havayolu hastalığı tanısında MBW gibi yöntemlerden faydalanılmaktadır. Küçük havayollarında ventilasyon homojenliğindeki meydana gelen bozukluk, iletili akımdaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. En az ventile olan, yani en fazla N₂ (nitrojen) konsantrasyonuna sahip ünite ekspiryumda en geç boşalmaktadır. Bu bilgiler eşliğinde, MBW testinde, ardışık her ekspiryum havasında nitrojen konsantrasyonundaki değişikliğin analizi ile küçük havayolu düzeyindeki ventilasyon inhomojenitesi hakkında fikir edinilebilir [64].

FRC ölçümü için kullanılan MBW testi kişinin 7dk %100 O₂ solumasını gerektirir. Bu periyot sırasında ekspire edilen gazdaki N₂ konsantrasyonu monitörize edilir. Ekspire edilen N₂ konsantrasyonu 1,5 altına düştüğünde, O₂ solumaya başlamadan önce akciğerlerde larde var olan tüm nitrojen, dışarı atılmış olur (washout edilir). Ekspire edilen total gaz volümü ve ekspire edilen gazdaki nitrojen konsantrasyonu (FE N₂) ölçülür.FRC hesaplaması, testin başlangıcında akciğerlerde varolan nitrojen hacmi test periyodu boyunca toplanan ve ekspire edilen N₂ nin total volümü ile aynıdır prensibine dayanır.

MBW testinin yapılışı Tablo 1 de belirtilmiştir [65]. MBW testinin değerlendirmesi dört fazda yapılır: Birinci fazda, ekspire edilen hava, tamamen oksijen içeren ölü boşluklardan geldiği için N₂ içermez. İkinci faz, ölü boşluk ve alveollerin gaz karışımından oluşur ve N₂ yükselmeye başlar. Üçüncü faz ise alveoler kompartmandaki nitrojen konsantrasyonunu ifade eder. Alveolar plato bu fazda oluşur ve alveoler platonun eğrisi ventilasyonun inhomojenitesini verir. Dördüncü fazda, düşük akciğer volümlerinde, özellikle orta ve üst zonların alveollerinin boşalmasına bağlı olarak nitrojen konsantrasyonu hızla yükselir. Bunlar inspiryum başında daha fazla nitrojen alan bölgelerdir. Vital kapasitenin son üçte birlik kısmında, nitrojen konsantrasyonunun yeniden artmaya başladığı bu volüm kapanma volümünü (CV) gösterir. %100 oksijen inspirasyonunu takiben ekspire edilen azot konsantrasyonundaki değişimin ölçülmesi ile saptanır. Kapanma volumü, ekspiryum havasında küçük hava yollarının kapanmaya başladığı akciğer volümü olup vital kapasitenin yaklaşık % 10 u kadardır. Sağlıklı bir insanda tidal volümde yapılan solunumda, ekspiryum sonunda tüm hava yolları açıktır. Zorlu bir ekspiryum yapıp akciğer hacmi, rezidüel volüm düzeyine düşürülürse, periferik havayollarının bir kısmı kapanmaya başlar. Bu kapanma bazallerden apekse doğru olur. Küçük hava yollarının obstrüksiyonu kapanma volümünün artmasına neden olur. Kapanma volümü, sigara içenlerde ve yaşlı bireylerde, sağlıklı ve genç yaştaki bireylere göre artmıştır [65].

Tablo 1: MBW testi [63].

1. Cihaz açılır ve kalibrasyonu yapılır.
2. Test hastaya anlatılır. Hasta rahat bir şekilde oturtulur ve burun mandalı ile burun delikleri kapatılır.
3. Hastaya, ağızlıktan, yaklaşık 60 saniye süreyle, stabil bir end-tidal ekspiratuar seviye elde edilene kadar, sakın soluk alıp verdirilir ve sonrasında oda havası yerine %100 O ₂ solutulur.
4. En az üç ardışık soluk sonrasında, Nitrojen seviyesi < %1,5 olduğunda test tamamlanır. Test süresince nitrojen trasesinde düzenli bir iniş izlenmelidir.
5. Test sırasında N ₂ konsantrasyonu takip edilir. Ekspire edilen N ₂ 'de > %1'lik bir değişim ya da N ₂ konsantrasyonunda ani bir artış, sistemde kaçak olduğunu anlamına gelir. Böyle bir durumda test sonlandırılır ve hasta 15 dakika oda havası soluduktan sonra test tekrar edilir.

Scond ve Sacin, sırası ile iletici ve asiner hava yollarının, MBW testinde saptanan alveoler eğimlerdeki ventilasyon inhomojenitesine katkılarını yansıtır.

1975 yılında *Paiva ve arkadaşları*, MBW testi ile ardışık ekspiryumlarda saptanan nitrojen konsantrasyonundaki değişikliği değerlendirmiş, iletici ve periferik havayolu ventilasyonunun özellikleri hakkında bilgi edinilebileceği ileri sürülmüştür [66].

1997 yılında *Verbanck ve arkadaşları*, MBW testini havayolu hiperreaktivitesi oluşturularak sağlık sorunu ve sigara öyküsü olmayan bireylerde uygulamıştır. Scond ve Sacin göstergeleri ile akciğerin iletici ve periferik zonlarındaki ventilasyon inhomojenitesi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda ventilasyondaki inhomojenitenin proksimalden distal zonlara doğru ilerlediği ve paralel havayollarında daralma ile havayolu genelinde kalibrasyonda azalma olduğu belirtilmiştir [64].

Verbanck ve arkadaşlarının çalışmalarında, her soluk için nitrojen konsantrasyonundaki değişimin, volüm ile fonksiyonu alınarak, alveoler eğim (S) hesaplanmış, bulunan alveolar eğim her nefes için, ortalama N₂ konsantrasyonuna bölünerek normalize alveoler eğim (S_n) elde edilmiştir. Soluk sayısı ve volümlerinin standardize edilmesi için akciğer devir hızı (TO) terimi kullanılmıştır. Kişinin her soluğundan elde edilen S_n değerleriyle, TO_{1.5} (TO_{1.5}, yaklaşık olarak 5. nefesi karşılamaktadır) ile TO₆ arasında lineer regresyon kurularak Scond'a ulaşılmıştır (Tablo 2). İletici havayollarında ventilasyonda kısıtlılık olması durumunda, normalize alveoler eğimin artmasına bağlı olarak Scond'un artacağı vurgulanmıştır. Scond birinci nefesin TO'su ile çarpılıp, elde edilen sonuç, ilk nefesin S_n değerinden çıkarılınca Sacin elde edilmiştir (Tablo 2). Scond'un iletici zonlardaki, Sacin'in ise asiner zonlardaki ventilasyonun inhomojenitesinin iyi bir göstergesi olduğu belirtilmiştir [64,67].

Verbanck ve arkadaşlarının havayolları ventilasyonunun inhomojenitesini gösterme amaçlı yaptıkları başka bir çalışmada, 45 yaş üstünde, atopik olmayan, reversibilitesi negatif, sigara paket yılı ≥ 10 olan, 20 stabil KOAH'lı hasta grubu değerlendirilmiştir. KOAH' lılarda, iletici ve asiner havayollarındaki ventilasyon inhomojenitesini gösteren, yüksek Scond ve Sacin değerleri saptanmıştır. Bu değerlerin, KOAH' lı hastalarda, FEV₁/FVC değeri ile korele oldukları gözlenmiştir[68]

Tablo 2: Scond ve Sacin'in Hesaplanması

S = alveolar eğim= her soluk için faz III'teki N_2 konsantrasyonu değişiminin volüm ile fonksiyonu alınır.
S_n = normalize alveolar eğim= alveolar eğim/ tepe N_2
TO = lung turnover = akciğer devir hızı= kümülatif ekspire edilen volüm /FRC
Scond = S_n değerleri ile $TO_{1,5}$ ile TO_6 arasında lineer regresyon kurulur.
Sacin = 1. Soluk S_n – Scond x 1. Soluk TO

2.4. Semptomlar/Tanı ve Evreleme

2.4.1. Semptomlar

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. KOAH'lı hastaların başlıca yakınmaları, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığıdır.

KOAH'ın ilk semptomu sıklıkla kronik öksürük olup, hastalar tarafından sigaraya bağlanır ve önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, ancak daha sonraları her gün ve sıklıkla gün boyu olmaya başlar. Kronik öksürük sıklıkla prodüktiftir.

Balgam genellikle beyaz gri, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Başka bir nedene bağlı olmaksızın birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran olgular spirometrik incelemeleri normal ise klinik olarak kronik bronşit kabul edilmelidir. Bol balgam, eşlik eden bronşektazi ile de ilişkili olabilir.

Hışiltı ve göğüste sıkışma hissi, günler arasında ya da gün içinde değişkenlik gösterebilen nonspesifik semptomlardır. Bu semptomlar astım veya ağır-çok ağır KOAH'da daha sık olmakla birlikte hafif KOAH'da da görülebilir[26].

2.4.2. Tanı ve evreleme

KOAH düşünülen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır. Her sağlık biriminde yeterli kalitede spirometre yapılabilmesi ve değerlendirilebilmelidir. KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı

ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır [69].

Hastalığın şiddeti konusunda eğitsel amaçlı olarak yapılan basit bir sınıflama mevcut (Tablo 3) olup bu sınıflama pratik uygulamaya yöneliktir. Bu sınıflamada yer alan tüm FEV1 değerleri post bronkodilatör değerleri ifade etmektedir. Bu sınıflamaya göre KOAH dört evre olarak değerlendirilir [4].

Tablo 3: GOLD- şiddet derecelendirilmesi

Evre 1 (Hafif KOAH)	Hava akımı sınırlandırılması mevcuttur (FEV1/FVC <%70 ve beklenen FEV1 $\geq$ %80). Bu bulgulara öksürük ve balgam çıkarma gibi kronik semptomlar eşlik edebilir.
Evre 2 (Orta KOAH)	Hava akımı sınırlandırılmasında kötüleşme (FEV1/FVC<%70, %50 $\leq$ beklenen FEV1< %80) ve genellikle semptomların ilerlemesiyle birlikte tipik olarak eforla oluşan dispne ile karakterizedir.
Evre 3 (Ağır KOAH)	Hava akımı sınırlandırılmasında kötüleşme (FEV1/FVC <%70, %30 $\leq$ beklenen FEV1< %50) mevcuttur.
Evre 4 (Çok ağır KOAH)	Ağır hava akımı sınırlandırılması (FEV1/FVC <%70, beklenen FEV1 $\leq$ %30) veya solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliğinin klinik bulgularının varlığı ile karakterizedir.

2.5. Sigara Kullanımı

Sigaranın akciğer kanseri ile ilişkili olduğu ilk kez 1964'te resmen bildirildikten sonra bilimsel çalışmalar sigaranın birçok başka ölüm ve hastalıkla da ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna karşın sigara hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde başta gelen önlenabilir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Bundan başka birçok hastalığın ortaya çıkma veya kötüleşme nedenidir. Dahası içmeyen kişilerin pasif dumana maruziyeti daha düşük düzeyde olsa da aynı sağlık risklerine yol açar ve artık A Sınıfı (bilinen insan) karsinojen olarak kabul edilmektedir [70].

2.5.1.Sigaranın İçeriği

Sigara dumanı içinde bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4,000'den fazla madde içerir (Tablo 4). Ana akım dumanın %92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0.3–3.3 milyar partikül içerir. Ortalama partikül çapı 0.2-0.5 mm.dir yani solunabilir düzeydedir [71].

Tablo 4. Sigara dumanındaki bazı maddeler [71]

Partikül fazı	Başlıca Etki	Gaz fazı	Başlıca Etki
Tar (katran)	Mutajenik/karsinojenik	Carbon monoxide	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza-bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen oksidler	Irritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/karsinojenik	Aldehydes	Irritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
Fenol	İrritan,Mutajenik/karsinojenik	Hydrocyanic acid	Irritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
Kresol	İrritan,Mutajenik/karsinojenik	Acrolein	Irritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
b-Naphthylamine	Mutajenik/karsinojenik	Amonyak	Irritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
Benzo(a)pyrene	Mutajenik/karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/karsinojenik
Catechol	Mutajenik/karsinojenik	Hydrazine	Mutajenik/karsinojenik
Indole	Tümör hızlanması	Vinyl chloride	Mutajenik/karsinojenik
Carbazole	Tümör hızlanması		

2.5.2. Sigara İçme Prevalansı

Ülkemizde, GATS 2012 verilerine göre 15+ yaş nüfus sigara içme prevalansı %27'dir (erkeklerin %41,5'i, kadınların %13,1'i). Sigara hastalık, ölümler yanında topluma verdiği ekonomik zararlarla da öne çıkmaktadır.

ABD'de sigara içme prevalansı 1964'te ilk Halk Sağlığı raporu yayınlandıktan sonra azalmaya başladı. 1962'de 18 yaş üzeri erkeklerin %52'si, kadınların %34'ü sigara içicisi idi. 1991'de erkeklerde %28'e kadınlarda %24'e düştü. Kişi başı sigara tüketimi 1963'te 4,345 iken 1992'de %39 azalmayla 2,640'a düştü. Gençler için de sigara başlıca sağlık sorunudur. Hemen tüm gençler ilk sigarasını liseyi bitirmeden içmiş olmaktadır ve

ABD’de her yıl 3,000 genç sigara bağımlısı haline gelmektedir. Lise öğrencilerinde 1976’da %29 olan içicilik 1984’te %17-19 civarındadır [70].

Gelişmiş ülkelerde sigara içme prevalansı azalırken gelişmekte olan ülkelere artmaktadır. Dünya genelinde ortalama her iki erkekten birisi sigara kullanmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 5 kadından birisi sigara kullanmaktadır. Dünyada toplam olarak yaklaşık 1.3 milyar kişi sigara kullanmaktadır. Bu sayının en büyük bölümü Çin, Hindistan ve Endonezya’da bulunmaktadır[72].

2.5.3. Genel Sağlık Etkileri ve Mortalite

Başta sigara olmak üzere tütün kullanımı en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. 1990’da 440,000 Amerikalının direk olarak sigaraya bağlı hastalıklardan öldüğü hesaplanmıştır. Bu her 5 ölümden birisinin sigaraya bağlı olduğu anlamına gelmektedir. Avrupa genelindeki 51 ülkede 1.2 Milyon, dünya genelindeki 4.9 milyon insan her yıl sigaradan ölmektedir. Ülkemizde ise en az 70,000 kişiyi öldürdüğü hesaplanmaktadır. Bu tüm ölümlerin %14’üdür.

Sigara içiciler aynı zamanda içmeyenlere göre daha fazla hastalanırlar. Halen içenler bırakanlara veya hiç içmemişlere göre akut ve kronik hastalığa yakalanarak gündelik aktiviteden daha fazla yoksun kalırlar; daha fazla yatalak gün geçirirler; daha fazla okul veya işten devamsızlık yaparlar[73].

Sigara direk ölümlerle sonlanmayan yaklaşık 50 kadar kronik hastalıkla ilişkilidir. Yakın zamanlarda elde edilen kanıtlar kadınların sigaradan daha fazla zarar görme olasılıkları olduğunu göstermektedir. Sigara akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve periferik aterosklerozun (damar hastalığı) ana nedenidir. Kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarının ise başlıca nedenlerindendir. Sigara 20’ye yakın ölümcül hastalıkla ilişkilidir (Tablo 5).

Tablo 5. Sigaraya bağlı ölümcül hastalıklar [73]

Kanserler	Kalp ve dolaşım	Dięerleri
Akciğer	Koroner kalp hastalığı	Bronşit ve amfizem
Ağız ve nefes borusu	Aort anevrizması	Pnömoni
Yemek borusu	Kalp kası dejenerasyonu	Mide ve onikiparmakbarsaęı ülseri
Mesane	Ateroskleroz	
Böbrek	Felç-inme	
Mide		
Pankreas		
Bulunamayan ilk odak		
Kan kanseri		

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Populasyonu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Temmuz 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında solunumsal yakınmaları nedeniyle müracaat eden 40 yaş üzerindeki olgularda, yapılan klinik ve fonksiyonel değerlendirmeler sonunda GOLD kriterlerine göre “hafif KOAH” ve “KOAH için risk altında” tanıları konulan 40 yaş ve üzerindeki olgular çalışmaya alındı. Olgular tükettikleri sigara miktarına göre tabakalandırıldı (10-20 paket.yıl, 21-30 paket.yıl, ≥ 31 paket.yıl).

Araştırma akış planı (Tablo 6), araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri (Tablo 7) belirtildi.

Tablo 6: Araştırma akış planı

Temmuz 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran GOLD kriterlerine göre “hafif KOAH” ve “KOAH için risk altında” tanıları konulan 40 yaş ve üzerindeki olgulara ulaşılması
Olguların tablo (8) de belirtilen araştırmaya alınma ve dışlanma kriterleri doğrultusunda değerlendirilmesi
Araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan olguların araştırmaya alınması , araştırma hakkında ön bilgi verilmesi ,yazılı onam formu alınarak ilk vizite çağırılması
Tüm fonksiyonel değerlendirmelerin saat 08.30 – 10.30 arasında gerçekleştirilmesi, Olguların fonksiyonel değerlendirmelerinden 24 saat önce uzun etkili antikolinerjik (LAAC), 12 saat önce uzun etkili beta agonist (LABA) ve kısa etkili bet agonist + kısa etkili antikolinerjik (SABA+ SAAC) kullanmalarının önlenmesi
Modifiye Medical Research Council (MMRC) dispne skalasına göre dispne derecesinin değerlendirilmesinin ardından tüm olgulara solunum fonksiyon testi (SFT) yapılması, SFT sonrası tüm olgulara 400 mcq salbutamol ile postbronkodilatatör SFT yapılması
SFT tamamlandıktan 30 dakika sonra MBW uygulanması
Olguların tüm verilerinin olgu kayıt formuna kaydedilmesi (EK-2),

Tablo 7: Araştırmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	Çalışmadan Dışlama Kriterleri
a. GOLD kriterlerine göre hafif KOAH tanısı alan olgular(Sigara içme öyküsü olup, FEV₁ > % 80 ve FEV₁/FVC oranı < % 70 olan) b. Risk altındaki olgular; -10-20 paket yıl arasında sigara içme öyküsü olup, semptomları olan ve FEV₁ >%80değerlendirmesi normal olan olgular - 21-30 paket yıl arası sigara içme öyküsü olup, semptomları olan ve FEV₁ > % 80 değerlendirmesi normal olan olgular c.31 paket yıldan fazla sigara kullanım öyküsü olup, semptomları olan ve FEV₁ > % 80 değerlendirmesi normal olan olgular	- 40 yaş altı olgular -Astım, alerji, atopi öyküsü yada tanısı olan olgular -Evde uzun süreli oksijen tedavisi ya da mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği olan olgular -Eşlik eden ve pulmoner fonksiyonel kapasiteyi etkileyebilecek şiddette sağlık sorunu olması (Kardiyovasküler hastalığı olanlar, Kas iskelet sistemi sorunu, nörovasküler sorun, aktif malignite) -KOAH dışında eşlik eden diğer pulmoner hastalıklar (bronşektazi, bir hemitoraksın yarısından fazlasını kaplayan hava kisti, interstisyel akciğer hastalığı, malignite) - Son 3 ay içinde KOAH alevlenme öyküsü - BMI>30 olan olgular

3.2. Örneklem Yöntemi

Bir olgu kontrol çalışması planlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 05.07.2012 tarih ve 682-GOA protokol numaralı, 480 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinikleri kayıtlarından hafif KOAH'lı 42 , risk altındaki 99

olguya ulaşıldı. Olgular tükettikleri sigara miktarına göre tabakalandırıldı (10-20 paket.yıl, 21-30 paket.yıl, ≥ 31 paket.yıl). Olgular çalışma için uygunlukları yönünden değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm olgular bilgilendirilerek imzalı onam formları alındı (EK-1).

3.2.1. Olgu grubu

Hafif KOAH' lı olguların tanısı GOLD 2009 kriterleri doğrultusunda konuldu (Tablo 3). Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre uygun görülen toplam 42 hafif KOAH' lı olgu dahil edildi.

Olgu grubu tükettikleri sigara miktarına göre tabakalandırıldı (10-20 paket.yıl, 21-30 paket.yıl, ≥ 31 paket.yıl).

Olguların ayrıntılı anamnezleri alındı. Klinik semptom ve bulguları, eşlik eden hastalıkları ve almakta oldukları tedavi, ,tütün ve tütün ürünleri kullanım öyküleri sorgulandı. Boy (m), kilo (kg), VKI (kg/m²) değerleri kaydedildi. Dispne şiddeti MMRC dispne skalasına (Tablo 8) göre sorgulandı. Tüm olguların solunum ve kardiyak muayeneleri ile postbronkodilatatör SFT' leri yapıldı. SFT tamamlandıktan 30 dakika sonra MBW testi yapıldı.

3.2.2. Kontrol grubu

Risk altında olarak değerlendirilen 99 olgu çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu tükettikleri sigara miktarına göre tabakalandırıldı (10-20 paket.yıl, 21-30 paket.yıl, ≥ 31 paket.yıl).

Olguların ayrıntılı anamnezleri alındı. Klinik semptom ve bulguları, eşlik eden hastalıkları ve almakta oldukları tedavi, ,tütün ve tütün ürünleri kullanım öyküleri sorgulandı. Boy (m), kilo (kg), VKI (kg/m²) değerleri kaydedildi. Dispne şiddeti MMRC dispne skalasına (Tablo 8) göre sorgulandı. Tüm olguların solunum ve kardiyak muayeneleri ile postbronkodilatatör SFT' leri yapıldı. SFT tamamlandıktan 30 dakika sonra MBW testi yapıldı.

Tablo 8: Modifiye Medikal Research Council (MMRC) Dispne Skalası

0 Derece: Nefes darlığı yok.
1 Derece: Yokus çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
2 Derece: Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaslarına göre daha yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızla yürürken durmak zorunda kalmak
3 Derece: Düz zeminde 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra durmak zorunda kalmak
4 Derece: Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

3.3. Fonksiyonel değerlendirmeler (MBW testi ve Scond ve Sacin'in Hesaplanması)

Spirometrik incelemeler ATS kriterlerine uygun olarak, tüm ölçümler aynı teknisyen tarafından aynı cihazda yapıldı.(Jeager Lab Manager V452İ).Fonksiyonel değerlendirmeler saat 08.30 -10.30 arasında yapıldı.

Olgulara ortalama bir litre tidal hacim ile MBW testi yaptırıldı (Tablo 1). Test sırasında nitrojen konsantrasyonunun volüme ve zamana göre değişikliği bilgisayara kaydedildi. Olguların ilk 20 soluğu değerlendirildi ve “Microsoft Office Excell 2007” programı kullanılarak her soluğun nitrojen konsantrasyonu değişim grafiği çizildi. Her soluğun ayrı ayrı, Faz III’ teki nitrojen değişiminin volüm ile fonksiyonu alınarak S ve S_n değerleri hesaplandı. Olguların soluk sayılarını standardize etmek amaçlı “TO” terimi kullanıldı. Her olgu için, $TO_{1,5} - TO_6$ ($TO_{1,5}$, her olguya göre farklı olmakla birlikte ~5. soluğa karşılık gelmektedir.) ile S_n değerleri arasında lineer regresyon kuruldu ve Scond değerleri hesaplandı. Sacin ise, Scond’un birinci nefesin TO değeri ile çarpımının, ilk nefesin S_n değerinden çıkarılması ile elde edildi (Tablo 2).

3.4. İstatistiksel yöntem

İstatiksel analizler, kişisel bilgisayarda, *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Inc.Chicago, IL, USA) 15,0 for Windows Paket İstatistik Programı kullanılarak

yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; olgu ve kontrol grubunun demografik verileri (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, MMRC dispne skalası, VKI, ek hastalıklar, ilaç kullanımı, fizik muayene bulguları) ile SFT ve MBW testi sonuçları *Student's t test'i* kullanılarak karşılaştırıldı.

Kontrol grubu tükettikleri sigara miktarına göre 3 gruba ayrılıp tabakalandırılarak (10-20 paket.yıl, 21-30 paket.yıl, ≥ 31 paket.yıl) olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, MMRC dispne skalası, VKI, ek hastalıklar, ilaç kullanımı, fizik muayene bulguları) *Kruskal Wallis Testi* kullanılarak karşılaştırıldı. Kontrol grubunun kendi aralarındaki SFT ve MBW değerleri *One Way ANOVA* testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Olgu grubunda 10-20 paket.yıl sigara kullanan 2 hasta olduğundan 10-20 paket.yıl sigara kullanan grup ve 21-30 paket.yıl sigara kullanan grup birleştirilerek değerlendirildi. Hastalar 2 gruba ayrılıp tabakalandırılarak (30 paket.yıl ve altı, ≥ 31 paket.yıl) olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, MMRC dispne skalası, VKI, ek hastalıklar, ilaç kullanımı, fizik muayene bulguları), SFT ve MBW değerleri *Student's t test'i* kullanılarak karşılaştırıldı.

Tüm olgular (olgu ve kontrol grubu) tükettikleri sigara miktarına göre 3 gruba ayrılıp tabakalandırılarak (10-20 paket.yıl, 21-30 paket.yıl, ≥ 31 paket.yıl) olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, MMRC dispne skalası, VKI, ek hastalıklar, ilaç kullanımı, fizik muayene bulguları) *Kruskal Wallis Testi* kullanılarak karşılaştırıldı. Olguların kendi aralarındaki SFT ve MBW değerleri *One Way ANOVA* testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Olgu ve kontrol grubu 50 yaş altı, 50 yaş üstü ve 21 paket.yıl üzeri sigara kullanım durumuna göre *Student's t test'i* kullanılarak karşılaştırıldı.

Tüm olgular (olgu ve kontrol grubu), olgu ve kontrol grubu kendi içinde yaş ve sigara içme durumuna göre *Pearson Kolerasyon Analizi* yapıp karşılaştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar, ortalama ve standart hata, minimum, medyan ve maksimum değerler kullanıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Genel özellikler:

Çalışma kabul edilebilirlik kriterlerine göre değerlendirildikten sonra 141 kişi; 42 olgu grubu, 99 kontrol grubu olmak üzere araştırmaya dahil edildi. Demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, sigara kullanımı ve MMRC, olgu grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,000$) (Tablo 9).

Kontrol grubunda 35 (% 35,4) hastada eşlik eden ek hastalık vardı. Bu grupta 12 (% 12,1) hasta çeşitli nedenlerle reçete edilmiş olan bronkodilatatör ilaçları kullanıyordu. 55 (%55,6) hasta halen sigara içiyordu, 44 (% 44,4) hasta sigara kullanmayı bırakmıştı. Solunum sistemi muayenesi 82 (% 82,8) kişide normaldi. 8 (% 8,1) hastada ronküs, 1 (% 1) hastada ral, 7 (% 7,1) hastada solunum seslerinde azalma, 1 (% 1) hastada ekspiryumda uzama saptandı.

Kontrol grubu sigara kullanım öyküsüne göre tabakalandırıldığında, 32 (% 32,3) hastada 10-20 paket.yıl, 32 (% 32,3) hastada 21-30 paket.yıl, 35 (% 35,4) hastada 31 paket.yıl üzeri sigara kullanım öyküsü saptandı.

Olgu grubunda 18 (% 42,9) hastada eşlik eden ek hastalık vardı; 18 (% 42,9) hasta bronkodilatatör kullanıyordu. 23 (% 54,8) hasta sigara kullanmaya devam ederken, 19 (% 45,2) hasta sigara kullanmayı bırakmıştı. Solunum sistemi muayenesi 21 (% 50) hastada normaldi; 7 (% 16,7) hastada ronküs, 3 (% 7,1) hastada ral, 8 (% 19) hastada solunum seslerinde azalma, 3 (% 7,1) hastada ekspiryumda uzama saptandı.

Olgu grubu sigara kullanım öyküsüne göre tabakalandırıldığında, 2 (% 4,8) hastada 10-20 paket.yıl, 12 (% 28,6) hastada 21-30 paket.yıl, 28 (% 66,7) hastada 31 paket.yıl üzeri sigara kullanım öyküsü saptandı.

Tablo 9 : Olguların genel özellikleri

Özellikler		Olgu n=42	Kontrol n=99	p değeri
Yaş (yıl) (Ortalama +SD)		60,52±10,21	52,08±9,27	=0.000
Sigara (paket/yıl) (Ortalama +SD)		37,59±12,52	28,54±13,82	=0.000
VKI (Ortalama +SD)		26,27±3,01	26,62±3,23	0,551
MMRC (Ortalama +SD)		0,97±0,68	0,34±0,49	=0.000
Ek hastalık	Var(%)	18 (%42,9)	35 (% 35,4)	
	Yok (%)	24 (%57,1)	64 (%64,6)	
Bronkodilatör kullanımı	Kullanıyor (%)	18 (% 42,9)	12 (%12,1)	
	Kullanmıyor (%)	24 (%57,1)	87 (%87,9)	
Sigara kullanımı	Kullanıyor (%)	23 (% 54,8)	55 (%55,6)	
	Bırakmış (%)	19 (% 45,2)	44 (%44,4)	
Solunum muayenesi	Normal (%)	21 (% 50)	82 (%82,8)	
	Patolojik (%)	21 (% 50)	17 (%17,2)	
Sigara paket/yıl				
10-20 paket/yıl (n/yüzde)		2 (% 4,8)	32 (% 32,3)	
21-30 paket/yıl (n/yüzde)		12 (% 28,6)	32 (% 32,3)	
31 paket yıl üstü (n/yüzde)		28 (% 66,7)	35 (% 35,4)	

Spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri sonuçları:

Olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 olgu grubunda daha düşük saptandı (p= 0.000). FVC, FRC, Scond ve Sacin değerleri olgu grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,000, p=0,000) (Tablo 10).

Tablo 10: Olgu ve kontrol grubunun spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri sonuçları

Parametreler (Ortalama + SD)	Olgu n=42	Kontrol n=99	p değeri
FEV1 (%) (Ortalama +SD)	83,85 ±4,29	92,98 ±11,55	=0.000
FVC (%) (Ortalama +SD)	102,21 ±7,05	95,76 ±11,64	0.001
FEV1/FVC (%) (Ortalama +SD)	65,73 ±2,92	79,73 ±4,60	=0.000
FEF 25-75 (%) (Ortalama +SD)	42,45 ±6,47	76,02 ±20,38	=0.000
VC (%) (Ortalama +SD)	98,54 ±30,43	99,98 ±43,02	0,844
IC (lt) (Ortalama +SD)	2,93 ±1,58	3,18 ±1,83	0,446
RV (%) (Ortalama +SD)	115,04 ±69,16	109,21 ±88,81	0,705
TLC (%) (Ortalama +SD)	101,21 ±32,57	100,10 ±39,40	0,872
RV/TLC (%) (Ortalama +SD)	36,61 ±11,97	33,71 ±15,08	0,270
FRC (%) (Ortalama +SD)	106,59 ±38,32	86,78 ±29,13	0,001
Scond (Ortalama +SD)	0,0328 ±0,0244	0,0087 ±0,0079	=0.000
Sacin (Ortalama +SD)	0,0806 ±0,0195	0,0385 ±0,0278	=0.000

Kontrol grubu kendi içinde 10-20 paket/yıl, 21-30 paket/yıl ve 31 paket.yıl üzeri sigara kullanım durumuna göre gruplara ayrılıp karşılaştırıldığında; FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75, Scond ve Sacin değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0,000, p=0,025, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000) (Tablo 11). FEV1 değeri 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en düşük, 10-20 paket yıl sigara kullanan grupta en yüksek saptandı. Ancak FEV1 değeri için 21-30 paket.yıl ve 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,620). FVC değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en yüksek saptandı (p=0,025). FEV1/FVC değeri 10-20

paket.yıl sigara kullanan grupta en yüksek, 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en düşük saptandı ($p=0.000$). Ancak FEV1/FVC değeri için 10-20 paket.yıl ve 21-30 paket.yıl sigara kullanan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,327$).

FEF 25-75 değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en yüksek, 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en düşük saptandı ($p=0.000$). Sacin değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en düşük, 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en yüksek saptandı ($p=0,000$). Scond değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en düşük, 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en yüksek saptandı ($p=0,000$). Ancak Scond değeri için 10-20 paket.yıl ve 21-30 paket.yıl sigara kullanan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,389$) (Tablo 11). Kontrol grubu kendi içinde yaş ve sigara içme durumuna göre *Pearson Kolerasyon Analizi* yapıp incelendiğinde; yaş ve sigara içme oranı arttıkça FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 değerlerinde azalma, Sacin ve Scond değerlerinde artma saptandı.

Tablo 11: Kontrol grubun sigara kullanım durumuna göre spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Parametreler	Grup	n=99	Ortalama $\pm$ SD	p
FEV1 (%)	10-20 paket.yıl	32	99,62 $\pm$ 12,62	=0,000
	21-30 paket.yıl	32	91,09 $\pm$ 11,45	
	31 paket.yıl üzeri	35	88,65 $\pm$ 7,45	
FVC (%)	10-20 paket.yıl	32	100,15 $\pm$ 11,85	0,025
	21-30 paket.yıl	32	92,59 $\pm$ 13,11	
	31 paket.yıl üzeri	35	94,65 $\pm$ 8,78	
FEV1/FVC (%)	10-20 paket.yıl	32	82,12 $\pm$ 3,42	=0,000
	21-30 paket.yıl	32	80,68 $\pm$ 4,50	
	31 paket.yıl üzeri	35	76,68 $\pm$ 4,02	
FEF 25-75 (%)	10-20 paket.yıl	32	91,87 $\pm$ 17,44	=0,000
	21-30 paket.yıl	32	76,31 $\pm$ 18,02	
	31 paket.yıl üzeri	35	61,25 $\pm$ 12,77	
VC (%)	10-20 paket.yıl	32	97,84 $\pm$ 12,28	0,924
	21-30 paket.yıl	32	102,15 $\pm$ 56,71	
	31 paket.yıl üzeri	35	99,97 $\pm$ 47,50	
İC (lt)	10-20 paket.yıl	32	3,31 $\pm$ 1,60	0,870
	21-30 paket.yıl	32	3,17 $\pm$ 1,96	
	31 paket.yıl üzeri	35	3,07 $\pm$ 1,94	
RV (%)	10-20 paket.yıl	32	105,09 $\pm$ 80,66	0,900
	21-30 paket.yıl	32	107,34 $\pm$ 71,49	
	31 paket.yıl üzeri	35	114,68 $\pm$ 109,97	
TLC (%)	10-20 paket.yıl	32	98,46 $\pm$ 29,66	0,957
	21-30 paket.yıl	32	100,43 $\pm$ 39,60	
	31 paket.yıl üzeri	35	101,28 $\pm$ 47,32	
RV/TLC (%)	10-20 paket.yıl	32	31,21 $\pm$ 12,53	0,525
	21-30 paket.yıl	32	35,09 $\pm$ 15,26	
	31 paket.yıl üzeri	35	34,74 $\pm$ 17,07	
FRC (%)	10-20 paket.yıl	32	86,06 $\pm$ 28,02	0,981
	21-30 paket.yıl	32	86,78 $\pm$ 29,01	
	31 paket.yıl üzeri	35	87,45 $\pm$ 31,02	
Scond	10-20 paket.yıl	32	0,0033 $\pm$ 0,0021	=0,000
	21-30 paket.yıl	32	0,0050 $\pm$ 0,0042	
	31 paket.yıl üzeri	35	0,0171 $\pm$ 0,0069	
Sacin	10-20 paket.yıl	32	0,0139 $\pm$ 0,0049	=0,000
	21-30 paket.yıl	32	0,0249 $\pm$ 0,0086	
	31 paket.yıl üzeri	35	0,0734 $\pm$ 0,0119	

Olgu grubunda 10-20 paket.yıl sigara kullanan 2 hasta olduğundan 10-20 paket.yıl sigara kullanan grup ve 21-30 paket.yıl sigara kullanan grup birleştirilerek değerlendirildi. FVC, FEV1/FVC, Sacin ve Scond değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,002$, $p=0,000$, $p=0,001$) (Tablo 12). FVC değeri 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta daha yüksek saptandı. FEV1/FVC değeri 31 paket.yıl ve üzeri sigara kullanan grupta daha düşük saptandı. Sacin ve Scond değerleri 31 paket.yıl ve üzeri sigara kullanan grupta daha yüksek saptandı (Tablo 12).

Olgu grubu kendi içinde yaş ve sigara içme durumuna göre *Pearson Kolerasyon Analizi* yapıp incelendiğinde; yaş ve sigara içme oranı arttıkça FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 değerlerinde azalma, Sacin ve Scond değerlerinde artma saptandı.

Tablo 12: Olgu grubunun sigara kullanım durumuna göre spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Parametreler	Grup	n=42	Ortalama $\pm$ SD	p
FEV1 (%)	30 paket yıl ve altı	14	82,35 $\pm$ 3,20	0,11
	31 paket yıl üzeri	28	84,60 $\pm$ 4,62	
FVC (%)	30 paket yıl ve altı	14	98,57 $\pm$ 4,94	0,016
	31 paket yıl üzeri	28	104,03 $\pm$ 7,32	
FEV1/FVC (%)	30 paket yıl ve altı	14	67,64 $\pm$ 1,21	0,002
	31 paket yıl üzeri	28	64,78 $\pm$ 3,07	
FEF 25-75 (%)	30 paket yıl ve altı	14	43,78 $\pm$ 6,20	0,35
	31 paket yıl üzeri	28	41,78 $\pm$ 6,60	
VC (%)	30 paket yıl ve altı	14	100,85 $\pm$ 51,02	0,73
	31 paket yıl üzeri	28	97,39 $\pm$ 12,19	
Sacin	30 paket yıl ve altı	14	0,059 $\pm$ 0,011	=0,000
	31 paket yıl üzeri	28	0,091 $\pm$ 0,012	
Scond	30 paket yıl ve altı	14	0,016 $\pm$ 0,009	0,001
	31 paket yıl üzeri	28	0,041 $\pm$ 0,025	
İC (lt)	30 paket yıl ve altı	14	3,34 $\pm$ 2,26	0,23
	31 paket yıl üzeri	28	2,72 $\pm$ 1,10	
RV (%)	30 paket yıl ve altı	14	109,07 $\pm$ 50,40	0,69
	31 paket yıl üzeri	28	118,03 $\pm$ 77,54	
TLC (%)	30 paket yıl ve altı	14	102,14 $\pm$ 40,57	0,89
	31 paket yıl üzeri	28	100,75 $\pm$ 28,60	
RV/TLC (%)	30 paket yıl ve altı	14	33,71 $\pm$ 8,60	0,27
	31 paket yıl üzeri	28	38,07 $\pm$ 13,24	
FRC (%)	30 paket yıl ve altı	14	95,85 $\pm$ 24,78	0,20
	31 paket yıl üzeri	28	111,96 $\pm$ 42,95	

Tüm olgular (olgu ve kontrol grubu) kendi içinde 10-20 paket.yıl, 21-30 paket.yıl ve 31 paket.yıl üzeri sigara kullanım durumuna göre gruplara ayrılıp karşılaştırıldığında; FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75, Scond ve Sacin değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,036$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$) (Tablo 13). FEV1 değeri 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en düşük, 10-20 paket yıl sigara kullanan grupta en yüksek saptandı. Ancak FEV1 değeri için 21-30 paket.yıl ve 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,586$). FVC değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en yüksek saptandı ($p=0,036$). FEV1/FVC değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en yüksek, 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en düşük saptandı ($p=0,000$). FEF 25-75 değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en yüksek, 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en düşük saptandı ($p=0,000$). Sacin değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en düşük, 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en yüksek saptandı ($p=0,000$). Scond değeri 10-20 paket.yıl sigara kullanan grupta en düşük, 31 paket.yıl üzeri sigara kullanan grupta en yüksek saptandı ($p=0,000$). Ancak Scond değeri için 10-20 paket.yıl ve 21-30 paket.yıl sigara kullanan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,443$) (Tablo 13). Tüm olgular kendi içinde yaş ve sigara içme durumuna göre *Pearson Kolerasyon Analizi* yapıp incelendiğinde; yaş ve sigara içme oranı arttıkça FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 değerlerinde azalma, Sacin ve Scond değerlerinde artma saptandı.

Tablo 13: Tüm olguların sigara kullanım durumuna göre spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Parametreler	Grup	n=141	Ortalama $\pm$ SD	p
FEV1 (%)	10-20 paket.yıl	34	98,55 $\pm$ 12,98	=0,000
	21-30 paket.yıl	44	88,75 $\pm$ 10,61	
	31 paket.yıl üzeri	63	86,85 $\pm$ 6,62	
FVC (%)	10-20 paket.yıl	34	100,00 $\pm$ 11,61	0,036
	21-30 paket.yıl	44	94,27 $\pm$ 11,71	
	31 paket.yıl üzeri	63	98,82 $\pm$ 9,36	
FEV1/FVC (%)	10-20 paket.yıl	34	81,32 $\pm$ 4,64	=0,000
	21-30 paket.yıl	44	77,09 $\pm$ 7,09	
	31 paket.yıl üzeri	63	71,39 $\pm$ 6,96	
FEF 25-75 (%)	10-20 paket.yıl	34	88,88 $\pm$ 20,82	=0,000
	21-30 paket.yıl	44	67,56 $\pm$ 21,30	
	31 paket.yıl üzeri	63	52,60 $\pm$ 14,26	
VC (%)	10-20 paket.yıl	34	97,55 $\pm$ 12,32	0,863
	21-30 paket.yıl	44	102,15 $\pm$ 55,64	
	31 paket.yıl üzeri	63	98,82 $\pm$ 36,11	
İC (lt)	10-20 paket.yıl	34	3,22 $\pm$ 1,59	0,519
	21-30 paket.yıl	44	3,28 $\pm$ 2,06	
	31 paket.yıl üzeri	63	2,92 $\pm$ 1,62	
RV (%)	10-20 paket.yıl	34	105,23 $\pm$ 78,49	0,794
	21-30 paket.yıl	44	107,88 $\pm$ 66,45	
	31 paket.yıl üzeri	63	116,17 $\pm$ 96,19	
TLC (%)	10-20 paket.yıl	34	98,85 $\pm$ 28,83	0,961
	21-30 paket.yıl	44	100,77 $\pm$ 40,33	
	31 paket.yıl üzeri	63	101,04 $\pm$ 39,80	
RV/TLC (%)	10-20 paket.yıl	34	31,41 $\pm$ 12,39	0,286
	21-30 paket.yıl	44	34,68 $\pm$ 13,66	
	31 paket.yıl üzeri	63	36,22 $\pm$ 15,46	
FRC (%)	10-20 paket.yıl	34	86,82 $\pm$ 27,73	0,184
	21-30 paket.yıl	44	89,11 $\pm$ 28,10	
	31 paket.yıl üzeri	63	98,34 $\pm$ 38,49	
Scond	10-20 paket.yıl	34	0,0040 $\pm$ 0,0035	=0,000
	21-30 paket.yıl	44	0,0082 $\pm$ 0,0084	
	31 paket.yıl üzeri	63	0,0277 $\pm$ 0,0213	
Sacin	10-20 paket.yıl	34	0,0161 $\pm$ 0,0103	=0,000
	21-30 paket.yıl	44	0,0347 $\pm$ 0,0187	
	31 paket.yıl üzeri	63	0,0813 $\pm$ 0,0151	

Tüm olgular 50 yaş sınır alınarak 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak gruplandırıldığında, FEF 25-75, FEV1/FVC oranı 50 yaş üstünde anlamlı olarak daha düşük bulundu(sırasıyla p=0,009 ve p=0,002). RV/TLC oranı, Sacin ve Scond ise 50 yaş üstünde anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0,000, p=0,001, p=0,000) (Tablo 14). Olgu grubu 50 yaş sınır alınarak 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak gruplandırıldığında, 50 yaş altı 7 hasta mevcuttu ve bu hastaların solunum fonksiyon testi parametrelerinde 50 yaş üstünde Sacin yüksekliği dışında 50 yaş altına göre anlamlı farklılık yoktu (p=0.009). Kontrol grubu ise 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak gruplandırılıp değerlendirildiğinde, Scond ve RV/TLC 50 yaş üstünde anlamlı olarak daha yüksek olarak gözlemlendi (sırasıyla p=0.045, p=0.000).

Tablo 14: Tüm olguların 50 yaş altı ve 50 yaş üstüne göre spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Parametreler	Yaş	n=141	Ortalama $\pm$ SD	p
FEV1 (%)	50 yaş altı	54	91,47 $\pm$ 10,94	0,287
	50 yaş üstü	87	89,46 $\pm$ 10,61	
FVC (%)	50 yaş altı	54	97,56 $\pm$ 11,27	0,945
	50 yaş üstü	87	97,69 $\pm$ 10,80	
FEV1/FVC (%)	50 yaş altı	54	78,05 $\pm$ 6,52	0,002
	50 yaş üstü	87	74,08 $\pm$ 7,85	
FEF 25-75 (%)	50 yaş altı	54	72,20 $\pm$ 21,31	0,009
	50 yaş üstü	87	61,90 $\pm$ 22,88	
VC	50 yaş altı	54	95,47 $\pm$ 15,30	0,345
	50 yaş üstü	87	102,06 $\pm$ 49,21	
Sacin	50 yaş altı	54	0,0401 $\pm$ 0,0266	0,001
	50 yaş üstü	87	0,0577 $\pm$ 0,0332	
Scond	50 yaş altı	54	0,0088 $\pm$ 0,0088	=0,000
	50 yaş üstü	87	0,0198 $\pm$ 0,0208	
IC (lt)	50 yaş altı	54	3,23 $\pm$ 1,59	0,501
	50 yaş üstü	87	3,02 $\pm$ 1,87	
RV (%)	50 yaş altı	54	105,54 $\pm$ 91,77	0,490
	50 yaş üstü	87	115,65 $\pm$ 78,21	
TLC (%)	50 yaş altı	54	97,47 $\pm$ 32,40	0,425
	50 yaş üstü	87	102,72 $\pm$ 40,45	
RV/TLC (%)	50 yaş altı	54	29,24 $\pm$ 14,26	=0,000
	50 yaş üstü	87	38,20 $\pm$ 13,11	
FRC (%)	50 yaş altı	54	89,28 $\pm$ 32,34	0,272
	50 yaş üstü	87	95,62 $\pm$ 33,34	

Olgu ve kontrol grubu 50 yaş altı baz alınarak karşılaştırıldığında FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 olgu grubunda daha düşük, FRC ve *Scond* olgu grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,049, p=0,000, p=0,001, p=0,009, p=0,006) (Tablo 15). Olgu ve kontrol grubu 50 yaş altı baz alınarak karşılaştırıldığında olgu ve kontrol grubunda sigara tüketim düzeyi arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,752).

Tablo 15: 50 yaş altı olgu ve kontrol grubunun spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Parametreler	Grup (50 yaş altı)	n=54	Ortalama $\pm$ SD	p
FEV1 (%)	Kontrol	47	93,34 $\pm$ 11,43	0,049
	Olgu	7	82,80 $\pm$ 4,38	
FVC (%)	Kontrol	47	98,14 $\pm$ 11,70	0,524
	Olgu	7	101,60 $\pm$ 6,65	
FEV1/FVC (%)	Kontrol	47	79,39 $\pm$ 5,19	=0,000
	Olgu	7	66,60 $\pm$ 1,81	
FEF 25-75 (%)	Kontrol	47	75,19 $\pm$ 18,87	0,001
	Olgu	7	45,00 $\pm$ 5,09	
VC	Kontrol	47	96,07 $\pm$ 16,41	0,909
	Olgu	7	95,20 $\pm$ 10,84	
Sacin	Kontrol	47	0,0365 $\pm$ 0,0261	0,071
	Olgu	7	0,0590 $\pm$ 0,0192	
Scond	Kontrol	47	0,0073 $\pm$ 0,0066	0,006
	Olgu	7	0,0164 $\pm$ 0,0060	
IC (lt)	Kontrol	47	3,30 $\pm$ 1,76	0,901
	Olgu	7	3,20 $\pm$ 0,04	
RV (%)	Kontrol	47	102,21 $\pm$ 99,95	0,426
	Olgu	7	139,40 $\pm$ 72,57	
TLC (%)	Kontrol	47	97,14 $\pm$ 34,80	0,548
	Olgu	7	107,00 $\pm$ 29,58	
RV/TLC (%)	Kontrol	47	27,68 $\pm$ 15,20	0,267
	Olgu	7	35,60 $\pm$ 11,17	
FRC (%)	Kontrol	47	84,51 $\pm$ 28,20	0,009
	Olgu	7	125,60 $\pm$ 55,81	

Olgu ve kontrol grubu 50 yaş üstü baz alınarak karşılaştırıldığında, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 olgu grubunda daha düşük, FVC, FRC, *Scond* ve *Sacin* olgu grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,023, p=0,000, p=0,000) (Tablo 16). Olgu ve kontrol grubu 50 yaş üstü baz alınarak

karşılaştırıldığında 50 yaş üstü olgu grubunda sigara tüketim düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$).

Tablo 16: 50 yaş üstü olgu ve kontrol grubunun spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Parametreler	Grup (50 yaş üstü)	n=87	Ortalama $\pm$ SD	p
FEV1 (%)	Kontrol	52	92,74 $\pm$ 11,72	=0,000
	Olgu	35	84,00 $\pm$ 4,32	
FVC (%)	Kontrol	52	94,08 $\pm$ 11,40	=0,000
	Olgu	35	102,29 $\pm$ 7,19	
FEV1/FVC (%)	Kontrol	52	79,98 $\pm$ 4,16	=0,000
	Olgu	35	65,62 $\pm$ 3,04	
FEF 25-75 (%)	Kontrol	52	76,60 $\pm$ 21,53	=0,000
	Olgu	35	42,10 $\pm$ 6,61	
VC	Kontrol	52	102,75 $\pm$ 54,54	0,706
	Olgu	35	99,00 $\pm$ 32,24	
Sacin	Kontrol	52	0,0399 $\pm$ 0,0291	=0,000
	Olgu	35	0,0835 $\pm$ 0,0179	
Scond	Kontrol	52	0,0097 $\pm$ 0,0086	=0,000
	Olgu	35	0,0350 $\pm$ 0,0252	
IC (lt)	Kontrol	52	3,09 $\pm$ 1,88	0,606
	Olgu	35	2,89 $\pm$ 1,68	
RV (%)	Kontrol	52	114,15 $\pm$ 80,56	0,882
	Olgu	35	111,75 $\pm$ 69,05	
TLC (%)	Kontrol	52	102,18 $\pm$ 42,53	0,832
	Olgu	35	100,43 $\pm$ 33,25	
RV/TLC (%)	Kontrol	52	37,98 $\pm$ 13,58	0,657
	Olgu	35	36,75 $\pm$ 12,21	
FRC (%)	Kontrol	52	88,39 $\pm$ 29,91	0,023
	Olgu	35	104,02 $\pm$ 35,63	

Olgu ve kontrol grubu 21 paket.yıl üzeri sigara kullanımı baz alınarak karşılaştırıldığında, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 olgu grubunda daha düşük, FVC, FRC, *Scond* ve *Sacin* olgu grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,004$, $p=0,000$, $p=0,000$) (Tablo 17).

Tablo 17: 21 paket.yıl üstü olgu ve kontrol grubunun spirometrik ölçüm ve MBW parametreleri

Parametreler	Grup (21 paket.yıl üstü)	n=107	Ortalama $\pm$ SD	p
FEV1 (%)	Kontrol	67	89,82 $\pm$ 9,58	=0,000
	Olgu	40	83,85 $\pm$ 4,29	
FVC (%)	Kontrol	67	93,67 $\pm$ 11,02	=0,000
	Olgu	40	102,21 $\pm$ 7,05	
FEV1/FVC (%)	Kontrol	67	78,59 $\pm$ 4,68	=0,000
	Olgu	40	65,73 $\pm$ 2,92	
FEF 25-75 (%)	Kontrol	67	68,44 $\pm$ 17,14	=0,000
	Olgu	40	42,45 $\pm$ 6,47	
VC	Kontrol	67	101,01 $\pm$ 51,71	0,780
	Olgu	40	98,54 $\pm$ 30,43	
Sacin	Kontrol	67	0,0503 $\pm$ 0,0265	=0,000
	Olgu	40	0,0806 $\pm$ 0,0195	
Scond	Kontrol	67	0,0113 $\pm$ 0,0084	=0,000
	Olgu	40	0,0328 $\pm$ 0,0244	
IC (lt)	Kontrol	67	3,12 $\pm$ 1,94	0,603
	Olgu	40	2,93 $\pm$ 1,58	
RV (%)	Kontrol	67	111,17 $\pm$ 92,97	0,817
	Olgu	40	115,04 $\pm$ 69,16	
TLC (%)	Kontrol	67	100,88 $\pm$ 43,48	0,966
	Olgu	40	101,21 $\pm$ 32,57	
RV/TLC (%)	Kontrol	67	34,91 $\pm$ 16,11	0,555
	Olgu	40	36,61 $\pm$ 11,97	
FRC (%)	Kontrol	67	87,13 $\pm$ 29,85	0,004
	Olgu	40	106,59 $\pm$ 38,32	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda saptadığımız en önemli bulgu, sigara tüketim süresinin artmasıyla solunum fonksiyon testleri değerlerinde (FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75) azalma ve *Scond* ve *Sacin* değerlerinde artma olmasıydı. FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 değerleri arasındaki görülen anlamlı farklılık, akciğerde hava hapsine yol açan anlamlı hava akım kısıtlılığının kanıtı gibi görünmektedir. *Scond* ve *Sacin*, sırası ile iletici ve asiner hava yollarının, MBW testinde saptanan alveoler eğimlerdeki ventilasyon inhomojenitesine katkılarını yansıtır. Çalışmamızda sigara kullanımının artmasıyla *Scond* ve *Sacin* değerlerinde artış saptamamız, iletici ve asiner düzeydeki ventilatuvar heterojenitenin sigara kullanımının artmasıyla anlamlı düzeyde bozulmuş olduğunu göstermektedir.

Verbanck ve arkadaşlarının havayolları ventilasyonunun inhomojenitesini gösterme amaçlı yaptıkları bir çalışmada, MBW tekniği ile normal spirometrik değerlere sahip olan, en az on paket/yıl sigara içmiş olan 87 hastada sigaranın bırakılmasının ardından iletici ve aciner hava yollarındaki ventilasyon heterojenitesi incelemişler. Bu çalışmayla sigaranın bırakılması sonrasında iletici hava yollarına ait hasarın düzeldiği ancak aciner hava yollarının ise geçici bir düzelmeyi takiben tekrar bazal değerlerine gerilediği saptanmıştır [74].

Yaşın etkisini kontrol ederek yaptığımız analizlerde de sigara kullanımının artmasıyla saptadığımız yüksek *Scond* ve *Sacin* değerleri yaştan bağımsız olarak sigara kullanımı arttıkça ventilatuvar inhomojenitenin arttığını göstermektedir. 50 yaş sınır alındığında hava akımı obstrüksiyon parametrelerinden FEV1, FEV1/FVC gibi büyük hava yolu belirteçlerinin yanı sıra FEF 25-75 ve *Scond* gibi küçük hava yolu parametreleri hem 50 yaş altında hem de 50 yaş üstünde 2 grupta farklı bulunmuştur. 50 yaş üstünde ek olarak *Sacin* farklı olarak saptanmıştır. Tüm grupta yapılan analizde de 50 yaş üstünde bu parameterlerin farklı olması bunların yaştan daha çok etkilenmesi ile açıklanabilir. Ayrıca *Scond*'un *Sacin*'den daha hassas olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda sigara tüketim düzeyi yaşlı KOAH'lı hasta grubunda KOAH olmayan gruba göre daha yüksek olmasına rağmen, sigara tüketim düzeyi 21 paket.yıl üstü ve 21 paket.yıl altı dikkate alınarak değerlendirildiğinde, sigara tüketim düzeyi aynı olmasına rağmen hava yolu obstrüksiyon parametrelerinin KOAH'lı grupta bozulduğu gözlenmiştir.

1975 yılında *Paiva ve arkadaşları*, MBW testi ile ardışık ekspiryumlarda saptanan nitrojen konsantrasyonundaki değişikliği değerlendirmiş, iletilici ve periferik havayolu ventilasyonunun özellikleri hakkında bilgi edinilebileceği ileri sürülmüştür [66].

Verbanck ve arkadaşlarının sigara içenlerde küçük hava yollarındaki değişimin non invaziv yöntemlerle gösterilmesi ile ilgili yaptığı çalışmada; sigara içen 169, sigara içmeyen 63 olgu ele almışlar, 10 paket.yıl üzeri sigara içmiş olan bireylerde *Scond* ve *Sacin* değerlerinde anlamlı değişiklik saptamışlar, *Scond* ve *Sacin* değerleriyle paket.yıl arasında anlamlı artış saptamışlardır [75].

Verbanck ve arkadaşlarının havayolları ventilasyonunun inhomojenitesini gösterme amaçlı yaptıkları bir çalışmada, 45 yaş üstünde, atopik olmayan, reversibilitesi negatif, sigara paket yılı ≥ 10 olan, 20 stabil KOAH'lı hasta grubu değerlendirilmiştir. KOAH'lılarda, iletilici ve asiner havayollarındaki ventilasyon inhomojenitesini gösteren, yüksek *Scond* ve *Sacin* değerleri saptanmıştır. Bu değerlerin, KOAH'lı hastalarda, FEV₁/FVC değeri ile korele oldukları gözlenmiştir [68].

Pulmoner hiperinflasyon, FRC'nin beklenenin %120'sinin üzerinde artışı olarak tanımlanmıştır. Erken evrede RV ve FRC artar. İleri vakalarda bunu TLC'deki artma izler [76,77]. Çalışmamızda pulmoner hiperinflasyon göstergesi olarak FRC değerini hafif KOAH'lı olgularda normal (KOAH olmayan) olgulara göre anlamlı olarak yüksek saptadık. İstatistiksel olarak anlamlı saptamasak da fazla sigara tüketen olgu gruplarında FRC değerinin daha yüksek olduğunu gördük. Bu saptadığımız bulgu da KOAH'ta akciğer elastik geri çekilim gücünde azalma, hava yolu rezistansında artma, hava hapsi ve ekspiratuar akım kısıtlanması gibi faktörlerin etkisiyle pulmoner hiperinflasyon meydana geldiğini göstermektedir.

Sonuçlarımız, yaştan bağımsız olarak tütün kullanım miktarı arttıkça solunum fonksiyon testleri değerlerinde azalma, ventilatuar inhomojenitede artma, pulmoner hiperinflasyonda artma ve ekspiratuar hava akım kısıtlılığının geliştiğini göstermiştir.

6.KAYNAKLAR

- [1]. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:S28-S38.
- [2]. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of smallairway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
- [3]. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-24.
- [4]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009 (www.goldcopd.org)
- [5].Weatherall M, Shirtcliffe P, Travers J, Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes *Eur Respir J* 2010; 36: 472–474.
- [6]. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.
- [7]. Hogg JC. Bronchiolitis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3; 489–493.
- [8]. Dutrieue B, Vanholsbeeck F, Verbanck S, et al. A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1859–1867.
- [9]. Verbanck S, Paiva M. Model simulations of gas mixing and ventilation distribution in the human lung. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2269–2279.
- [10]. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
- [11]. Gross NJ. Outcome measures for COPD treatments: a critical evaluation. *COPD* 2004; 1(1): 41-57.
- [12]. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.

- [13]. Murray CJ and AD Lopez. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274(5288): 740-3.
- [14]. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
- [15]. Menezes AMB, Parez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
- [16]. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 227-83.
- [17]. Kocabas A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: epidemiyoloji ve doğal gelişim. In: Umut S, Erdinç E (edit): *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Derneği Toraks Kitapları Serisi No: 2, Ankara 2000, pp: 8-25.
- [18]. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006.
- [19]. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstract Issue):A543.
- [20]. Murray CJ, AD Lopez. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064):1498-504.
- [21]. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008 Oct; 32(4): 844-53.
- [22]. World Health Organization (WHO); http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
- [23]. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48:1185-91.
- [24]. World Health Organization. *World Health Report 2004; Changing History*. Geneva, World Health Organization, 2004.

- [25].Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 17-21.
- [26]. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
- [27]. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al . Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
- [28]. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
- [29]. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 195-205.
- [30]. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
- [31]. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-61.
- [32].Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2152-8.
- [33].Global Adult Tobacco Survey Türkiye Sonuçları, 2009.
- [34].Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-40.
- [35]. De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1851-4.
- [36]. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
- [37]. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-43

- [38]. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006..
- [39].Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
- [40]. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the “Dutch hypothesis”. *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
- [41]. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
- [42]. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-7.
- [43].Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
- [44].Barnes PJ. The Cytokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 41: 631-8.
- [45]. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-80.
- [46]. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-88.
- [47]. Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2): S17-20.
- [48]. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2009; 136(5): 30.
- [49]. Vermeire P. Definition of COPD. Van Herwaarden CLA, Repine JE, Vermeire P, van Weel C. COPD: diagnosis and treatment. Amsterdam. 1996. 1-10.
- [42]. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992-6.

- [50]. Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117(suppl): 219S-23S.
- [51]. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33 (7 Suppl): S647-55.
- [52]. Bancalari E and Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volumes. *Eur Respir J* 1998; 12(1): 248-58.
- [53]. Marchand E, Decramer M. Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4): 679-92.
- [54]. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277-85.
- [55]. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
- [56]. Celli BR. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998; 4(3): 359-70.
- [57]. Rossi A, Ganassini A, Polese G, Grassi V. Pulmonary hyperinflation and ventilator-dependent patients. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1663-74.
- [58]. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(2): 180-4.
- [59]. Rodriguez Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3(4): 469-82.
- [60]. Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J* 1996; 9: 2640-9.
- [61]. Vogiatzis I, Nanas S, Kastanakis E, et al. Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur Respir J* 2004; 24: 385-90.
- [62]. Polkey MI. Muscle metabolism and exercise tolerance in COPD. *Chest* 2002; 121: 131-135.

- [63]. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th edition, respiratory pharmacology section C:235.
- [64]. Verbanck, S., Schuermans, D., Van Muylem, A., Paiva, M., Ventilation distribution during histamine provocation. 1997 Dec; 83(6):1907-6.
- [65]. American Thoracic Society / European Respiratory Society Standardisation of the measurement of lung volumes, task force 2005.
- [66]. Paiva M. Two pulmonary functional indexes suggested by a simple mathematical model. *Respiration* 32: 389–403, 1975.
- [67]. Verbanck S, Schuermans : Inflammation and airway function in the lung periphery of patients with stable asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2010:611.
- [68]. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem, et al. Conductive and Acinar Lung-zone Contributions to Ventilation Inhomogeneity in COPD, *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1573–1577.
- [69]. Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
- [70]. Hasan SU. ATS statement--cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1579-80.
- [71]. Behr, J. and Nowak, D. Tobacco smoke and respiratory disease. [21], 161-179. 2002. ERS Journals Ltd.European Respiratory Monograph.
- [72]. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic (MPOWER), 2008, WHO, Genova (Türkçe çeviri; MPOWER; DSÖ Küresel Tütün Salgını Raporu, Çev. Bilir N, Özcebe H, Aslan D, Ergüder T).
- [73].Smoking Statistics: Illness and Death. Fact Sheet No: 2. http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact02.html#_edn7. 2003.
- [74]. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Meysman M, Vincken W. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 15;174(8):853-7. Epub 2006 Jun 23.
- [75]. Verbanck S, Schuermans D, Meysman M, Paiva M, Vincken W. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 15;170(4):414-9. Epub 2004 May 6.

- [76]. Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstruction. *Eur Respir J* 1997 ; 10: 468-75.
- [77]. Rossi A, Ganassini A, Polese G, Grassi V. Pulmonary hyperinflation and ventilator-dependent patients. *Eur Respir J* 1997 ; 10: 1663-1674.

EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu

Araştırmamızın adı:

“ Sigara Kullanımının Hafif KOAH lıarda ve Risk Faktörü Taşıyan Hastalarda Hiperinflasyon Üzerine Etkisi ”

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde mevcut bulgularla KOAH olarak bilinen hava yollarının müzmin iltihaplı hastalığına sahip olmanız ve/veya bu hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşımanızdır. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Müzmin bronşit ismi ile tanınan KOAH hastalığında sigara içiminin en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. Sigara içen kişilerde solunum testi KOAH tanısının konulmasında en öncelikli tetkiktir. Ancak henüz KOAH olmamış risk grubundaki sigara içicilerde ya da hafif KOAH grubunda olan bireylerde erken dönemlerde standart solunum testleri normal bulunabilir. Bu durumda çalışmamızda uygulayacağımız çok nefes ölçüm testi bize yol gösterici olabilir. Böylece mevcut hastalığa erken tanısal yaklaşım yanında hastalığınız hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak mümkün olabilir. Erken tanı ve tanı almış hastalık hakkında çok nefes ölçüm testinin yeri olduğunun gösterilmesi hastalığın seyri açısından bizi yönlendirerek yeni tedavi stratejilerinin gündeme gelmesine yardımcı olabilir. Bu çalışma ile bundan sonraki süreçlerde hastalığın erken tanı ve tedavisi hakkında aydınlatılamamış noktalar ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili konular açıklığa kavuşturulmaya çalışılacaktır.

Araştırma sırasında yapılacaklar:

Öncelikle sizinle yüz yüze görüşerek hastalığınıza ve/veya şikâyetlerinize yönelik önceden hazırlanan sorular yöneltilecektir. Bu sorular ile hastalığınız hakkında geniş bir bilgi edinilecek ve planlanan testlerin yapılmasına engel olabilecek bir durum olup olmadığı saptanacaktır. Hastalığınızın tanısını gözden geçirmek ve/veya ağırlığını belirlemek amacıyla rutin olarak uygulanmakta olan solunum testleri yapılacak, akciğer kapasiteleriniz ölçülecektir. Ardından nefes darlığınızın derecesi daha önceden oluşturulmuş nefes darlığı değerlendirme formu ile saptanacaktır. Sonrasında çoklu nefes ölçüm testi adı verilen daha ayrıntılı bir test ile solunum fonksiyonlarınız derinlemesine değerlendirilecektir. Bu işlem sırasında belirli bir protokole göre nefes alıp vermeniz istenecektir. Yapılan testlere uyum sağlanamaması durumunda testlere devam edilmeyecektir.

Yapılacak testin getirebileceği olası riskler:

Solunum fonksiyon testinin yol açabileceği durumlar çok nadir olmakla beraber akciğerlerde hava toplanması, kafa içi basınç artışı, baş dönmesi ve bayılma, öksürük, enfeksiyon, hava yolu daralmasıdır. Ancak ortamda deneyimli bir hekim, her türlü acil müdahale ekipmanı bulundurulacak ve bu durumda size gereken tedavi verilecektir.

Yapılacak değerlendirmenin getireceği olası yararlar:

Böyle bir klinik değerlendirme sonunda, belki de bu hastalığın “ERKEN” tanısında yeni adımlar atılmış olacaktır. Hastalığın, bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamış olan süreçlerine ilişkin değerli bilgiler edinilecektir. Sonuçta hem bilime, hem de bundan sonraki hastalara yararlı bir katkı sağlamış olacaksınız. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Prof.Dr.Arif Hikmet Çımrın, Dr.Mehmet Erdem Çakmak tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mehmet Erdem Çakmak’ ı 05054869750 numarasından, arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. “Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.”Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK-2

OLGU KAYIT FORMU

Ad Soyad

Yaş

Protokol No

Tarih

TC Kimlik No

Telefon

Meslek(yaptığı işler ve süreleri)

YAKINMA

Öksürük

Hemoptizi

Balgam

Göğüs ağrısı

Nefes darlığı

ÖZGEÇMİŞ

Ek hastalık:

İlaç:

Sigara: paket/yıl

.....yıldır içmiyor

Halen içiyor

FM

Solunum Sistemi Raller

Ronkusler

Eksp. Uzama

SS azalma

MMRC

REVERSİBİLİTE TESTİ

(HAFİF KOAHLI OLGULARDA TANININ KESİNLEŞTİRİLMESİ İÇİN)

FONKSİYONEL PARAMETRELER(ABSOLÜT DEĞER VE BEKLENEN YÜZDE DEĞERLER)

MBW

Scond

Sacin

İC(L)

RV

TLC

VC

FRC

RV/TLC

SPIROMETRİ

FEV1

FVC

FEV1/FVC

FEF %25-75

