

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

**İMPULS OSİLOMETRİ,
ERKEN AKCİĞER FONKSİYON KAYBINI
GÖSTEREBİLİR Mİ?**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BURCU ÖZTÜRK ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURDAN KÖKTÜRK**

**ANKARA
ARALIK 2021**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde
yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak
kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: 16.12.2021

BAŞKAN
Prof. Dr. Nurdan KÖKTÜRK
Gazi Üniversitesi

ÜYE
Prof. Dr. İpek Kıvılcım OĞUZÜLGEN
Gazi Üniversitesi

ÜYE
Prof. Dr. Elif ŞEN
Ankara Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren bilgi, tecrübe ve desteğiyle ile her zaman yanımda olan, bana her zaman yol gösteren, bugünlere gelmemde çok emeği olan, yaptığım işlerde beni cesaretlendirerek motivasyonumu sağlayan, hocadan çok bir anne, bir kardeş, bir arkadaş olan çok değerli tez hocam, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nurdan KÖKTÜRK'e

Ana Bilim Dalı başkanlığı yaptığı dönemde uzmanlık eğitimine başlama fırsatı yakaladığım, ilk günden itibaren bana hep destek ve yardımcı olan, bir baba şefkatiyle daha ileriye gitmem için bana yol gösteren, bu yolda ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK'e;

Ana Bilim Dalı başkanlığı yaptığı süreçte uzmanlık eğitimimin büyük bir kısmını geçirdiğim, bu süreç boyunca bana her konuda yardımcı olan, pandemi döneminde geçirdiğim bu zor asistanlık günlerimde beni destekleyen, daha iyiyi ve güzeli görmemi sağlayan değerli hocam Prof. Dr. İpek Kıvılcım OĞUZÜLGEN'e;

Uzmanlık eğitimim süresince eğitime katkı sağlayan, hiçbir zaman yardımlarını ve bu yolda tecrübelerini esirgemeyen, asistanları olmaktan büyük gurur duyduğum saygıdeğer tüm hocalarıma;

Bu yolculukta beraber emek verdiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Doğduğum günden beri elimi bırakmayan, ilk ve en iyi arkadaşım, tüm çalışmalarım ve tezimde en büyük yardımcım, destekçim, sırtımı yasladığım, Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik A.B.D. araştırma görevlisi canım ablam Ebru ÖZTÜRK'e;

Beni bugünlere getiren, sonsuz sevgiyle büyüten, çocukları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum canım annem ve babama; kimi zaman abla, kimi zaman kardeş, kimi zaman anne olarak desteğiyle her zaman yanımda olan ablam Hatice ÖZTÜRK FERAH'a,

Son olarak da uzmanlık eğitimimin bana en güzel hediyesi, bu zorlu yolculukta tanıdığım ve varlığına her an şükrettiğim, can yoldaşım, çok değerli canım eşim Dr. Çağlar ŞAHİN'e

Destekleri ve bana kattıkları her şey için sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	ix

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanımı	4
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Etyoloji.....	6
2.3.1. Genetik Faktörler	7
2.3.2. Sigara	8
2.3.3. Mesleksel Maruziyet	9
2.3.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği.....	10
2.3.5. Bronş Hiperreaktivitesi ve Astım	11
2.3.6. Diğer Risk Faktörleri	11
2.4. Patogenez	12
2.4.1. İnflamasyon	14
2.4.2. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği	18
2.4.3. Oksidatif Stres	18
2.5. Fizyopatoloji	19
2.6. Klinik Özellikler	21
2.7. Tanı ve Değerlendirme	24
2.7.1. Spirometri.....	24
2.7.2. Diğer Tetkikler	25
2.8. KOAH Tanılı Hastanın Değerlendirilmesi	26
2.8.1. Hava Akımı Kısıtlılığının Değerlendirilmesi	26

2.8.2. Semptomların Değerlendirilmesi	26
2.8.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi	28
2.8.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi	28
2.8.5. KOAH Birleşik Değerlendirmesi	29
2.9. Tedavi.....	32
2.9.1. Eğitim	32
2.9.2. Risk Faktörlerinin Azaltılması	34
2.9.3. Stabil KOAH Tedavisi	35
2.9.3.1. Farmakolojik Tedaviler.....	36
2.9.3.2. Nonfarmakolojik Tedaviler.....	49
2.9.4. Alevlenmelerin Tedavisi	55
2.10. KOAH ve Komorbiditeler	63
2.10.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	64
2.10.2. Metabolik Sendrom ve Diyabetes Mellitus	67
2.10.3. Osteoporoz	68
2.10.4. Anksiyete ve Depresyon	68
2.10.5. Uyku Bozuklukları	69
2.10.6. Akciğer Kanseri	69
2.11. Pre KOAH	70
2.12. Solunum Fonksiyon Testleri	72
2.12.1. Spirometri	74
2.12.2. İmpuls Osilometri	78
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	85
3.1. Çalışmanın Şekli ve Etik Kurul	85
3.2. Çalışma Popülasyonu.....	85
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	85
3.2.2. Dışarıda Bırakma Kriterleri	86
3.3. Çalışma Dizaynı.....	86
3.4. Solunum Fonksiyon Testleri	87
3.4.1. Zorlu Vital Kapasite Manevrası	87
3.4.2. DLCO ve Akciğer Volümleri	88

3.4.3. İOS.....	89
3.5. Test Edilen Sonuç Parametreleri	90
3.5.1. İmpuls osilometri değerleri KOAH tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda farklı mıdır?	91
3.5.2. İmpuls osilometri erken dönem hava yolu obstrüksiyonunu tespit edebilir mi?	92
3.6. İstatiksel Analiz	93
4. BULGULAR.....	95
5. TARTIŞMA	113
6. SONUÇ	124
7. KAYNAKLAR.....	125
8. ÖZET	138
9. SUMMARY	140
10. ÖZGEÇMİŞ	142

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1. KOAH'ta Risk Faktörleri

Tablo-2. AAT Eksikliğinin Araştırılması Gereken Durumlar

Tablo-3. KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlılığı Şiddetinin Sınıflandırılması

Tablo-4. Modifiye Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası

Tablo-5. KOAH Değerlendirme Anketi (CAT)

Tablo-6. KOAH Ayırıcı Tanısında Düşünülmeli Gereken Diğer Hastalıklar

Tablo-7. KOAH Tedavisinin Amaçları

Tablo-8. Bronkoskopik Volüm Azaltıcı Tedavilerin Genel Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Tablo-9. KOAH Alevlenmede Hastaneye Yatış Endikasyonları

Tablo-10. Hastaneye Yatırılan Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularına Göre KOAH Atak Sınıflaması

Tablo-11. KOAH Alevlenmede NIMV Endikasyonları

Tablo-12. KOAH Alevlenmede IMV Endikasyonları

Tablo-13. KOAH Alevlenmelerini Azaltan Tedaviler

Tablo-14. Solunum fonksiyon testi endikasyonları

Tablo-15. Solunum fonksiyon testi kontrendikasyonları

Tablo-16. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Demografik Özellikleri

Tablo-17. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Hastalıkları

Tablo-18. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Spirometri Değerleri

Tablo-19. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Karbonmonoksit Difüzyon (DLCO) Ölçüm Sonuçları

Tablo-20. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm Sonuçları

Tablo-21. $R5 > 0,5$ Kpa/L/S Olan Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm Sonuçları

Tablo-22. $AX > 1,0$ Kpa/L Olan Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm Sonuçları

Tablo-23. $R5-20 > 0,1$ Kpa/L/S Olan Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm Sonuçları

Tablo-24. $R5 > 0,5$ Kpa/L/S, $R5-20 > 0,1$ Kpa/L/S ve $AX > 1,0$ Kpa/L Olan Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm Sonuçları

Tablo-25. R5-R20 Değerinin R5'e Oranının Grup Karşılaştırmalı Yüzde Değerleri

Tablo-26. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Toraks BT Sonuçları

Tablo-27. Pre KOAH Olarak Sınıflandırılan Hastaların Spirometrik ve Radyolojik Bulguları

Tablo-28. KOAH Hastalarının GOLD Klinik ve Spirometrik Evre ile İnhaler Tedavi Özellikleri

Tablo-29. GOLD Spirometrik Evrelerine Göre Karşılaştırılmalı İOS Sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. GOLD 2021’e göre KOAH’ta değerlendirme şeması.

Şekil-2. KOAH yönetimi süreci

Şekil-3. GOLD 2021’ye göre farmakolojik tedavi önerileri

Şekil-4. Takipteki Farmokolojik Tedavi

Şekil-5. Spirometride akım-volüm ve volüm-zaman eğrisi

Şekil-6. Şematize edilmiş R5 ve R20

Şekil-7. İOS indekslerinin şematik çizimi

Şekil-8. Normal, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı olan hastalarda IOS ve spirometrinin temsili grafikleri.

Şekil-9. % FEF 25-75 ile R5-R20 arasındaki Spearman korelasyon analizi

Şekil-10. RV/TLC oranı ile R5-R20 arasındaki Spearman korelasyon analizi

KISALTMALAR DİZİNİ

AAT: Alfa-1-Antitripsin (Alfa-1-Antitripsin)

AKG: Arter kan gazı

AP-1: Aktivatör protein-1

ATS: American Thoracic Society

AVAC: Akciğer volüm azaltıcı cerrahi

BKİ: Beden kitle indeksi

BODE: Body mass index, obstruction, dyspnea, exercises capacity

BT: Bilgisayarlı tomografi

BVAT: Bronkoskopik volüm azaltıcı tedaviler

BVAS: Bronkoskopik volüm azaltıcı sarmal

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

CAT: COPD Assessment Test (KOAİ değerlendirme testi)

CCQ: COPD Control Questionnaire (KOAİ kontrol anketi)

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Endobronşiyal valv

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

EKG: Elektrokardiyografi

ERS: European Respiratory Society

ERV: Ekspiratuvar Rezidüel Volüm

ETHOS: Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease

FEF25-75: Zorlu ekspiratuvar akım

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

FOT: Zorlu osilasyon tekniği

FVC: Zorlu vital kapasite

GRO- α : Growth Related Onkogen Alfa

GST: Glutasyon S-Transferaz

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HDAC: Histon Deasetaz

HFNC: High flow nasal cannula- Yüksek akım oksijen tedavisi

HIV: Human Immunodeficiency Virus (insan immünyetmezlik virüsü)

IL: İnterlökin

IFN- γ : İnterferon gamma

IMPACT: Informing the Pathway of COPD Treatment

IRV: İnspiratuar Rezidüel Volüm

İC: İnspirasyon kapasitesi

İV: İnspiratuar volüm

İKS: İn hale Kortikosteroid

İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

İOS: İmpuls osilometri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA: Long Acting Beta-2 Agonist (uzun etkili beta2-agonist)

LABD: Long Acting Bronchodilator (uzun etkili bronkodilatör)

LAMA: Long Acting Muscarinic Agonist (uzun etkili muskarinik antagonist)

LTB4: Lökotrien B4

LVR: Akciğer volüm küçültme

MAT: Multifokal atrial taşikardi

MEF25-75: Zorlu ekspirasyon orta akım hızı

MMP: Matriks Metalloproteinaz

mMRC: Modified Medical Research Council

NAC: N-asetilsistein

NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

NF- $\kappa\beta$: Nüklear faktör- $\kappa\beta$

OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (obstrüktif uyku apne sendromu)

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PCV: Pnömonokokal konjuge aşısı

PDE4: Fosfodiesteraz-4

PEEP: Pressure of End Expiratory Positive

PEF: Pik ekspiratuvar akım

PPSV: Pnömonokokal polisakkarit aşısı

PR: Pulmoner Rehabilitasyon

SABA: Short Acting Beta2-Agonist (kısa etkili beta2-agonist)

SAMA: Short Acting Muscarinic Antagonist

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SOD: Süperoksit Dismutaz

SpO₂: Oksijen Satürasyonu

TBA: Termal Buhar Ablasyonu

TGF- β : Transforming Growth Faktör

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktörü-alfa

TORCH: Towards a Revolution in COPD Health

TTD: Türk Toraks Derneği

USOT: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

VC: Vital kapasite

V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon

YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

1. GİRİŞ

Güncel KOAH kılavuzları, semptomlar ve alevlenme öyküsü ile birlikte hava akımı sınırlamasını değerlendirmek için spirometri kullanmayı savunmaktadır (1). Spirometri, en yaygın kullanılan solunum fonksiyon testi (SFT)'dir. Soluk alıp verme sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin zamanın türevi olarak ölçülmesi esasına dayanan fizyolojik bir testtir. Spirometri uygulaması sırasında kullanılan standart manevra, zorlu ekspirasyon manevrası olarak da adlandırılır; hızlı ve derin inspirasyonun ardından, total akciğer volümü düzeyinde maksimal ekspirasyon yapılması şeklindedir (2). Özellikle nefes darlığı olan veya öksürüğe duyarlı hastalarda bahsedilen zorlu ekspirasyon manevrası güç olabilir. Sigara içmenin de solunum fonksiyonlarına müdahale ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte spirometri, solunum fonksiyonundaki erken değişiklikleri tespit etmek için yetersiz olabilir. Bu nedenle hastaların akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için daha hasta dostu alternatif bir yönteme bir ihtiyaç vardır.

İmpuls osilometrisi (İOS), 1990'ların başlarında tanıtılan tekniktir (3). Zorlu ossilasyon tekniğinin (FOT) bir modifikasyonudur. Geleneksel solunum fonksiyon testine tamamlayıcı bir yaklaşım olarak ortaya konmuştur (4). Özel solunum manevraları olmadan hasta tarafından minimum düzeyde iş birliği gerektiren zahmetsiz ve hasta dostu bir tekniktir. Bu nedenle İOS, pediatristler tarafından spirometriyi düzgün bir şekilde gerçekleştiremeyen küçük çocuklarda solunum fonksiyon testi için ideal kabul edilmiştir ve fizibilitesi ve klinik yararlılığı gösterilmiştir (5). İOS, hoparlör gibi bir kaynaktan bronş ağacı boyunca iki yönlü, harmonik ses dalgaları dizisini yayar. Salınımlar, ilgili tüm diğer frekansların

türetildiği 5 Hz'lik sabit bir kare dalga frekansında, tipik olarak her biri 30 ila 40 ms arasında süren 5 Hz (5 ila 35 Hz arasında) ve katları şeklinde uygulanır (6). İnspiratuvar ve ekspiratuvar akışı ve basıncı ölçer. Yaklaşık 30-40' lik bir süre boyunca normal solunumu kullanılarak yapılır ve çabadan bağımsız olduğu için spirometriden daha fizyolojiktir. Geleneksel olarak ayrı inspiratuvar ve ekspiratuvar kısımlar yerine tüm nefes değerleri kullanılır. İOS, bronşiyal sonar olarak kabul edilebilir. Daha yüksek frekans dalgaları, tipik olarak daha büyük hava yollarını yansıtan daha kısa mesafeler kat eder. Böylece 20 Hz'deki (R20) direnç proksimal direnci temsil eder. Düşük frekans dalgaları, çapı 2 mm'den küçük olan daha küçük hava yollarına ulaşır. Bu nedenle 5 Hz'deki (R5) direnç, toplam akciğer direncini temsil eder. KOAH ve astım hastalarında toplam direnç (R5) proksimal dirence (R20) göre nispeten daha yüksek bir dereceye yükseltir. Bu nedenle de KOAH ve astım hastalarında R5-R20 artışı, direncin frekansa bağlı değişimi veya heterojenliği olarak bilinir. İOS bu nedenle spirometriden daha ayrıntılı bilgi sağlar ve akciğer fonksiyonlarını kapsamlı olarak değerlendirmek için spirometriyi tamamlayıcı olarak düşünülmelidir. Astım tanısı ile izlenen hastalarda, R5-R20'nin, FEF25-75 ile kombine kullanımı, tek başına kullanıma göre daha iyi bir değerlendirme sağlar (7). KOAH için tanımlanmış referans değerleri olmamasına rağmen, $R5 > 0.5 \text{ kPa} / \text{L} / \text{s}$ ($> 5.1 \text{ cmH}_2\text{O} / \text{L} / \text{s}$), $R5-20 > 0.10 \text{ kPa} / \text{L} / \text{s}$ ($1.02 \text{ cmH}_2\text{O} / \text{L} / \text{s}$), AX (reaktans alanı) $> 1.0 \text{ kPa} / \text{L}$ ($> 10.2 \text{ cmH}_2\text{O} / \text{L}$) anormal kabul edilmektedir (8).

Spirometri ile normal akciğer fonksiyon testi olan yetişkinlerde sigara ile ilgili erken değişiklikleri tespit edebilmek ve KOAH için uygun İOS referans

değerlerini tanımlamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı; impulse ossilometri ile akciğerdeki fonksiyon değişikliklerinin erken dönemde saptanıp saptanmayacağını araştırılmasıdır. Aynı zamanda İOS parametreleri ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ikincil hedefimizdir. Hipotezimiz, KOAH tanılı hastalarda ve normal spirometrik ölçümlere sahip sigara içen erişkinlerde hava yolu direncinin; impuls ossilometrik ölçümler ile yüksek olarak bulunmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanımı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hava yolu ve/veya alveoler bozulmaların neden olduğu kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1, 9). Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (10). Dünyanın her yerinde milyonlarca kişiyi etkisi altına alan bu hastalık hem mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.

KOAH'ta en sık görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı ve balgamdır. KOAH genellikle orta-ileri yaş grubunda görülür ve yavaş seyirlidir. Hastalık sırasında görülen alevlenmeler, ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH başta kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, akciğer kanseri olmak üzere çeşitli komorbiditeler ile izlenir (1, 9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl yaklaşık 3 milyon kişi hastalık nedeniyle ölmektedir (11). KOAH'a özgü semptomları ve/veya hastalık risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan bir hastada KOAH varlığından kuşulanılır. Tanı için spirometri gereklidir. Postbronkodilatör (pb) 1.sndeki zorlu ekspirasyon volümü/zorlu vital kapasite (FEV_1/FVC) <0.70 varlığı, kalıcı hava akımı kısıtlaması varlığını doğrular (1, 2).

2.2. Epidemiyoloji

Hastalığın görülme sıklığı yaş ile artmakta olup Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre 2019 yılında dünyada 212 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır (12). Kırk yaş üstü nüfusta her 5 kişiden birinin KOAH hastası olduğu hesaplanmaktadır (13). Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %10-12 arasında olduğu bildirilmektedir. Tüm dünya ülkelerinde ise KOAH prevalansı ülkeler ve coğrafi bölgeler göre büyük farklılıklar göstermekte ve %3-21 arasında değişmektedir (14).

DSÖ verilerine göre her yıl yaklaşık 3 milyon kişi hastalık nedeniyle ölmekte ve KOAH'a bağlı ölümlerin %90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (11). 2019 yılında tüm dünyada KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümler 3.28 milyondur (9). Hastalık, en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıradadır (12, 15). Mevcut veriler KOAH morbiditesinin yaşla arttığını göstermektedir. KOAH'lı hastalarda komorbiditeler daha erken yaşlarda gelişebilir (16).

Sağlık Bakanlığı tarafından Küresel Hastalık Yüğü yöntemi kullanılarak yapılan ve Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, 2000 yılında en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na (Institute for Health Metrics and Evaluation) göre ise, 2019 yılında KOAH, Türkiye'de en çok öldüren hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları, inme ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sırada yer almakta olup KOAH nedeniyle ölümler, 2009-2019 yılları arasında %18,1 oranında artmıştır (9).

2.3. Etyoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişimi, genetik ve çevresel risk faktörlerinden oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır. KOAH'a neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi toplumların hastalığa karşı bilinçlendirilmesi ve hastalıkla etkin mücadele için gerekli ulusal politikaların geliştirilmesinde son derece önemlidir. Gelişmiş ülkelerde sigara içimi ve yaşlanma en önemli risk faktörü iken, düşük ve orta gelirli ülkelerde olumsuz antenatal ortam ve prematürelilik, HIV ve tüberküloz dahil solunumsal enfeksiyonlar, biyomas yakıtlara bağlı ev içi hava kirliliğine ek olarak giderek artan dış ortam hava kirliliği, hızla büyüyen kentlerde trafikle ilişkili kirlilik ve tütün dumanına maruziyet belirleyici öneme sahip görünmektedir. KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri genetik faktörler, sigara, çevresel ve mesleki faktörler, akciğer gelişimi üzerinde etkili faktörler ve bronşial hiperreaktivite ve astım şeklinde sıralanabilirler. Tablo-1'de KOAH'a neden olan risk faktörleri gösterilmiştir (17).

Tablo-1. KOAH'ta Risk Faktörleri

✓ Genetik Faktörler
✓ Maruziyet • Sigara dumanı • Organik ve inorganik mesleki toz ve kimyasallar • Ev içi hava kirliliği (kapalı alanda biyomas yakıtlarla ısınma ve yemek pişirme nedeniyle) • Dış ortam hava kirliliği
✓ Akciğerlerin büyüme ve gelişmesinde sorunlar
✓ Cinsiyet
✓ Yaş
✓ Solunum yolu enfeksiyonları
✓ Sosyoekonomik düzey
✓ Astım/bronşial hiperaktivite

2.3.1 Genetik Faktörler

Genetik faktörler içerisinde alfa-1-antitripsin (AAT) eksikliği, KOAH gelişimi için en iyi dokümente edilmiş genetik risk faktörüdür. Alfa-1-antitripsin (AAT) eksikliğinin, toplumlar arası görülme sıklığı değişkenlik göstermekle beraber, genç yaşta panasiner tipte ciddi amfizem yapan genetik bir mutasyondur (18). Alfa-1 antitripsin bir proteaz enzim inhibitörüdür. Elastaz başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke eder. Bu koruyucu mekanizma çalışmadığında alveol duvarları hasarlanır ve amfizem oluşur. Ağır AAT eksikliği, amfizem ile birlikte sıklıkla bronşite, nadiren de bronşektaziye yol açar. Gelişen amfizem panasiner özellikle olup genellikle akciğer alt loblarında başlar. Risk faktörü olmayan, genç KOAH'lı hastalarda mutlaka akla gelmesi gereken bir genetik bozukluktur. AAT eksikliğinin araştırılması gereken durumlar Tablo 2'de

gösterilmiştir. Alfa-1 antitripsin eksikliği olan hastalarda, sigara içilmesi durumunda KOAH'ın ortaya çıkma yaşı çok daha erkene çekilir. Alfa-1 antitripsin dışında, matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), anti-oksidan enzimler -glutasyon-s-transferazlar (GST), süperoksit dismutaz (SOD), üzerinde etkili genler, transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetazlar (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozomal anomalilerin KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (19-21).

Tablo-2. AAT Eksikliğinin Araştırılması Gereken Durumlar

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">✓ Sigara içmeyen bireyde KOAH varlığı✓ Risk faktörü olmaksızın bronşektazinin varlığı✓ 50 yaşından önce başlayan KOAH✓ Bazal amfizem olması✓ Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım✓ Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaş altında başlayan KOAH varlığı |
|---|

2.3.2. Sigara

Sigara öyküsü, en iyi bilinen risk faktörüdür ve KOAH hastalarının büyük çoğunluğunda (%80) sigara öyküsü vardır (9). Sigara öyküsünün süresi ve içilen sigara miktarı hastalık şiddetine katkı sağlar. Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde solunum fonksiyonlarındaki yıllık kayıp 20-30 ml ile sınırlı iken, sigaraya duyarlı kişilerde 80-100 ml'ye kadar çıkmaktadır (13). Sigara içenlerin %25-30'unda KOAH geliştiği düşünülmekle birlikte yaş arttıkça bu oranda belirgin artışlar görülmektedir. Yapılan çalışmaların bazılarında; yetişkinlerde spirometride hava akımı kısıtlanması gelişimini tahmin etmede en iyi tek değişkenin 40 paket/yılın

üstünde sigara içmek olduğu belirtilmiştir (9, 22). Ancak yeni bir çalışmaya göre sigara içme süresinin paket/yıl birleşik indeksinden daha güçlü olarak hastalık riskini tahmin edebileceği gösterilmiştir (9, 23). Çalışmalar sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasında “doz-yanıt eğrisi” olmadığını göstermiştir. Bazı bireylerin daha az paket/yıl ile ağır hastalık geliştirirken bazılarının ise çok paket/yıl sigara içimine rağmen az ya da hiç semptom göstermediğini görülmüştür. Yoğun olarak pasif sigara dumanına maruziyetin de KOAH gelişmesi riskini %50 oranında arttırdığı görülmüş olup özellikle çocukluk çağlarından başlayarak pasif maruziyetin de engellenmesi hastalıkla mücadelede önemlidir (24).

2.3.3. Mesleksel Maruziyet

Mesleksel maruziyet, yani iş yerinde duman, kimyasal maddeler ve toza kronik maruziyet KOAH gelişiminde temel risk faktörlerinden biridir. İş yeri maruziyetine bağlanan KOAH oranı %19,2’dir (9). Mesleki maruziyetin en önemli kaynakları tahıllar, izosiyonatlar, kadmiyum, kömür ve diğer mineral tozlar, ağır metaller, yapıştırıcılar ve kaynak dumanlarıdır (25). Bu kaynaklara uzun süreli ve yoğun maruziyet olduğunda, bu kaynaklar sigara öyküsünden bağımsız olarak KOAH’a neden olabilirler (1, 9). KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (26). Mesleki maruziyeti önlemeye yönelik her türlü önlemin alındığı varsayılan gelişmiş ülkelerde dahi, sorunun çözülememiş olması dünya genelinde konunun önemini açıkça ortaya koymaktadır.

2.3.4. İ ve Dış Ortam Hava Kirliliği

Son 15-20 yılda önemi fark edilen, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde iç ortam hava kirliliğine yol açan biyomas maruziyeti, sigara dumanı ve işyeri maruziyetlerine ek olarak KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Biyomas denildiğinde “odun, kömür, tezek, çalı, ırpı gibi ısıveren biyolojik ürünler” akla gelir. Havalandırması yetersiz ortamlarda, ısınma veya yemek pişirmek için kullanımı esnasında yayılan zararlı duman ve parçacıkların solunması, biyomas maruziyeti olarak tanımlanabilir. Dünya nüfusunda başta kadınlar olmak üzere 3 milyar insanın biyomasa maruz kaldığı bilinmektedir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde KOAH’a bağlı meydana gelen ölümlerin %50’si biyomas nedenli vakalar olup, %75’i hiç sigara içmemiş ev hanımlarıdır (27). Sigara içmeyen kadınlarda görülen KOAH’ın etyolojisinde biyoması akla getirmek gerekir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20’sinden biyomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları da benzer niteliktedir (28). Kapalı ortamlarda pasif sigara dumanı, bina yapımında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler, binanın bulunduğu zeminden yayılan radon gazı ve mantar, akar, küf gibi biyolojik ajanlar iç ortam hava kirliliğinin diğer nedenleridir.

Dış ortam hava kirliliği KOAH risk faktörlerinden birisi olup akciğer gelişimini olumsuz etkilediği bilinmektedir (29, 30). Yoğun hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler (31). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını arttırarak ilerleyen yaşılar da KOAH gelişim riskini arttırır.

2.3.5. Bronş Hiperreaktivitesi ve Astım

Son zamanlarda yapılan çalışmalar bronşial hiperreaktivite ya da astım öyküsü olanlarda KOAH gelişmesi riskinde 12.5 kata varan artış göstermiştir (32). Kronik hava yolu obstrüksiyonunun temelinde atopik hastalık, hava yolunda aşırı duyarlılık ve eozinofiliye yatkınlık ve tütün dumanı maruziyeti bulunmaktadır. Astımlı hastalarda yapılan uzun süreli prospektif bir çalışmada bu hastaların %20'sinde ilerleyen yaşla birlikte KOAH geliştiği gösterilmiştir (33).

2.3.6. Diğer Risk Faktörleri

İleri yaş, KOAH için bir risk faktörü olmakla birlikte yaştan ilerlemesiyle birlikte, özellikle 60 yaşından sonra prevalans belirgin artmaktadır. Bu artış ilerleyen yaşla birlikte risk faktörlerinin kümülatif etkisinden kaynaklanabileceği gibi savunma mekanizmalarının giderek zayıflaması ile de ilgili olabilir.

Günümüzde KOAH sıklığı, kadın ve erkek **cinsiyette** geçmişten farklı olarak birbirine yakındır (9, 13). Geçmişte, KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Günümüzde KOAH prevalansı açısından cinsiyet farklılığının olmaması son 50 yılda kadınlar arasında da artan sigara içme alışkanlığına bağlanmaktadır.

Düşük sosyoekonomik düzey KOAH gelişiminde artmış risk ile ilişkilidir. Ancak düşük sosyoekonomik düzey; iç ve dış ortam kirleticilerine daha fazla maruziyet, kötü beslenme, kalabalık ortamda yaşama, enfeksiyonlar, akciğerin büyüme ve gelişimini olumsuz etkileyen faktörler gibi KOAH oluşumunda rol oynayabilecek diğer nedenleri de kapsamaktadır. Yapılan bir çalışmada KOAH tanısı almış hastaların, düşük sosyoekonomik sınıfta 3 kat daha fazla olduğunu

saptanmıştır (34). Düşük sosyoekonomik düzeydeki kişilerde akciğer fonksiyonları daha düşük bulunmuş olup bu durum hastalığın mortalite ve morbiditesini artırmaktadır (9, 13).

Gebelikte veya çocuklukta akciğer gelişimini etkileyen herhangi bir faktör “**çocukluk çağı dezavantaj faktörleri**” olarak tanımlanır ve KOAH riskini artırır. Sigara içen annelerde erken doğum ve düşük doğum ağırlığının daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu durumda çocukluk çağlarında daha yoğun ve ağır akciğer enfeksiyonları geçirilecek olup bu bireylerin erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına erişmeleri daha zor olacaktır. Başta sigara dumanı olmak üzere risk faktörlerinin eklenmesi ile birlikte akciğer fonksiyonları tam olarak gelişmemiş olan bireylerde KOAH gelişme riskinin belirgin şekilde yüksek olacağı gösterilmiştir (35). Benzer şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak, çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu (bakteriyel ve viral) geçirilmesi de benzer mekanizmalarla akciğer fonksiyonlarını etkileyerek KOAH gelişimi için risk faktörü olmaktadır. Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu hikayesi bulunan bireylerde de KOAH’ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (36).

2.4. Patogenez

KOAH’ın temel özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve parankimin amfizematöz yıkımı sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV₁’in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyona neden olur. Başta sigara dumanı olmak

üzere solunum yolu ile uzun süre alınan her türlü zararlı gaz ve partiküller; duyarlı kişilerde havayollarında tahrişe yol açıp, savunma ve tamir mekanizmalarını bozarak ilerleyici kronik inflamasyona neden olur. Bu kronik inflamatuvar yanıt, parankimal dokuda amfizem ve küçük hava yolu fibrozisi ile sonuçlanmaktadır. Sonuçta oluşan bu patolojik değişikliklerin kademeli hava akımı kısıtlanması ile seyrettiği bilinmektedir. KOAH'a yol açan neden ne olursa olsun akciğerlerde meydana gelen patolojik değişiklikler, bazı ufak tefek farklar dışında çok fazla değişiklik göstermez.

KOAH temel olarak değişen oranlarda hem solunum yollarının hem akciğer parankiminin hem de pulmoner vasküler yatağın etkilendiği bir hastalıktır. KOAH'ta temel değişiklik kronik inflamasyondur. KOAH'ta inflamasyon proksimal ve periferel havayollarını, akciğer parankimini ve damarları etkiler, bir yandan da inflamasyon kronik hale gelerek sürekli akciğer hasarı ve kötü iyileşme süreci oluşur. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde meydana gelen inflamatuvar cevap, savunma ve tamir mekanizmalarının abartılı, sürekli kendini tekrarlayan ve durdurulmayan hali olarak tanımlanabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda solunum yollarındaki inflamasyon, kronik iritanlar ile artar. Bunun mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Sigara içmeyen hastalarda gelişen KOAH'ta inflamasyon henüz bilinmemekle beraber oksidatif stres ve aşırı proteaz üretimi ile açıklanabilir. Kronik iritanlara maruziyet, oksidatif stres ve aşırı proteaz üretimi KOAH'ta bazı patolojik değişikliklere neden olur.

İnflamatuvar hücreler salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar.

2.4.1. İnflamasyon

KOAH, akciğerin değişik bölümlerinde nötrofil, makrofaj ve T-lenfositlerin artış ile karakterizedir. Bu inflamatuvar hücrelerin artışı, hava akımı kısıtlanmasının derecesi ile ilişkilidir. Periferik hava yollarında makrofaj artışı, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda ise artmış nötrofil aktivitesi, Tc1, Th1, Th17 ve ILC3 lenfositlerde artış izlenir. Bazı hastalarda eozinofiller, Th2 veya ILC2 hücrelerin sayısında artış olabilir. Tüm bu inflamatuvar hücreler, epitelyal hücreler ve diğer yapısal hücrelerle birlikte birden fazla inflamatuvar mediyatörün salınımına neden olabilir (37). İnflamasyonda yer alan temel hücreler nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve hava yolu epitel hücreleridir.

Zararlı gaz ve partiküllerin havayollarında yol açtığı tahriş sonucunda ilk olarak bronş epitelinden ve bronşlardaki doğal inflamatuvar hücrelerden başta makrofajlar olmak üzere ortama TNF- α , IL-8, LTB4, MCP-1, “growth related onkogen alfa” (GRO- α), interferonlar ve çeşitli reaktif oksidanlar gibi mediyatörler salınır (24). Salınan bu mediyatörler başta nötrofiller olmak üzere diğer sistemik dolaşımdaki CD8+ T lenfositlerinin (supresör) ve makrofaj prekürsörlerinin akciğerlere göçüne neden olur. Esasen KOAH’lı hastaların akciğerlerinde bulunan hemen hemen bütün inflamatuvar hücrelerin mutlak sayılarında artış görülürse de sağlam akciğerler ile karşılaştırıldığında bu hücreler arasında en yoğun artış nötrofiller ve CD8+ T lenfosit hücre sayılarında olmaktadır. Daha sonra tekrar makrofajlardan diğer mediyatörlere ek olarak salınan nitrik oksit, elastolitik

enzimler, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve katepsin türleri, nötrofillerden salınan serin proteazlar, miyeloperoksidaz, oksijen radikalleri, lökotrien B4 (LTB4), interlökin-8 (IL-8), ve CD8+ T lenfosit hücrelerinden salınan interferon gamma (IFN- γ), perforinler ve granzim B gibi medyatörler ve sitokinler aracılığı ile hem bulundukları akciğer alanlarında tahribata yol açarlar hem de daha fazla sayıda inflamatuvar hücrenin akciğerlere göçüne neden olurlar (25). Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar yıkımı ile; amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Tüm bu olaylar esnasında akciğer epitel hücrelerinden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur. Epitel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerinde nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) yı uyarır. NF- $\kappa\beta$, AP-1(aktivatör protein-1) ile birlikte gen transkripsiyonuna yol açarak IL-8, GRO- α gibi medyatörlerin yapımını artırır. NF- $\kappa\beta$ 'nin DNA'ya bağlanması, histon 4 asetilizasyonunu artırıp histon deasetilizasyonunu (HDCA2) azaltarak, sitokin transkripsiyonunun sürmesine neden olur (1,9,13). Akciğerlerde meydana gelen inflamasyon, oksidatif stresin artması ve proteaz anti-proteaz dengesinin de bozulmasını takiben belli bir aşamaya geldikten sonra maruziyet ortadan kalksa bile otonom şekilde kendi kendini tetiklemeye başlayarak kısır döngüye girer.

İnflamatuvar ve Yapısal Hücreler

Makrofajlar: Makrofajlar, KOAH'ta inflamasyondan sorumlu temel hücrelerden biridir. İnflamasyonda hava yollarında makrofaj artışı söz konusudur. Makrofajlar,

salgıladıkları TNF- α , IL-8 ve LTB₄ gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik inflamasyonu artırmaktadır (38, 39).

Nötrofiller: KOAH'ta inflamasyonda temel olan hücrelerden biri de nötrofiller olup akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda artmış nötrofil aktivitesi gösterilmiştir. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynar (30). Sigaranın kemik iliğinden granülosit üretimine direkt uyarıcı etkisi vardır ve dolaşımdaki nötrofil sayısını artırır. Nötrofillerin hava yoluna geçişinde epitelyal hücreler önemli rol oynarlar. Nötrofiller pulmoner dolaşımda kapiller endotele E-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri ile tutunurlar ve bu moleküllerin KOAH'ta arttığı gösterilmiştir. Endotele yapışan nötrofiller daha sonra solunum yollarına doğru hareket ederler. Nötrofillerin bu göçü nötrofil kemotaktik faktörlerin aracılığı ile olur. Bu kemotaktik mediyatörler alveolar makrofaj, epitelyal hücre ve nötrofil kaynaklıdır. Havayolu ve parankime ulaşan nötrofiller, reaktif oksijen türevleri, serum proteinazları (nötrofil elastaz, katepsin G, proteinaz 3) ve matrix metalloproteinaz 8 ve 9 salgılayarak KOAH patogenezinde anahtar rol oynayabilirler. Bu proteazlar alveolar destrüksiyona katkıda bulunurlar ve aynı zamanda mukus üretimi için potansiyel uyaranlardır (40).

T lenfositler: KOAH'ta hem hava yolunda hem de alveolar alanda T lenfositlerde artış görülür. T lenfositlerin çoğunluğu CD8⁺ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. Bu hücrelerin sayısı hava yolu obstrüksiyonu ve amfizem düzeyi ile de ilişkili bulunmuştur. Aktive olan CD8⁺ hücreleri salgıladıkları perforin ve granzimler ile akciğer yapısal hücrelerinin ölümüne neden olurlar. CD8⁺

hücrelerine göre daha az sayıda olsa da CD4+ T helper lenfositlerinde sayısı artmıştır. Özellikle Th1 ve Th17 alt gruplarının artışı dikkat çekici düzeydedir. Th1 inflamasyonun devamını sağlayacak bazı kemokinlerin reseptörlerini salgılamak, Th17, inflamasyonu düzenleyen interlökin 17A ve 17F üretiminden sorumludur. Bu interlökinler, hem hücre dışı patogenlere karşı geliştirilen immüniteden hem de otoimmüniteden sorumlu tutulmaktadır. KOAH immün patogenezinde bir diğer önemli lenfosit alt grubu CD4+ altgruplarından regülatör T lenfositleridir (Treg). Bu lenfosit subgrubunun otoimmüniteyi önleme ve inflamasyonu baskılama görevi vardır. KOAH'lı hastalarda regülatör T hücrelerinin azaldığı bildirilmektedir (13).

B lenfositler: B lenfositler, KOAH'lı hastaların büyük hava yollarında, hatta küçük hava yolu ve alveol çevresinde de varlığı gösterilen lenfoid folliküller içinde yer alırlar. Hava yolundaki antijene karşı lokal immün yanıtı başlatır ve bellek hücrelerini oluştururlar. B lenfositlerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir.

Hava yolu epitel hücreleri: Hava yolu epitel hücreleri ve alveolar epitel hücreleri, KOAH'ta oluşan inflamatuvar mediatörlerin ve proteazların önemli bir kaynağıdır. Bu epitel hücreler, defensin, anti-oksidanlar ve anti-proteazlar üreterek hava yollarında konak savunmasını sağlarlar. Sigara dumanı ile aktive olmuş epitel hücrelerinden sentez ve sekrete edilen TNF- α , IL-1 β , GM-CSF ve IL-8 gibi mediatörler sentezlenir. Bu mediatörler, inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitel hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir medyatör olan Transforming Growth Factor Beta" (TGF- β) 'nın önemli bir kaynağıdır (41).

Fibroblastlar: Fibroblastların aşırı üretimi ve aktivasyonu TGF- β gibi büyüme faktörleri aracılığı ile ekstrasellüler matriks artışına ve fibrozise neden olur (42).

2.4.2. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'ta bağ dokusu bileşenlerini parçalayan proteazlar- α 1-antikimotripsin, α 1-antitripsin, α 2-makroglobulin, epitel hücre kaynaklı sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve doku metalloproteinaz inhibitörü- ve bu eylemi dengeleyen antiproteazlar arasında dengesizlik söz konusudur (9). Proteaz-antiproteaz dengesizliğinin nedenleri; proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışı ve antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonudur. Proteazlar, alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu artırır. Elastinin proteaz aracılı yıkımının, amfizem patogenezinde anahtar rol oynadığına inanılmaktadır.

2.4.3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres KOAH patogenezinde önemli bir rol oynar. KOAH'ta oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe yol açar (43). Artmış oksidatif stres, α -1 antitripsin (AAT) ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü gibi antiproteazların oksidasyonu, antiproteaz savunmanın zayıflatılması, proteolizin artması ve matriks metalloproteinazın (MMP) direkt aktivasyonu gibi mekanizmalarla KOAH patogenezinde katkıda bulunabilir (44). Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve

sistein gibi kofaktörler vardır. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırmaktadır (45).

2.5. Fizyopatoloji

KOAH temel olarak değişen oranlarda küçük hava yollarının ve parankimal alanın etkilendiği bir hastalıktır. Hava yollarındaki inflamasyonun bronşit, alveolar alandaki doku kaybının ise amfizem olarak tanımlanması mümkündür. Geçmişte; siyanozu belirgin, kor pulmonale gelişiminin erken olduğu bronşit ağırlıklı olgular “blue bloater”-mavi şişman-, siyanoz görünümü olmayan ve kor pulmonalenin geç ortaya çıktığı nefes darlığı ile karakterize amfizem ağırlıklı KOAH fenotipi “pink puffer”-pembe üfleyen- olarak tanımlanmıştır.

KOAH’ta yapısal ve fonksiyonel değişiklikler birlikte değerlendirilmelidir. Patogeneizde ortaya çıkan iki temel patoloji mukus sekresyonunun artışı ve doku harabiyetidir. Hava yolu mukozasında var olan inflamasyon; bronş ve bronşiollerde ödem, düz kas kitlesinde artış, epiteli döşeyen sıvıda değişiklik ve peribronşial fibrozis ile sonuçlanmaktadır. Sonuçta hava yolu lümeni daralır. Kollagen, elastin ve genel olarak ekstrasellüler matriksin harap olmasıyla akciğer dokusu elastikiyetini kaybeder. Hem daralan hava yolları hem de onu açık tutmaya yarayacak olan akciğer dokusunun bozulması nedeniyle havayolu direnci artacaktır. Akciğerler inspirasyonda kolayca dolabilse bile elastik yapının parçalanması sonucunda hava yollarını açık tutan alveoler tutamaların kaybı ile ekspiryumda hava yollarının açık kalması zorlaşır ve ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda hava akımı kısıtlılığı ortaya çıkar. Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden

yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda, hava yollarını açık tutan alveoler tutamaların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar. Ekspirasyonun kısıtlanması, havayolu fizyopatolojisindeki en temel olaylardan biridir. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. Statik hiperinflasyon, inspirasyon kapasitesini azaltır ve bu da dispne ve egzersiz kapasitesinin sınırlanması ile sonuçlanır. Tüm bu faktörler solunum kaslarının intrinsek kontraktil özelliğinin bozulmasına neden olur. Hiperinflasyonun egzersiz dispnesi için ana faktör olduğu düşünülmektedir. Küçük hava yollarındaki inflamasyon, fibrozis ve lümenal eksüdanın miktarı hem FEV₁'de ve FEV₁/FVC'deki azalma hem de KOAH'ın karakteristik özelliği olan FEV₁'de hızlı düşüş ile ilişkilidir (9).

Alveoler alanda gaz değişiminin tam anlamıyla yapılamaması hipoksiye, solunum kas disfonksiyonu ve hiperinflasyon ile azalmış ventilasyon birleştiğinde de hiperkapniye yol açar. Hipoksi pulmoner arteriyel epiteli uyarak, hipoksik vasokonstriksiyon refleksini çalıştırır ve pulmoner arterler daralır. Alveoler ventilasyon anormallikleri ve azalmış pulmoner vasküler yatak nedeni ile ventilasyon/perfüzyon oranı (V/Q) daha da bozulur. KOAH'ta solunum yollarındakine benzer şekilde damar duvarındaki inflamatuvar yanıt ve hipoksinin sürekli olmasıyla pulmoner arterlerdeki hipoksik vasokonstriksiyon pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanır.

KOAH'ta lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir. Meydana gelen mukus hipersekresyonu kronik prodüktif öksürüğe neden olur.

KOAH'ın ilerlemesi ile ortaya çıkmaya başlayan alevlenmeler var olan inflamasyonu daha da arttırarak kronik inflamasyon ve akciğer harabiyetine katkıda bulunurlar. Akciğerlerde meydana gelen yoğun inflamasyon neticesinde bazı akciğer dışı organlarda da belirgin etkilenmeler görülür. Hava akımı kısıtlaması ve özellikle hiperinflasyon nedeniyle kardiyak fonksiyonlar bozulabilir ve gaz değişimi etkilenir (46). Dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörler iskelet kası yıkımına ve kaşeksiye katkıda bulunabilir. İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositik anemi, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbiditeleri başlatabilir veya kötüleştirebilir. Bu tip etkilenimler arasında en önemlileri olarak, kas kütlesinde ve gücünde azalma, osteoporoz, osteopeni, kronik anemi, eritrositoz, depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar sayılabilir.

2.6. Klinik Özellikler

Dispne, kronik öksürük ve/veya balgam çıkarma şikâyeti olan, başta sigara olmak üzere maruziyet öyküsü ve KOAH için risk faktörü olan kişilerde KOAH düşünülmelidir ve solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Temel test “zorlu vital kapasite manevrası”dır. Buna göre; hastaya tidal volüm ile soluk alıp verirken total akciğer kapasitesine kadar nefes alması söylenir, ardından zorlu ve sonuna kadar nefesini vermesi istenir. Burada ölçülen zorlu vital kapasite (FVC) ve birinci saniyede ekspirasyonda verilen akciğer volümü (FEV_1) ile FEV_1/FVC değerleri

hesaplanır. Postbronkodilatör FEV₁/FVC'nin %70'in altında olması persistan hava akımı kısıtlanmasına işaret eder, uygun semptomlar ve maruziyet varlığında tanının konulmasını sağlar.

Semptomlar

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Bu semptomlar, günden güne değişkenlik gösterir ve zamanla bu şikayetlerinde artış görülmesi KOAH için tipik bir durumdur.

Dispne: KOAH'ın temel semptomudur. Hastalar dispneyi nefes almada güçlük, göğüste ağırlık, hava açlığı veya nefes nefese kalmak olarak ifade ederler. Amfizem ağırlıklı olgularda nefes darlığı ön planda olabilir. Özellikle mesleki maruziyet ve biyomas kullanımı daha çok amfizeme yol açabilir, öksürük ve balgam çıkarma yakınması olmaksızın dispne ortaya çıkabilir.

Öksürük: Kronik öksürük genellikle KOAH'ın ilk ve en sık semptomudur. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, sonraları gün boyu devam eden ve her gün ortaya çıkan bir karakter alır. KOAH'ta kronik öksürük balgamlı veya balgamsız olabilir.

Balgam: KOAH'lı olgular genellikle öksürükle birlikte başlangıçta sabahları, daha sonra gün boyu balgam çıkarırlar. Genellikle koyu ve mukoid özelliktedir ve az miktarlardadır. Başka bir nedene bağlı olmaksızın, birbirini izleyen iki yıl boyunca üç veya daha fazla ay sürekli balgam çıkarma kronik bronşitin klasik tanımıdır, zaman içinde değişkenlik gösterir (9, 47). Balgam pürülansı inflamatuvar belirteçlerin arttığının bulgusudur. Balgam pürülansının olması bakteriyel bir alevlenmeyi gösterir (9, 48).

Wheezing ve göğüste sıkışma: Wheezing ve göğüste sıkışma günden güne ve gün içinde değişebilen semptomlardır. Göğüste sıkışma hissi genellikle efor sonrasıdır ve iyi lokalize edilemez.

Diğer semptomlar: Güçsüzlük, kilo kaybı ve anoreksi ağır KOAH'ı olan hastalarda sık görülür ve hastalığın prognozu açısından önemlidir (9, 49). Anksiyete ve depresyon KOAH'ta siktir, anamnezde sorgulanması uygun olur.

Fizik Bulgular

KOAH'ta fizik bulgular sıklıkla tanısal değildir. KOAH'ın erken dönemlerinde fizik muayene genellikle normal olup ekspiryumda uzama ve zorlu ekspiryumda ronküs duyulabilir. İnspeksiyonda, hastalığın ileri dönemlerinde fıçı göğüs, büyük dudak solunumu, göğüs/abdomen duvarında paradoksal hareket ve yardımcı solunum kas kullanımı görülebilir. Bu bulgular şiddetli hava akımı kısıtlanması, hiperinflasyon ve solunum mekaniğindeki bozulmanın göstergeleridir.

Perküsyonda, hiperinflasyon veya amfizeme bağı diyafragma hareketlerinde azalma görülüp timpanik ses alınabilir.

Oskültasyonda ronküs, ral ve solunum seslerinde azalma duyulabilir.

Sistemik muayenede; boyun venlerinde dolgunluk, karaciğerde büyüme ve periferik ödem görülmesi, kor pulmonaleye veya şiddetli hiperinflasyona bağı olabilir. Kas kitlesinde azalma ve periferik kas güçsüzlüğü malnütrisyon ve/veya iskelet kası fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir. Siyanoz veya mukozal membranlarda morarma hipoksemiyi akla getirir. KOAH'lı hastalarda psikiyatrik sorunlar da gelişebilir. Hipoksi ve nefes darlığı hafıza kaybı ve dikkatte azalmaya

neden olur. Ayrıca hipoksemik hastalarda periferik nöropati bulgularına sık rastlanır (50).

2.7. Tanı

2.7.1. Spirometri

Semptom varlığı ve muayene bulguları ile KOAH düşünülen hastalarda hava yolu obstrüksiyonu spirometrik ölçüm ile gösterilir. KOAH düşünülen her olguda tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır. İyi bir spirometrik ölçüm için doğru çalışan ve düzenli kalibre edilen bir cihaza ve iyi eğitilmiş bir teknisyene ihtiyaç vardır. Spirometreyi yöneten kişinin solunum manevraları ve bunların ne anlama geldikleri konusunda bilgi sahibi olması gereklidir. Daha sonra hastaya spirometrik ölçüm konusunda bilgi verilip yapması gereken solunum manevrası tarif edildikten sonra işleme geçilmelidir. Kabul edilebilir nitelikteki en az 3 spirometrik ölçümün (tüm ölçümlerdeki FEV_1 ve FVC değişkenliklerinin 100 ml'nin veya %5'in altında olması) elde edilmesini takiben hastanın solunum fonksiyonları değerleri hakkında yorum yapılmalıdır (2).

Spirometrik ölçümler yaş, boy, cinsiyet, ırk özelliklerine göre belirlenmiş referanslara göre değerlendirilir. Spirometri ile maksimal inspirasyon sonrasında güçlü bir şekilde ekshale edilen volüm (FVC), bu manevranın birinci saniyesinde ekshale edilen volüm (FEV_1) ölçülür ve bu iki ölçümün oranı (FEV_1 / FVC) hesaplanır. KOAH tanısı kurallara uygun şekilde yapılan post-bronkodilatör ölçümlerde obstrüksiyonun gösterilmesi yani FEV_1/FVC oranının 0.70'in altında

bulunması ile konulur (1, 9). Hastalık derecesi de yine post-bronkodilatör FEV₁ değerlerine göre yapılmaktadır (44). Obstrüksiyonun saptanmasında FEV₁/FVC <0.7 gibi basit bir oranın kullanılmasının yaşlılarda yanlış pozitifliklere gençlerde de yanlış negatifliklere yol açabileceği bilinmekle birlikte, bu oranın her hastadan oldukça basit aletlerle kolayca elde edilebiliyor olması, her cins ve ırk için sabit ve kabul edilebilir bir oran olması gibi özelliklerinden dolayı kullanımı kuvvetle önerilmektedir (1).

2.7.2. Diğer Tetkikler

Görüntüleme

Akciğer grafisi amfizemi gösterebilmekle beraber KOAH'ta tanı koydurucu değildir. Ancak diğer hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılması ve eşlik eden komorbid durumların (fibrozis, bronşektazi, plevral hastalıklar, kalp hastalıkları, kifoskolyoz) saptanması için akciğer grafisi istenebilir. KOAH'lı bir hastada grafide havalanma artışı, diyafragmalarda düzleşme, damla kalp ve periferik vasküler izlerde silinme, pulmoner hipertansiyon varlığında santral pulmoner arterlerde genişleme saptanır.

Akciğer Volümleri ve Difüzyon Kapasitesi

KOAH'lı hastalarda, hastalığın erken dönemlerinden itibaren hava hapsi bulguları (rezidüel volümde artış) gözlenir. Hava akımı kısıtlılığının artması ile de total akciğer kapasitesinde artış görülür. Bunlar pletismograf ya da helyum dilüsyon akciğer volüm ölçümleriyle saptanabilir.

Oksimetri ve Arter Kan Gazı

Puls oksimetre, hastanın arteriyel oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Solunum yetmezliği olan

hastalarda oksimetre ile ölçüm yapılmalıdır. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu $< \%92$ ise arter kan gazı bakılmalıdır.

2.8. KOAH Tanılı Hastanın Değerlendirilmesi

KOAH tanısı alan bir hastayı değerlendirirken spirometrik anormalliğin ve derecesinin saptanması, hastanın semptomlarının belirlenmesi, alevlenme öyküsü, komorbid durumların tespit edilmesi ve gelecekteki risklerin belirlenmesi gerekmektedir.

2.8.1. Hava Akımı Kısıtlılığının Değerlendirilmesi

$FEV_1/FVC < 0.7$ olup KOAH tanısı konulan hastalarda hava akımı kısıtlılığı postbronkodilatör FEV_1 değerine göre sınıflandırılır. Tablo-3'te hava akımı kısıtlılığı şiddetinin sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo-3. KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlılığı Şiddetinin Sınıflandırılması

Evre 1	Hafif	$FEV_1 \geq \%80$
Evre 2	Orta	$\%50 \leq FEV_1 < \%80$
Evre 3	Ağır	$\%30 \leq FEV_1 < \%50$
Evre 4	Çok Ağır	$FEV_1 < \%30$

2.8.2 Semptomların Değerlendirilmesi

Semptomların değerlendirilmesi için çeşitli anketler kullanılmaktadır. Nefes darlığını değerlendirmek amacıyla yaygın olarak modifiye Medical Research Council (mMRC) anketi kullanılmakta olup Tablo-4'te gösterilmektedir. Nefes darlığı dışında da semptomlar birlikte değerlendirilmelidir. Günlük pratikte KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) ve KOAH Kontrol Anketi (CCQ) kullanılmaktadır.

CAT, KOAH'ta sağlık durumundaki bozulmayı sekiz parametre ile değerlendiren, dünyada birçok dilde çevirisi olan yaygın kullanılan bir ankettir (9). Tablo-5'te gösterilmektedir.

Tablo-4. Modifiye Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası

Derece 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
Derece 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
Derece 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
Derece 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
Derece 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

Tablo-5. KOAH Değerlendirme Anketi (CAT)

SKOR			
Hiç �ks�rm�yorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli �ks�r�yorum	
Akciğerlerimde hiç balgam olmaz	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim her zaman balgam ile dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma hissi mevcut	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralm�yor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanm�yorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkarken hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekinmiyorum	
Kendimi çok enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum	
TOPLAM SKOR			

2.8.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

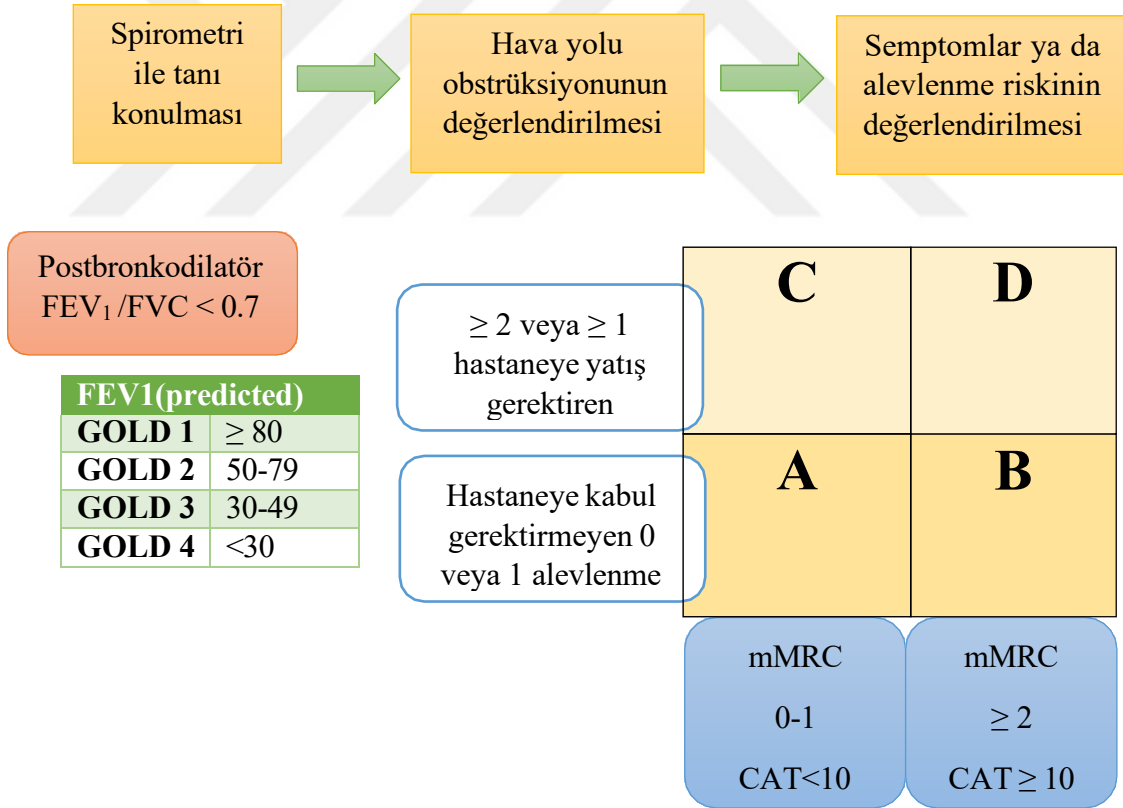
KOAH alevlenmeleri ek tedavi gerektiren semptomların akut kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır (9, 51, 52). Hafif alevlenme sadece kısa etkili beta-2 agonistler ile tedavi gerektiren, orta alevlenme kısa etkili beta-2 agonistlerin yanı sıra antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidlerle tedavi gerektiren, ağır alevlenme ise acil servis başvurusu veya hastaneye yatışı gerektiren alevlenmeler olarak tanımlanmıştır. Ağır alevlenmelere solunum yetmezliği eşlik edebilir. Yılda iki ve üzerinde orta alevlenme ya da bir ve üzerinde hastane yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi “sık alevlenme” olarak tanımlanmaktadır. Hava yolu obstrüksiyonu ağırlaştıkça alevlenme sıklığı, hastaneye yatış ve ölüm riski artmaktadır (53, 54). Alevlenme riski spirometrik olarak ağır (Evre 3) ve çok ağır (Evre 4) olgularda daha fazladır.

2.8.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

KOAH’lı hastaların büyük bir çoğunluğu tanı anında önemli bir kronik hastalığa sahiptir. Sık rastlanan komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar, iskelet kas disfonksiyonu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, anksiyete ve akciğer kanseridir. KOAH’ın sistemik etkilerine bakıldığında kilo kaybı, beslenme bozuklukları, iskelet kas disfonksiyonları sık görülmektedir. İskelet kas disfonksiyonu, sarkopeni (kas hücrelerinin kaybı) ve geriye kalan hücrelerin anormal fonksiyonu ile karakterizedir (55). İskelet kas disfonksiyonunun nedenleri; inaktivite, kötü beslenme, inflamasyon ve hipoksi gibi çok faktörlüdür. Komorbiditeler her KOAH’lı olguda rutin olarak değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir (9).

2.8.5. KOAH Birleşik Değerlendirmesi

GOLD 2011’de oluşturulan ve sonra revize edilen “ABCD” birleşik değerlendirme sistemi, hastaların semptomları, alevlenme öyküsü ve bunların sonucunda belirlenen ABCD gruplarına göre tedavi önerileri verilmektedir. Revize edilen değerlendirme şemasında hava akımı kısıtlılığının saptanması ve spirometrik evreleme için spirometri yapılması gereklidir. Nefes darlığı için mMRC veya CAT kullanılmalıdır. Orta ve ağır alevlenmeler, hastaneye yatışlar dahil kaydedilmelidir. GOLD 2021’e göre değerlendirme Şekil-1’de gösterilmiştir.



Şekil-2. GOLD 2021’e göre KOAH’ta değerlendirme şeması.

Türk Toraks Derneği’nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporundan uyarlanmıştır.

FEV₁: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye, FVC: Zorlu vital kapasite, mMRC: modifiye Medical Research Council, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, CAT: KOAH Değerlendirme Anketi

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH'tan kesin olarak ayırımı olası değildir ve bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. Diğer ayırıcı tanılar; kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner tromboemboli, obezite, anemi, interstisyel akciğer hastalıkları ve nöromusküler hastalıklar olarak sayılabilir. Ayırıcı tanılar Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6. KOAH Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Diğer Hastalıklar

Tanı	Olası Özellikler
KOAH	Orta yaşta başlar. Semptomlar yavaş yavaş ilerler. Öyküde tütün kullanımı veya zararlı gaz maruziyeti vardır
Astım	Genellikle çocukluk olmak üzere yaşamın erken dönemlerinde başlar. Semptomlar günden güne değişir. Semptomlar gece/sabah erken kötüdür. Allerji, rinit ve/veya egzema vardır. Astımla ilişkili aile öyküsü vardır. Obezite eşlik eder.
Konjestif kalp yetmezliği	Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme ve akciğer ödemi bulguları vardır. Oskültasyonda bazallerde inspiryum sonu ince raller duyulur. Solunum fonksiyon testinde ise volüm kısıtlanması görülür.
Bronşektazi	Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlar eşlik eder. Bol pürülan balgam ve fizik muayenede kaba raller vardır Çomak parmak olabilir. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma, bronşlarda genişleme, kistik değişiklikler ve volüm kaybı gibi bulgular görülebilir.
Tüberküloz	Her yaşta görülebilir. Akciğer grafisinde infiltrasyon vardır. Mikrobiyolojik doğrulama gereklidir.
Obliteratif bronşiyolit	Genç yaşta başlar, sigara öyküsü yoktur. Romatoid artrit öyküsü veya akut duman maruziyeti olanlarda düşünülebilir. Akciğer ya da kemik iliği transplantasyonundan sonra görülür. Akciğer tomografisinde hipodens alanlar vardır.
Difüz panbronşiyolit	Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür. Kronik sinüzit ile birlikteliği sıktır. Radyolojik olarak küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon bulguları vardır.

2.9. Tedavi

KOAH tanısı, risk faktörleri ve semptomları olan bireylerde akım kısıtlanmasının gösterilmesi esasına dayanır. Ancak KOAH hastaları birbirinden farklı seyir ve davranış özellikleri gösterir (13). Bu nedenle tedavi bireyselleştirilmiş ve hastaya özgü olmalıdır. Tedavinin amaçları Tablo-7’de gösterilmektedir.

Tablo-7. KOAH Tedavisinin Amaçları

Semptomların azaltılması
✓ Semptomların giderilmesi
✓ Egzersiz toleransının artırılması
✓ Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi
Risk azaltılması
✓ Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
✓ Alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi
✓ Mortalitenin azaltılması

KOAH tedavisinde 4 temel yaklaşım bulunmaktadır.

1. Hasta eğitimi
2. Risk faktörlerinin azaltılması
3. Stabil KOAH tedavisi
4. Alevlenmelerin tedavisi

2.9.1. Hasta Eğitimi

KOAH’ta temel yaklaşım hastalığın önlenmesidir ancak tanı konulduktan sonra tedavinin her aşamasında ve hastalığın her evresinde eğitimin önemli yeri

vardır. Eğitim programlarında; KOAH hakkında temel bilgiler, sigara bırakma, tedavi yaklaşım ve özellikleri (inhaler cihaz kullanımı), dispneyi azaltma stratejileri, alevlenmelerin erken tanınması, karar verme ve harekete geçme, yardım istenmesi gereken zamanı bilme, yaşam sonu planlanması gibi konular yer almalıdır (9). Eğitim hastanın ihtiyacına göre şekillendirilme ve bireyselleştirilmelidir. Hasta ve yakınları, hastalık hakkında detaylı bilgilendirmelidir. Hastalığın doğal seyri ve gelecekteki riskler, risklerin doğru yönetimi hastaya anlatılmalıdır. Hastanın yaşam kalitesinde faydalı olabilecek yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet alışkanlıkları konusunda eğitim verilmelidir. Hastanın mümkün olduğunca aktif yaşam sürmesi konusunda motive edilmesi, düzenli yürüyüş ve egzersiz yapması önerilmelidir. Hasta ve yakınları, ilaç ve ilaç dışı tedavilerin zamanında ve doğru şekilde yapılması hakkında bilinçlendirilmelidir. Özellikle inhaler ilaçları doğru kullanma becerisi kazandırılmalıdır. Hastanın her ayaktan başvurusu veya yatışı esnasında tekrarlanmalıdır. Tedavi değişikliği kararı verilmeden önce mutlaka inhaler ilaç kullanım becerisi gözden geçirilmelidir.

KOAH'ta öz yönetim 'yapılandırılmış ancak bireyselleştirilmiş ve motivasyonu, kavramayı, hastaların sağlık davranışlarını olumlu yönde desteklemeyi, hastalığını daha iyi yönetebilme yeteneğini geliştirme hedefleri ile sıklıkla çok bileşeni olan yaklaşımdır' olarak tanımlanmıştır (13, 56). Öz yönetim ile hastanın günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırıcı, semptomları azaltıcı ve gelecekte karşılaşılabileceği sorunlarla baş edebilme davranışları kazandırılır.

2.9.2. Risk Faktörlerinin Azaltılması

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) birçok risk faktörünün rol oynamasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalıktan korunmak söz konusu olduğunda hastalığın gelişim sürecindeki bu risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır. Sigaranın bırakılması, aşıların uygulanması, çevresel ve mesleki maruziyetlerin azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması KOA'da önleme stratejileridir.

Sigara, hastalığın oluşumunda ve prognozunda önemli bir yere sahiptir. KOA'nın doğal seyrini etkileme kapasitesi en yüksek tedavi, sigaranın bırakılmasıdır (9). Erken dönemde sigaranın bırakılması önemlidir. Hastalığın ileri evresinde dahi sigaranın bırakılması FEV₁'in düşüş hızını azaltmaktadır. Bu nedenle herhangi bir sebepten başvuran hastalarda sigara maruziyetinin sorgulanması, sigara alışkanlığı olan hastaların davranışsal bilişsel tedavi ve gerekirse farmakolojik tedavi ile uygulanarak sigaranın bırakılması önerilir.

Dumana, mineral ve biyolojik tozlara maruz kalınan birçok mesleğin KOA gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. İş yerlerinde partikül ve gaz yükünü azaltmaya yönelik olarak uygulanacak çözümler, KOA gelişimini önlemede etkili olacaktır. İç ve dış ortam hava kirliliğinin azaltılması, engellenmesi, biyomas maruziyetinin önlenmesi için alınacak tedbirler hastalığın gelişme riskini azaltacaktır.

Alevlenmelerin azaltılması amacıyla hastalara aşı yaptırılması önerilmektedir. KOA hastalarında influenza ve belli durumlarda da pnömokok aşısı önerilmektedir. Mevsimsel influenza enfeksiyonları genel popülasyonla karşılaştırıldığında KOA hastalarında mortaliteyi 10 kat artırır (13). İnfluenza

aşısı hastaneye yatış gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonları gibi ciddi hastalığı ve ölümü KOAH'lı hastalarda azaltabilir. Her hastaya mevsimsel influenza aşısının yapılması ve her yıl tekrarlanması önerilmektedir (1, 9).

GOLD 2021 raporunda, pnömokok aşılmasının KOAH alevlenme riskini azalttığı belirtilmektedir. Polisakkarit aşı (PPSV23) ve konjüge aşı (PCV13) olmak üzere iki tür pnömokok aşısı mevcuttur. GOLD tarafından FEV₁ değeri %40'ın altındaki 65 yaşından küçük hastalarda ve ek hastalığı olan KOAH hastalarına pnömokok aşısı yaptırılması tavsiye edilmektedir.

2.9.3. Stabil KOAH Tedavisi

Stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yönetimi; risk faktörleri, 'Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)' spirometrik evresi, semptom ve alevlenme riskine dayanan GOLD ABCD evrelemesi, tedavi uyumu ve komorbiditelerin değerlendirilmesi ile sağlanır. GOLD 2021 güncellemesine göre KOAH yönetim sürecinde izlenilecek yol Şekil-2'de gösterilmiştir. Stabil KOAH tedavisi farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi olmak üzere iki gruba ayrılır. Hastaların hem semptomları hem de alevlenme durumları her vizitte ayrıntılı değerlendirilmelidir. Başlangıç değerlendirmesinde alfa-1 antitripsin düzeyinin ölçülmeli, aşılama, fiziksel aktivite, sağlıklı yaşam, başlangıç ilaç tedavisi anlatılmalı, inhaler teknik öğretilmeli ve komorbiditeler dikkate alınmalıdır. Hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik tedavilerdeki gerekli düzenlemeler hastanın ihtiyacına göre biçimlendirilir. Takip dönemlerinde inhaler tedaviye uyum, inhaler tekniklerin doğruluğu, oksijen ya da noninvaziv

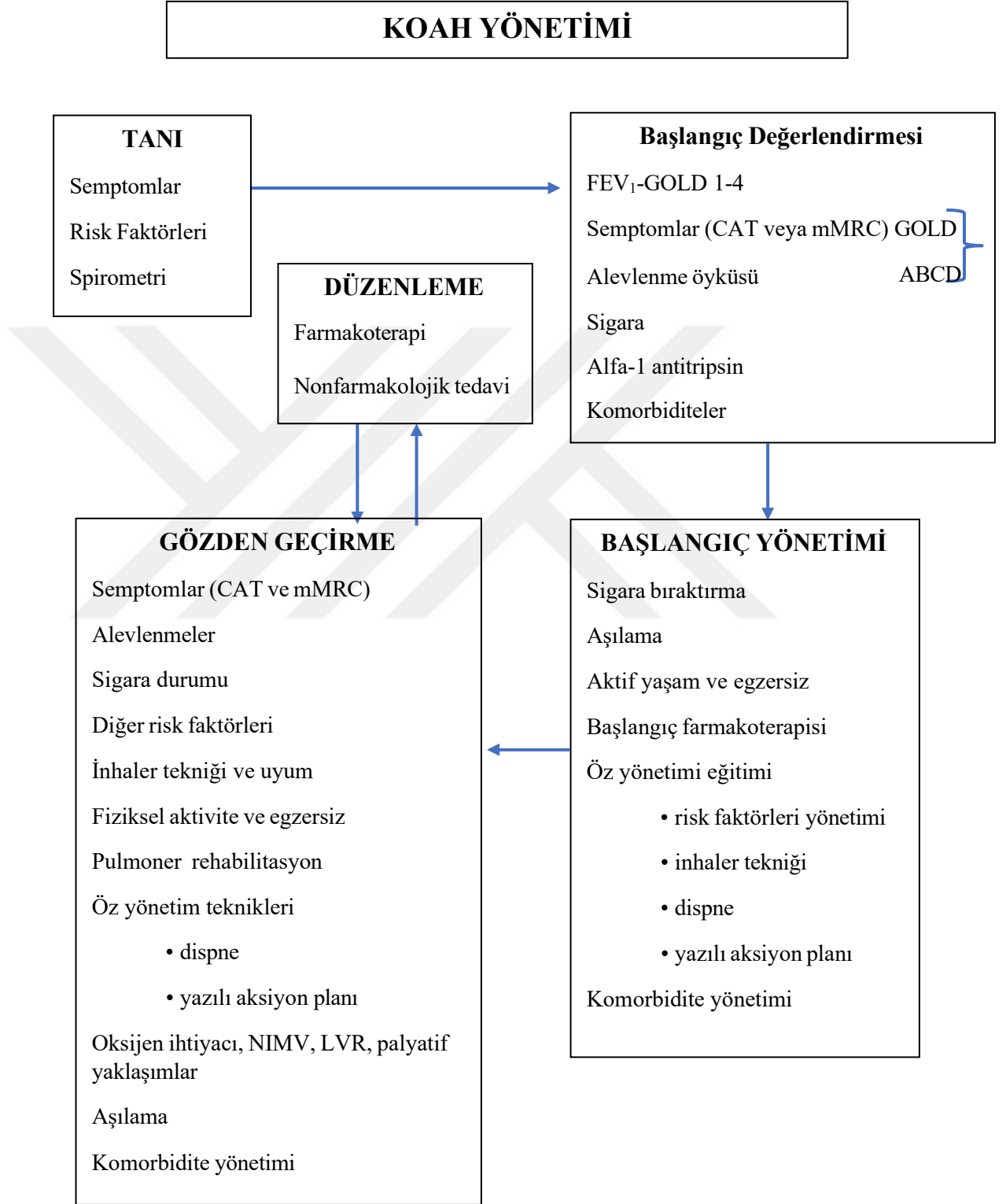
mekanik ventilatör gereksiniminin değerlendirilmesi ve komorbidite yönetimi önemlidir (Şekil 2).

2.9.3.1. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin amacı, semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak ve hastaların sağlık durumunu ve egzersiz toleransını arttırmaktır. KOAH'ta ana tedavi bronkodilatör tedavidir. Kullanılan ilaçlar; bronkodilatörler, antiinflamatuvarlar ve diğer ilaçlar olmak üzere 3 grupta incelenebilir.

Bronkodilatörler

Hava yolu düz kas tonusunu azaltarak daralmış olan hava yolunun genişlemesini ve böylelikle ekspiratuvar hava akımının düzelmesini sağlar. İstirahat ve egzersiz sırasındaki dinamik hiperinflasyonu azaltarak egzersiz kapasitesinde artış sağlarlar. Düzenli olarak kullanımı ile semptomları azaltmak ya da önlemek üzere kullanılır. Kısa ve uzun etkili Beta2 agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinler bu grupta yer alırlar.



Şekil-2. KOAH yönetimi süreci (1, 9).

Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporundan uyarlanmıştır.

CAT: KOAH değerlendirme testi, mMRC: Modifiye Medical Council, FEV₁: Zorlu ekspiryumun birinci saniyesindeki volüm, NMIV: Noninvaziv ventilasyon, LVR: Akciğer volüm küçültme.

β2 agonistler

Havayolu düz kas hücrelerinin membranındaki β2 reseptörleri uyarak hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Hücre içi kalsiyum (Ca⁺⁺) düzeyi azalır ve düz kas relaksasyonu olur (13). Salbutamol, terbutalin, fenoterol, levalbuterol kısa etkili β2 agonistlerdir. Etkileri dakikalar içinde başlayıp, 15-30 dakikada en üst düzeye ulaştıktan sonra 4-6 saat sürer. İhtiyaç halinde veya düzenli kullanımları FEV₁ ve semptomları iyileştirir (9, 13). Formeterol ve salmeterol 12 saat etkilidir. Uzun etkili β2 agonistler (LABA); FEV₁, akciğer hacimleri, dispne, alevlenme ve hastaneye yatış sayılarında iyileşme sağlar ancak akciğer fonksiyon düşüş hızı ve mortalite üzerine etkileri yoktur. Vilanterol ve indakaterol, 24 saat etkili ultra uzun etkili β2 agonistlerdir (1, 9). β 2 agonistlere bağlı yan etkiler genellikle doz ilişkilidir. Yan etkiler; nebulizasyon ve oral formlarında inhaler formlarına göre daha sık gözlenir. Temel yan etki, beta adrenerejik reseptörlerin direkt stimülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan tremordur. Kalp kasının β2 reseptörleri nedeniyle kontraktilitede artış, periferik vasküler dirençte azalma, kan basıncı ve kardiyak atım volümde artış gözlenebilir. Taşikardi, palpasyon ve QT aralığında uzama, en sık tanımlanmış kardiyak yan etkilerdir. Hiperglisemi, hipokalemi ve hipomagnezemi metabolik yan etkiler arasındadır. Hipokalemi yatkınlığı olan kişilerde kardiyak aritmi riskini artırabilir.

Antikolinerjikler

Antikolinerjik ilaçlar, muskarinik reseptörlerden muskarinik 3(M3) reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler. M1 ve M3 reseptörleri, bronkokonstrüksiyon ve submukozal bezlerin uyarılmasından sorumludur. M2 reseptörleri ise nöral iletide negatif “feedback” etki gösterir. M2 reseptörlerin inhibisyonu asetilkolin salınımını artırır. İdeal bir antikolinerjik M1 ve M3 reseptörleri bloke ederken, M2 reseptörleri bloke etmemelidir. İpratropium ve oksitropium kısa etkili antikolinerjik ilaçlardır. Bu ilaçlar, M2 ve M3 reseptörlerine bağlandığından potansiyel olarak bronkokonstrüktör etki de yapabilir. Tiotropium, aklidinyum, glikopronyum bromid, umeklidinyum ise uzun etkili antimuskariniklerdir (LAMA). LAMA’lar M3 reseptörlerine daha uzun süre bağlanırken, M2 reseptörlerinden daha hızlı şekilde ayrılır. Böylece daha uzun bronkodilatör etki gösterirler (1, 13). Tiotropium, alevlenme ve hastane yatışlarında azalma ile birlikte FEV₁ ve yaşam kalitesinde artışı sebep sağlar. Antikolinerjik ilaçların yan etkileri ağız kuruluğu ve metalik tat, hafif öksürük, prostatizm semptomları, konstipasyon, glokomda artıştır (57).

Metilksantinler

KOAH tedavisinde en eski bronkodilatör etkili ilaçlardır. Fosfodiesteraz enzimini nonselektif olarak inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır ve düz kas relaksasyonu sağlarlar (57). En yaygın kullanılan formu teofilindir. Teofilinin, bronkodilatör etkisinin ortaya çıkması için güvenli terapötik doz aralığı 10-20 mg/litre arasındadır. Bronkodilatör etkisinin yanı sıra diyafram kontraktilesini artırır. Ayrıca düşük doz kullanımlarının fosfodiesteraz 4 (PD4) enzimini zayıf

inhibe etmek ve histon deasetilaz aktivitesini artırmak suretiyle antiinflamatuvar etki gösterdiğine dair kanıtlar vardır (58). En sık yan etkileri bulantı, kusma, gastrik irritasyon, çarpıntı, ritim bozukluğu, baş ağrısı uykusuzluk, irritabilitedir (49). Şüpheli durumlarda, plazma teofilin düzeyi ilacın son kullanımından 12 saat sonra alınarak takip edilmeli ve tedavi ona göre düzenlenmelidir.

Antiinflamatuvar Tedaviler

KOAH'ta antiinflamatuvar tedavi alevlenmelerin azaltılması amacıyla kullanılır. İnhaler kortikosteroidler (İKS), oral glukokortikoidler, fosfodiesteraz-4 inhibitörleri (PDE4), antibiyotikler, mukolitik, antioksidan ajanlar ve diğer bazı antiinflamatuvar ajanlar (simvastatin, lökotrien antagonistleri) bu grupta yer alır.

İnhaler Kortikosteroidler (İKS)

İnhaler kortikosteroidlerin (İKS) KOAH'ta antiinflamatuvar etkinliği sınırlı olup tek başına kullanımları önerilmemektedir. Pek çok çalışma tek başına İKS tedavisinin KOAH'ın doğal seyrini değiştirmediğini göstermiştir (59, 60). β_2 -agonistler, teofilin, makrolidler kısmen kortikosteroid duyarlılığını arttırabilir (61, 62). İKS'lerin tek başına etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, FEV₁'deki azalmaya ve mortaliteye etkisi olmadığı bulunmuştur (63). İKS ve LABA'lar arasında çift yönlü sinerjistik etki olduğu gösterilmiştir (64). Bu nedenle KOAH tedavisinde LABA'lerle kombine formları kullanılır. Bir önceki yıl en az bir alevlenme geçiren hastaların dahil edildiği bir çok çalışmada tek başına LABA ile karşılaştırıldığında sabit doz LABA ve İKS kombinasyonunun faydalı olduğu bulunmuştur (65). The Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) çalışması, plasebo ile karşılaştırıldığında LABA ve İKS kombinasyonunun alevlenmeleri %25

azalttığını göstermiştir (66). Kan eozinofil sayısı, İKS tedavisinden fayda görecekt hastaların belirlenmesine kılavuzluk yapabilir. Kan eozinofil sayısı<100 hücre/ μ L olan hastaların İKS tedavisinden hiç veya çok az fayda gördüğü, eozinofil sayısı>300 hücre/ μ L hastaların İKS tedavisinden en fazla fayda gördüğü belirlenmiştir. İKS'lerin diğer endikasyonları astım-KOAH birlikteliği, İKS'siz tedavi rejimleriyle sık alevlenme geçiren hastalardır. İKS'lerin yan etkileri arasında, kandidiyazis, disfoni, osteopeni, katarakt, glokom, adrenal süpresyon, mikobakteri enfeksiyonları ve pnömoni yer alır (67).

LABA+LAMA+İKS içeren üçlü inhaler tedaviler, tek başına LAMA, LABA/İKS ya da LAMA/İKS kombinasyonları ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonlarında, hastaların bildirdiği sonuçlarda ve alevlenmelerin önlenmesinde düzelme sağlayabilir (1, 9). TRIBUTE çalışması, semptomatik KOAH'lı, şiddetli veya çok şiddetli hava akımı kısıtlaması olan ve idame tedavisine rağmen alevlenme öyküsü olan hastalarda, LAMA+LABA+İKS üçlü inhaler tedavisinin (beklametazon dipropiyonat+formoterol fumarat+glikopironyum), LAMA+LABA (indakaterol+glikopironyum) kombinasyonuna göre pnömoni riskini artırmadan orta ile şiddetli alevlenme oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (68). Üçlü tedaviler konusunda yapılan diğer çalışma göre ise LAMA+LABA+İKS üçlü inhaler tedavisinin (umeclidinium, vilanterol ve flutikazon furoat), LABA+LAMA (umeclidinium ve vilanterol) ve LABA+İKS (vilanterol ve flutikazon furoat) kombinasyonlarına göre orta veya şiddetli alevlenmeleri azalttığı görülmektedir (69). Aynı zamanda bu çalışma üçlü tedavinin LABA+LAMA kombinasyonuna göre hastaneye yatışı da azalttığını savunmaktadır (69). TRINITY çalışmasında ise

semptomatik KOAH'ı olan, FEV₁'i %50'den az ve alevlenme öyküsü olan hastalarda LAMA+LAMA+İKS sabit üçlü inhaler tedavisi ile (umeclidinium, vilanterol ve flutikazon furoat), LAMA (tiotropiyum), LAMA (tiotropiyum) ve LABA+İKS (beklametazon dipropiyonat+ formoterol fumarat) açık üçlü kombinasyonu tedavilerine göre orta veya ağır alevlenmelerin daha az görülmüştür (70). IMPACT ve ETHOS çalışmaları ise LAMA+LABA+İKS sabit üçlü inhaler tedavisinin LAMA+LABA ya da LABA+İKS kombinasyonuna göre mortaliteyi azalttığına dair kanıtlar sunmaktadır (71, 72). Son dönemde elde edilen veriler ışığında GOLD 2021'de önceki yıldan farklı olarak sık alevlenme geçiren hastalarda üçlü tedavinin LABA + LAMA'ya göre mortalite avantajı olabileceği belirtilmiştir (1, 9). Sonuç olarak GOLD 2021'de yer alan önerilere baktığımızda; ağır alevlenme öyküsü, yılda ikiden fazla orta alevlenme öyküsü, kan eozinofil sayısının > 300/μL olması, birlikte astım olması İKS kullanılması için öneride bulunan hastalardır. Ancak yılda bir orta alevlenme, kan eozinofil sayısının 100-300/μL olduğu durumlarda İKS verilmesi düşünülebilir. Tekrarlayan pnömoni öyküsü, mikobakteri enfeksiyonu öyküsü olan, kan eozinofil sayısının <100/μL olduğu hastalarda ise kullanılmamalıdır.

Oral Glukokortikoidler

Akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda, acil servise başvuranlarda sistemik steroidler; tedavi başarısızlığını, relapsı, nefes darlığını azaltır. Akciğer fonksiyonlarında düzelme sağlar. Oral glikokortikoidlerin kısa sürede emilerek etkilerinin ortaya çıktığı ve intravenöz kullanım kadar etkili olduğu

bilinmektedir. KOAH atağında kullanılacak optimum steroid dozu bilinmemektedir. Olası yan etkiler nedeniyle yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Günlük 30-40 miligram oral prednizolonun 7-10 günlük kullanımının yeterli olduğu bildirilmektedir (1).

Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) İnhibitörleri

Selektif PDE-4 inhibitörü olan roflumilast, hücre içi cAMP düzeyini artırarak hücrel inflamatuvar aktiviteyi azaltır (73). Kronik bronşiti olan, ağır-çok ağır KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve orta/ağır alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir (74). Bulantı, ishal, iştahsızlık, uykusuzluk, baş ağrısı, depresyon ve kilo kaybı gibi yan etkiler görülebilir.

Antibiyotikler

Makrolitler, antiinflamatuvar ve immünmodülatuvar etkilerinden dolayı kullanılabilirler. Ayrıca, makrolitler biyofilm üretimini değiştirirler ve alveolar makrofajların bakteriyel klirens ve fagositoz yeteneğini artırır (75-77). Uzun süreli azitromisin (250 mg/gün veya 500 mg haftada üç kez) veya eritromisinin (500 mg günde iki kez) bir yıl süreyle kullanılmasının alevlenme riskini azalttığı gösterilmiştir (78, 79). Bir yıldan daha uzun süreli etkinliğini değerlendiren veri yoktur. Azitromisinin, QT aralığında uzama, bakteriyel dirençte artma ve işitmede azalma gibi yan etkileri vardır.

Mukolitikler (N-asetilsistein, karbosisistein, erdosteine)

Erdosteine, karbosisistein, N-asetilsistein (NAC) kullanımı alevlenmeleri azaltabilir ve sağlık durumunda düzelme sağlayabilir (80).

Diğer Antiinflamatuar Ajanlar

Simvastatin alevlenme riski artmış hastalarda alevlenmeleri azaltmamaktadır. Lökotrien antagonistlerle ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır (1, 9).

Başlangıç Farmakolojik Tedavisi

KOAH'ta, farmakolojik tedavinin semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azalttığı, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirdiği bilinmektedir. Farmakolojik tedavi sadece semptomatik hastalarda verilmelidir. Semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez. Semptomu olmayan hastalarda risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı ve fiziksel aktivite tavsiye edilmelidir (1, 9, 81). Hangi bronkodilatör ajanın seçileceği; ilacın bulunabilir olmasına, yan etki profiline ve hasta tercihinine göre yapılır (1, 9). Başlangıç farmakolojik tedavi şekil-3'te gösterilmiştir.

BAŞLANGIÇ FARMAKOLOJİK TEDAVİ

≥ 2 orta alevlenme veya ≥ 1 hastaneye yatış	Grup C LAMA	Grup D LAMA veya LAMA + LABA* veya İKS + LABA** *Sık semptom varsa düşünülmeli (örn. CAT > 20) ** Eozinofil ≥ 300 ise düşünülmeli
0 veya 1 orta alevlenme (hastaneye yatış olmaksızın)	Grup A Bir bronkodilatör mMRC 0-1 CAT < 10	Grup B Uzun etkili bir bronkodilatör (LABA veya LAMA) mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

Şekil-3. GOLD 2021’ye göre farmakolojik tedavi önerileri

Türk Toraks Derneği’nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporundan uyarlanmıştır.

Grup A

GOLD 2021 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide nefes darlığı düzeyine göre kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir (1, 9).

Grup B

GOLD 2021 raporuna göre bu gruptaki hastalara herhangi bir uzun etkili bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması önerilmektedir (1, 9). Çok semptomatik bir hastada ikili kombinasyon tedavisi (LABA + LAMA) başlanması akciğer fonksiyonları, semptomlar ve alevlenmeler üzerine daha etkilidir (9, 82).

Grup C

GOLD 2021’e göre bu gruptaki hastaların başlangıç tedavisinin tek bir uzun etkili bronkodilatör ile yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda LAMA’nın alevlenmelerin önlenmesinde LABA’ya göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda tedaviye LAMA ile başlanması önerilmiştir (83, 84).

Grup D

GOLD 2021 raporuna göre D grubu hastada başlangıç tedavisi olarak tek LAMA veya CAT skoru 20’nin üzerinde olan olgularda LABA + LAMA veya kan eozinofil düzeyi $\geq 300/\text{mm}^3$ olan olgularda İKS + LABA kullanılması önerilmiştir (1, 9).

Takipte Farmakolojik Tedavi

Başlangıç tedavisi verilen ve takibe gelen hastada hem semptom hem de alevlenme durumu sorgulanır. Bu değerlendirmeye göre hastanın yeni tedavisi

kararlaştırılır. Hastanın değerlendirilmesinde önemli unsurlardan biri ilaç etkinliğidir. İlaç etkinliğine karar vermeden önce inhaler ilaç tekniği her vizitte değerlendirilmelidir (1, 9). GOLD 2021'e göre takip sürecinde olan hastanın nasıl değerlendirilmesi gerektiği Şekil-4'te gösterilmektedir.

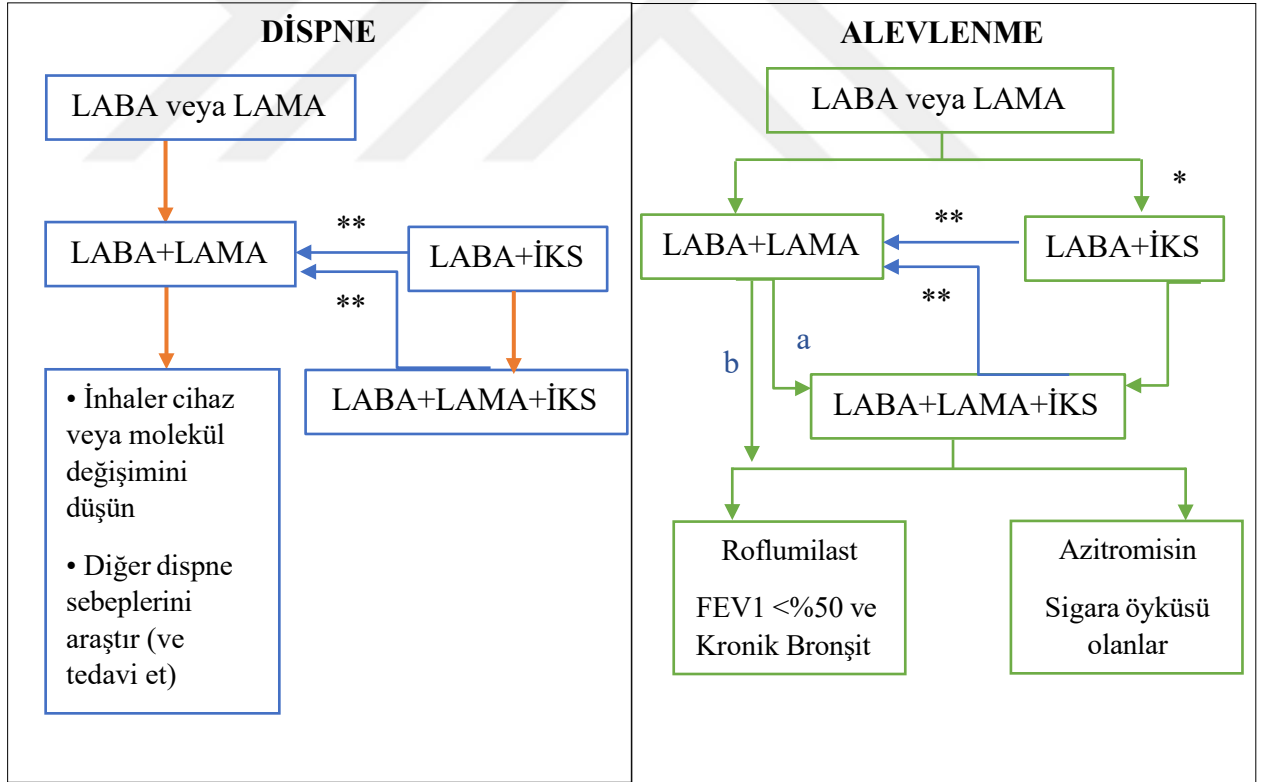


TAKİPTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

1. Başlangıç tedavisine yanıt uygun ise, devam ettir

2. Değil ise:

- Dominant gözüken tedavi edilebilir özelliği tespit et (dispne veya alevlenmeler). Eğer alevlenme ve dispne hedeflenmesi gerekirse alevlenme yolağını tercih et
- Hastayı mevcut tedavisine uygun kutucuğa yerleştir ve talimatları uygula
- Yanıtı değerlendir, düzenle ve tekrar gözden geçir
- Bu öneriler tanı anındaki ABCD sınıflandırmasında bağımsızdır



Şekil-4. Takipteki Farmakolojik Tedavi.

Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Raporundan uyarlanmıştır.

*Eğer kan eozinofil sayısı (hücre/mL) ≥ 300 veya kan eozinofil sayısı ≥ 100 ve son 1 yılda ≥ 2 orta alevlenme/1 hastane yatışı gerektiren ciddi alevlenme

**** İKS'nin kesilmesi veya değiştirilmesi durumu:** Pnömoni, başlangıç endikasyonunun hatalı oluşu veya yanıt yetersizliği

a: Eğer kan eozinofil sayısı ≥ 100 ise düşün

b: Eğer kan eozinofil sayısı <100 ise düşün

Dispne yolağı

Tek başına LABA veya LAMA tedavisi alan hastada dispne devam ediyorsa o zaman LABA + LAMA tedavisine geçilebilir. Tedavi değişikliği kararı vermeden önce inhaleler teknik iyice kontrol edilmeli ve nefes darlığı yapabilecek ek hastalıklar araştırılıp doğru biçimde tedavi edilmelidir. İKS + LABA içeren rejimler kullanan hastalarda dispne artışı olduğu zaman LAMA eklenebilir. Tedavi artışına rağmen nefes darlığında iyileşme olmayan bir hastanın tedavisi tekrar azaltılabilir ve etken madde ya da cihaz değişikliğine gidilebilir. Bu kişilerde komorbidite, ilaç uyumu çok iyi araştırılmalıdır. Eğer hastanın başlangıç tedavisinin hatalı seçildiği düşünülüyorsa (örn. alevlenme riski olmayan bir hastaya İKS'li bir rejim verildiyse) etkisiz tedavi veya yan etki çıkması halinde tedavi azaltılabilir ve İKS kesilebilir. Alevlenme riski olmayan hastalarda İKS kesilebileceğine yönelik veriler mevcuttur (85, 86).

Alevlenme yolağı

Tek başına LABA veya LAMA kullanan bir hasta alevleniyorsa her iki ilaç kombine edilebilir (87). Son bir yılda bir alevlenme geçiren ve eozinofil sayısı $\geq 300/\text{mm}^3$ olan bir hastada İKS + LABA'ya geçilebilir. LABA + LAMA başlanan bir hastada son bir yılda ≥ 2 orta alevlenme veya ≥ 1 ağır alevlenme varsa ve kan eozinofil sayısı $\geq 100/\text{mm}^3$ ise İKS + LABA denenebilir. İKS + LABA veya LABA + LAMA tedavisine rağmen, alevlenmesi devam eden ve periferik kan eozinofil

düzeýi> 100/mm³ olan hastada İKS + LABA + LAMA'ya geçilebilir (1, 9). Eğer hastada eozinofil sayısı 100/mm³ 'ün altında ise, İKS'nin etkili olması beklenmediğinden bu gruba PDE-4 inhibitörü olan roflumilast ya da makrolid tedavisi verilebilir (1, 9). Roflumilast, FEV₁ <%50 olan, kronik bronşitik fenotipi olan ve son bir yılda en az bir hastane yatışı gerektiren alevlenme öyküsü olan hastalarda önerilir (88). Makrolid tedavileri içinde azitromisin en çok kullanılan ajandır ve sigarayı bırakmış hastalarda daha etkilidir. Haftada üç gün 500 mg/gün azitromisin bir yıl süreyle önerilir (1, 9).

2.9.3.2. Nonfarmakolojik Tedaviler

İlaç dışı tedaviler, pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), uzun süreli non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi, cerrahi tedaviler ve bronkoskopik volüm azaltıcı tedavilerden (BVAT) oluşmaktadır.

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon, kronik solunum hastalıkları tedavisinde standart bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Kronik solunum hastalığı olan kişilerde, ilaç tedavileri ile uygulanması gereken eğitim, egzersiz, beslenme ve psikolojik danışmanlık ve destek tedavisini içerir. Pulmoner rehabilitasyon bütünleşmiş hasta bakımının bir parçası olarak kabul edilmelidir. KOAH hastalarının pulmoner rehabilitasyondan faydalanımları belirgindir ve rehabilitasyonun nefes darlığı, sağlık durumu ve egzersiz toleransını iyileştirmede en etkili tedavi olduğu gösterilmiştir (89). Solunum kaslarının, alt ve üst ekstremitelerin egzersiz

kapasitesinin iyileştirilmesi hedef alınmalıdır. Optimum yarar için, haftada en az iki kez 6-8 hafta süren programlardan yararlanılabilir. Pulmoner rehabilitasyon KOAH'ta depresyon ve anksiyetenin azaltılmasında da yardımcı olabilir.

Destek, Palyatif, Yaşam Sonu Tedaviler

KOAH semptom temelinde palyatif tedavi gerektiren yorgunluk, dispne, depresyon, anksiyete ve uykusuzluk gibi birçok bileşenden oluşan oldukça semptomatik bir hastalıktır.

KOAH'ta nefes darlığı için; opiyatlar, nöromusküler elektriksel stimülasyon, göğüs duvarı vibrasyonu, yüze hava üfleyen fanlar, oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon ve noninvaziv mekanik ventilasyon faydalı olabilir (9).

KOAH'ta beslenme bozukluğu prognoz açısından önemlidir. KOAH'lı malnütre hastalarda beslenme desteği kilo alımı, solunum kaslarında güçlenme ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeye yol açar (9, 90).

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)

Stabil dönemde kronik solunum yetmezliği ve istirahat hipoksemisi olan hastalarda, günde 15 saat ve üzerinde uygulanan tedavi yöntemidir. İstirahatte ciddi hipoksemisi olan hastalarda sağ kalım üzerine olumlu etkisi vardır. Arter kan gazında parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) <50 mmHg veya oksijen satürasyonu (SaO_2) <88 olan hastalara önerilir. Yine pulmoner hipertansiyon, polisitemi (hematokrit >55), periferik ödem veya kalp yetersizliği bulunan hastalarda $PaO_2=55-60$ mmHg ve/veya $SaO_2<89$ olması durumunda USOT verilmelidir (1, 9). Oksijen tedavisinin primer hemodinamik etkisi, pulmoner hipertansiyonun progresyonunun önlenmesidir. USOT hipoksemiye sekonder polisitemiyi düzeltir,

pulmoner hipertansiyonu düşürür, kor pulmonaleye bağlı sağ kalp yetmezliğini düzeltir. Efor kapasitesini artırır, günlük yaşam etkinliklerini olumlu etkileyerek yaşam kalitesini yükseltir ve süresini uzatır. Verilecek oksijen konsantrasyonu $PaO_2 > 60$ mmHg veya $SaO_2 > \%90$ olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu değerler ile vital organ fonksiyonları sağlanabilmektedir, genellikle 2-4 L/dk arasındaki destekle bu değerlere ulaşılır. Gerekirse uyku ve egzersizde oksijen miktarı 1 L/dk artırılmalıdır. Hastalar bu tedaviyi günde en az 15-18 saat almalıdır (1, 9, 13).

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Alevlenmelerin tedavisinde kısa süreli noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi hayat kurtarıcıdır ve hastaların invaziv mekanik ventilatöre bağlanmasını önler. KOAH'lı hastalarda stabil dönemde seçilmiş olgularda uzun dönem NIMV tedavisi faydalı olabilir.

Uyku apne hastalığı olmayan ağır KOAH'lı hastalarda uzun dönem NIMV kriterleri:

- ✓ Optimal tedaviye rağmen semptomatik hastalar
- ✓ $PaCO_2 \geq 55$ mmHg veya
- ✓ $PaCO_2$ 50–54 mm-Hg ve nokturnal hipoventilasyon bulguları (oksijen tedavisi altında 5 dakikadan uzun süreli saturasyonun $\%89$ 'un altında olması)
- ✓ Tekrarlayan hastaneye yatıştır (91).

Girişimsel Tedaviler

Cerrahi Girişimler

Büllektomi, akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC) ve akciğer transplantasyonu KOAH'lı olgularda uygulanan cerrahi girişimlerdir.

Akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC); amfizematöz kısımların çıkartılarak hiperinflasyonu azaltan ve solunum kaslarının etkinliği arttıran bir cerrahi girişimdir. AVAC elastik geri çekim basıncını arttırarak ekspiratuvar akım hızlarını iyileştirir, dolayısıyla alevlenmeleri azaltır. Üst lobda hâkim, ağır amfizemli hastalarda medikal tedavi ile karşılaştırıldığında AVAC, sağ kalımı iyileştirir. $FEV_1 \leq \%20$ olan ağır amfizem hastaları ile homojen amfizemi olan veya $DLCO \leq \%20$ olan hastalarda AVAC, medikal tedaviye göre daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (92).

Büllektomi, KOAH'lı olgularda gelişen büyük büllerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Büller gaz değişimine katılmaz ve çevresindeki sağlıklı akciğere baskı uygular. Büllerin çıkartılması komşu akciğer parankiminin rahatlamasına olanak tanımaktadır. Büllektomi sonrası; hava yolu obstrüksiyonu, akciğer volümleri, hipoksemi ve hiperkapni, egzersiz kapasitesi, nefes darlığı ve yaşam kalitesinde kısa süreli düzelmeler olabilir. Dispneye neden olmasa bile; büyüyen, enfekte olan, pnömotoraks, hemoptizi ve göğüs ağrısına yol açan ya da malignite kuşkusu olan büllerin de çıkartılması gerekmektedir.

Akciğer transplantasyonu çok ağır KOAH'lı olan seçilmiş uygun hastalarda düşünülmelidir. KOAH için tek akciğer ya da çift akciğer transplantasyon seçimi tartışmalıdır. Hasta seçimi; akciğer fonksiyon kısıtlılığı, sağkalım beklentisi,

komorbid hastalıklar ve hasta tercihleri doğrultusunda planlanmalıdır. Tek ya da çift taraflı akciğer transplantasyonu sonrasında solunumsal parametreler belirgin düzelmekte, ancak bu işlem sonrası immunsüpresyon gerektiği için yüksek morbidite ve erken dönem mortalite ciddi sorun oluşturmaktadır. Akciğer transplantasyonu için yönlendirme kriterleri şunlardır:

- ✓ Bronkoskopik veya cerrahi volüm azaltıcı yöntemler için uygun olmayan ileri evre KOAH
- ✓ BODE indeksi (beden kitle indeksi, obstrüksiyon, dispne ve egzersiz kapasitesi): 5-6
- ✓ $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ (6.6 kPa) ve/veya $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ (8.0 kPa)
- ✓ $\text{FEV}_1 < \%25$ tahmini değeri

Bronkoskopik Girişimler

Amfizemli hastalarda endobronşiyal valf (EBV), bronkoskopik volüm azaltıcı sarmal (BVAS) ve termal buhar ablasyon (TBA) bronkoskopik volüm azaltıcı tedaviler (BVAT) arasındadır. Sigarayı bırakan, optimal tedavi almakta olan seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır. BVAT öncesi hastalar, tıbbi öykü, solunum fonksiyon testleri, toraks tomografisi, 6 dakika yürüme mesafesi ölçümü ile değerlendirilmelidir. Bronkoskopik volüm azaltıcı tedavilerin endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo-8’ de gösterilmektedir.

Endobronşiyal valf (EBV) tedavisi, kollateral ventilasyonu olmayan, heterojen veya homojen amfizemli hastalarda uygulanabilir. Komplikasyonlar arasında, alevlenme sıklığında artış, hemoptizi, pnömotoraks, göğüs ağrısı, migrasyon, granülasyon oluşumu sayılabilir.

Bronkoskopik volüm azaltıcı sarmal (BVAS) tedavisi, heterojen veya homojen amfizemli hastalara uygulanabilir. EBV tedavisinden farklı olarak kollateral ventilasyonun değerlendirilmesine gerek yoktur. Ancak tedavinin uygulanacağı hastaların yeterli akciğer parankimine sahip olması şarttır. İşlem genel anestezi altında, floroskopi eşliğinde uygulanır. Alevlenme sıklığında artış, alt solunum yolu enfeksiyonları, hemoptizi, göğüs ağrısı, pnömotoraks ve pnömonitis gibi komplikasyonlar görülebilir.

Termal buhar ablasyon (TBA), kollateral ventilasyonu olan veya olmayan heterojen amfizemlilerde önerilir (1, 13, 93). Hedef segmentin hava-doku yoğunluğuna göre buhar enerji dozu hesaplanır. Sıcak buharın uygulanması, artmış lokal inflamatuvar yanıt, geri dönüşsüz parankimal fibrozis ve hacim kaybıyla sonuçlanır. Artmış lokal inflamatuvar yanıtla bağlı ateş, öksürük, balgam, dispne ve hemoptizi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (94).

Tablo-8. Bronkoskopik volüm azaltıcı tedavilerin genel endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
✓ KOAH-Amfizem ✓ FEV1 %20–45 ✓ RV>%175 ve RV/TLC>%58 ✓ Optimal medikal tedavi ✓ Sigarayı bırakmış olmak ✓ Pulmoner rehabilitasyon sonrası ✓ Semptomatik (mMRC>1) ✓ 6 dakika yürüme mesafesi: 100–500 m	✓ Bronşiektazi (klinik anlamlı) ✓ Akciğer cerrahisi: Lobektomi, pnömonektomi, akciğer transplantasyonu ✓ Ağır hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$) ve/veya hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 45 \text{ mmHg}$) ✓ DLCO<%20 ✓ Pulmoner HT (PAB>50 mmHg) ✓ Konjestif Kalp Yetmezliği (EF<%40) ✓ Komorbidite varlığı (sağ kalım ve performansı etkileyen) ✓ Antikoagülan veya antiagregan tedavi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, RV: Rezidüel volüm, TLC: Total akciğer kapasitesi, mMRC: Modifiye medical research council, HT: Hipertansiyon, PAB: Pulmoner arter basıncı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

2.9.4. Alevlenmelerin Tedavisi

KOAH alevlenmeleri; dispne, öksürük, balgam miktarı ve pürülansında akut kötüleşme ile karakterize ve mevcut tedavide değişiklik gerektiren olaylardır (1). KOAH alevlenmeleri, sağlık durumunu, hastaneye yatış ve yeniden başvuru oranlarını ve ayrıca hastalığın seyrini olumsuz etkilediğinden KOAH yönetiminde önemli olaylardır.

Alevlenme şiddetinin sınıflandırılması da yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir. Buna göre; KOAH alevlenme hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır. Tedavi için sadece kısa etkili bronkodilatörlerin eklenmesi yeterli ise hafif alevlenme; kısa etkili bronkodilatörlere ilave olarak, sistemik steroid ya da antibiyotik tedavisi gerektiriyorsa orta alevlenme; acil başvurusu ya da hastane yatışı ile sonuçlanıyorsa da ağır alevlenme olarak sınıflandırılmaktadır. Hafif alevlenmeler genellikle evde hastanın kullandığı kısa etkili kurtarıcı ilaçları arttırması ile çözümlenir. Ancak karmaşık ve dirençli semptomlarla seyreden orta/ ağır şiddetteki alevlenmelerde diğer hastalıklarla ayırıcı tanıya gitmek için hastanede tanısal testlerin yapılması ve geniş kapsamlı tedavilerin verilmesi gerekir (1).

KOAH alevlenmesinde öncelikle tanının doğrulanması ve etiyolojinin belirlenmesi gerekir. Alevlenmeler esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenirler, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de alevlenmelere sebep olabilirler. En sık izole edilen virüs soğuk algınlığının sebebi olan insan rinovirüsüdür. Önceden KOAH'ı olduğu bilinen hastalar; alevlenmelerin sık görüldüğü sonbahar-kış aylarında nefes

darlığı nedeniyle acil servise başvurduğunda çoğu kez “KOAH alevlenmesi” olarak ele alınırken, enfeksiyon dışı nedenler (pnömoni, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, plörezi, kot kırıkları/göğüs travması, sedatif ajanların, narkotiklerin ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımı, sağ ve/veya sol kalp yetersizliği ya da aritmiler, uzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili sorunlar) gözden kaçabilir (95). Bu nedenle KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir.

KOAH alevlenmesinde yaklaşım, klinik duruma ve alevlenmenin ciddiyetine göre değişir. Başlangıç değerlendirmesi alevlenmenin sebebi ve ağırlığını belirlemek, eşlik eden hastalıkları dışlamak ve ayırıcı tanı yapmak için kapsamlı anamnezi, fizik muayeneyi ve gerekli tanısal testleri içerir. KOAH alevlenme sırasındaki semptomlar spesifik değildir, hastalara öksürük, nefes darlığı, balgam miktarı ve balgamın rengi sorulmalıdır. Nefes darlığında artış alevlenmenin en önemli göstergesidir ve artmış inflamasyon, azalmış ekspiratuvar akım ve hiperinflasyon ile ilişkilidir. Balgam miktar ve pürülansında artış genellikle enfeksiyonu gösterir (96). Şikayetlerin kötüleşme süresi, yeni gelişen bulgular, önceki alevlenme ve hastaneye yatış öyküsü, hastanın kullandığı mevcut tedaviler ve önceki mekanik ventilasyon ihtiyacı hızlı bir şekilde sorgulanmalıdır (1). Hastanın eşlik eden hastalıkları da değerlendirilmeli ve eşlik eden hastalıkların tedavileri yapılmalıdır (97).

Fizik muayenede tüm sistemler değerlendirilmelidir. Alevlenme şiddetini belirlemek için yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal göğüs duvarı

hareketi, yeni gelişen veya kötüleşen santral siyanoz, periferik ödem varlığı, hemodinamik ve/veya mental durumda değişiklik olup olmadığı hızla kontrol edilmelidir. Öykü ve fizik muayeneden sonra pulse oksimetre ile saturasyon ölçümü ve arter kan gazı değerlendirmesi, posteroanterior akciğer grafisi, EKG, kan biyokimyasal testleri alevlenme şiddetinin ve solunum yetmezliğinin değerlendirilmesinde yararlı olur.

Akut alevlenme nedeni ile acil servise başvuran ve gözlem altına alınan hastalara, destek oksijen verilmeli ve alevlenmenin hayatı tehdit edici olup olmadığı, solunum işinin artıp artmadığı veya bozulmuş gaz değişiminin noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) gerektirip gerektirmediği değerlendirilmelidir (1, 9). Alevlenme sırasında hastaneye yatış endikasyonları Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9. KOAH Alevlenmede Hastaneye Yatış Endikasyonları

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">✓ Ciddi semptomların varlığı (istirahat dispnesinde ani kötüleşme, solunum sayısında artma, oksijen saturasyonunda azalma, konfüzyon, uyuklama)✓ Akut solunum yetmezliği✓ Yeni gelişen fiziksel bulgular (siyanoz, periferik ödem)✓ Başlangıçta verilen medikal tedaviye yanıt alınamaması✓ Ciddi ek hastalıkların varlığı (kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmi vs)✓ Evde bakımın yetersiz olması |
|---|

Hastaneye yatan hastalarda alevlenme şiddeti, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre üç sınıfta sınıflandırılmaktadır (1, 9). Bu sınıflama Tablo-10'da gösterilmektedir.

Tablo-10. Hastaneye Yatırılan Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularına Göre KOAH Alevlenme Sınıflaması

	Solunum Yetmezliği Yok	Akut solunum yetmezliği-hayatı tehdit edici değil	Akut solunum yetmezliği-hayatı tehdit edici
Solunum sayısı (/dakika)	20–30	> 30	>30
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı	Yok	Var	Var
Mental değişiklik	Yok	Yok	Var
Venturi maskesi ile oksijenizasyonda düzelme (%FiO ₂)	28–35	25–35	>40*
Hiperkapni (mmHg)	Yok	50–60	>60**
*Venturi maskesiyle hipokseminde düzelme yok veya FiO ₂ > %40 gerektirmesi **veya asidoz varlığı (pH<7.25)			

Alevlenmelerin yönetimi ve tedavi seçimi bu değerlendirmenin sonuçlarına dayanarak belirlenir. Alevlenmenin temel hedefi; hastayı hızla stabilize etmek, atağın olumsuz etkilerini minimize etmek ve hastanın yeniden alevlenme geçirmesini önlemektir. KOAH alevlenmelerinin farmakolojik tedavisinde en sıklıkla kullanılan üç ilaç sınıfı bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir. Oksijen tedavisi, NIMV ve invaziv mekanik ventilasyon (İMV) de gerekebilir.

KOAH Alevlenmede Farmakolojik Tedaviler

KOAH alevlenmede sıklıkla kullanılan ilaçlar kısa ve uzun etkili bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.

Bronkodilatörler

KOAH alevlenmede başlangıç tedavisi olarak kısa etkili inhaler beta2-agonistler (SABA) tek başına veya kısa etkili antikolinergiklerle (SAMA) birlikte kullanılır. İlaçlar, hastanın durumuna göre nebulizatör veya inhalasyon cihazı ile uygulanabilir (98). Alevlenme sırasında hasta tarafından daha kolay uygulanması nedeniyle gerekli durumlarda nebulizatör tercih edilebilir. İlaçların nebulizatör aracılığı ile verileceği durumlarda sürekli nebulizasyon önerilmemekte, genellikle 4-6 saatte bir uygulama yeterli olmaktadır. Ölçülü doz inhaler (MDI) kullanımı başlangıçta 2-3 doz için saat başı bir puf, sonrasında hastanın cevabına göre 2-4 saat ara ile 1-2 puf şeklindedir. Alevlenme sırasında uzun etkili bronkodilatörlerin (LABD) tek başına ya da İKS ile beraber kullanımı tartışmalı olmakla beraber, uzun etkili bronkodilatör kullanımına atak sırasında devam edilmesi ya da en kısa sürede ve taburculuk öncesinde başlanması önerilmektedir.

Kortikosteroidler

KOAH alevlenmelerinde sistemik kortikosteroidler, iyileşme süresini kısaltıp akciğer fonksiyonunu iyileştirir, oksijenizasyonu düzeltir, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azaltır. Ancak mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır. Önerilen süre ve doz, 5 gün ve günde 40 mg prednisolon uygulanması şeklindedir. Uygulama yolu olarak oral veya iv kullanım arasında etkinlik farkı yoktur (99). GOLD 2021'e göre, daha uzun süreli oral kortikosteroid verilmesini pnömoni ve mortalite riskini arttırabilir (1, 9).

Antibiyotikler

KOAH alevlenmesi olan hastada, üç kardinal semptom (dispne artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da kardinal

semptomların ikisi mevcut olup bunların birisi balgamin pürülansında artma ise; tedaviye antibiyotik eklenmelidir ve antibiyotik tedavisi 5-7 gün verilmelidir (1, 9). Alevlenmede başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi olarak lokal bakteriyel direnç paterni dikkate alınmak koşulu ile “aminopenisilin/klavulonik asid, makrolid ya da tetrasiklin” seçilebilir. Sık alevlenme geçirenler, ağır hava akımı kısıtlaması olan, hastane yatış ve/veya MV gerektiren hastalarda balgam ya da diğer materyallerin kültürlerinin yapılması önerilmekte, ayaktan tedavi edilen alevlenmede balgam kültürü önerilmemektedir. Antibiyotik tedavi uygulamasında da öncelikle oral yol tercih edilmeli, gerektiğinde seçim hastanın durumu ve antibiyotiğin farmakokinetik özelliğine göre yapılmalıdır (1, 100).

Ek tedaviler: Hastanın klinik durumuna bağlı olarak, uygun bir sıvı dengesi, klinik olarak endikasyonu olduğunda diüretik kullanımı, antikoagülanlar, komorbiditelerin tedavisi, beslenme, sigaranın bırakılmasının gerekliliği, tromboembolizm için koruyucu önlemler göz önünde bulundurulmalıdır.

Nonfarmakolojik Tedaviler

Oksijen Tedavisi

KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisi hastane tedavisinin ana bileşenidir. Destek oksijen tedavisi, oksijen satürasyonu %88-92 olacak şekilde verilmelidir. Alevlenmede oksijen tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi aşırı oksijen tedavisinin hiperkapniye yol açması ve solunumun deprese edilmesidir. Bu süreçte hasta, karbondioksit retansiyonu ve/veya asidoza kayma olmaksızın, yeterli oksijen desteğinin sağlandığından emin oluncaya kadar arter kan gazı ile takip edilmelidir (1). Alevlenme sırasında oksijen

tedavisini uygulamada farklı yollar tercih edilebilir. Pratikte en sık uygulama yolu nazal kanül ile oksijen desteğinin sağlanmasıdır. Nazal kanül aracılığı ile yüksek akımlı oksijen tedavisinin (HFNC), KOAH atağına bağlı akut solunum yetmezliğinde kullanımı ile ilgili olumlu veriler giderek artmaktadır. Alevlenmelerin çoğunda uygun oksijen desteği ile hipoksemi düzelmektedir. Çok ağır ve/veya dirençli hipoksemilerde eşlik edebilecek pulmoner emboli, pulmoner ödem, akut respiratuvar distres sendromu ve ciddi pnömoni gibi durumlar akılda tutulmalıdır.

Ventilatuar Destek

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

KOAH alevlenmede NIMV, oksijenizasyonu ve respiratuvar asidozu iyileştirir, solunum sayısı, solunum işi, nefes darlığı, ventilatör ile ilişkili pnömoni sıklığı, hastanede kalış süresi, mortalite ve entübasyon oranlarını azaltır. Bu nedenlerle NIMV'nin, alevlenmeye bağlı akut solunum yetmezliğinde başlangıçta ve uygun hastalarda invaziv ventilasyondan önce tercih edilmesi önerilmektedir (98). KOAH alevlenmeye bağlı solunum yetmezliğinde NIMV endikasyonları Tablo 11'de gösterilmektedir (1).

Tablo-11. KOAH Alevlenmede NIMV Endikasyonları

Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;
✓ Respiratuvar asidoz ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ ve arteriyel $\text{pH} \leq 7.35$)
✓ Solunum kas yorgunluğu ve /veya artmış solunumsal iş yükü bulguları ile şiddetli dispne varlığı
✓ Oksijen desteğine rağmen devam eden hipoksemi

İnvaziv Mekanik Ventilasyon (IMV)

KOAH alevlenme nedeni solunum yetmezliğinde invaziv solunum desteği, NIMV'yi tolere edemeyen, bu tedavi için kontrendikasyona sahip olan veya NIMV tedavisinin yetersiz/başarısız olduğu hastalarda uygulanmalıdır. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo-12'de gösterilmektedir.

Tablo-12. KOAH Alevlenmede IMV Endikasyonları

✓ NIMV'nin başarısız olması ya da tolere edilememesi
✓ Solunumsal veya kardiyak arrest
✓ Bilinç bozukluğu, sedasyon ile kontrol edilemeyen psikomotor ajitasyon
✓ Masif aspirasyon ya da devam eden kusma
✓ Solunum sekresyonlarının çıkarılamaması
✓ Sıvı ve vazoaaktif ilaçlara yanıt vermeyen ağır hemodinamik instabilite
✓ Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmi
✓ NIMV'yi tolere edemeyen hastalarda hayatı tehdit eden hipoksemi

Bir alevlenmeyi takiben, alevlenmeleri önlemek için uygun önlemlere ve alevlenmeleri azaltan girişimlere hemen başlanmalıdır. KOAH alevlenmelerini azaltan tedavi ve önlemler Tablo-13'te gösterilmektedir.

Tablo-13. KOAH Alevlenmelerini Azaltan Tedaviler

Tedavinin Sınıfı	Tedavi
Bronkodilatörler	LABA LAMA LABA + LAMA
Kortikosteroid içeren tedaviler	LABA + İKS LABA + LAMA + İKS
Antiinflamatuvarlar (steroid olmayan)	Roflumilast
Antienfektifler	Aşılar Uzun dönem makrolidler
Mukoregülatörler	N-asetilsistein Karbosistein
Diğerleri	Sigaranın bırakılması Rehabilitasyon Akciğer volüm azaltılması D vitamini
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LABA: Uzun etkili beta 2-agonist, LAMA: Uzun etkili muskarinik agonist, İKS: İnhal kortikosteroid.	

Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporundan uyarlanmıştır.

2.10. KOAH ve Komorbiditeler

KOAH primer akciğerleri etkilemekle birlikte eşlik eden kronik sistemik inflamasyon nedeniyle çok bileşenli bir hastalık olarak karşımıza çıkmakta ve eşlik eden diğer durumlar komorbiditeler olarak adlandırılmaktadır (1). KOAH ve komorbid hastalıklar arasındaki ilişki halen tam olarak anlaşılamamıştır ancak bazı potansiyel risk faktörleri öne sürülmektedir. Yaşlanma, genetik faktörler, sigara içmek, fiziksel inaktivite, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon gibi ortak

yolaklar, KOAH ve komorbid hastalık ilişkisini açıklayan diğer muhtemel mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (1, 101). Kronik KOAH'ta komorbiditeler; hastalıkla ilgili semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini olumsuz etkilemekte, tedaviye uyumu güçleştirmektedir. KOAH'ta en sık kardiyovasküler, endokrinolojik, psikolojik komorbiditeler ve akciğer kanseri saptanır.

2.10.1. KOAH ve Kardiyovasküler Hastalıklar

KOAH'lı hastalarda iskemik kalp hastalığı, kardiak aritmi, kalp yetmezliği, pulmoner dolaşım bozuklukları ve arteriyel hastalıkların daha fazla olduğu yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir (102). Sigara ve yaşlanma ile sistemik inflamasyon, oksidatif stres, KOAH'ta var olan hipoksi, proteaz-antiproteaz dengesinin bozulması KOAH gelişiminde sorumlu olduğu gibi kardiyovasküler hastalıkların da gelişmesinde rol oynamaktadır (1, 13). KOAH ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisi KOAH fenotiplerine göre çeşitlilik göstermektedir (103). Özellikle kronik bronşit ve sık alevlenen fenotipte kardiyovasküler olaylar (aritmi, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliği) daha fazla görülmektedir ve bu durum altta yatan hipoksik inflamatuvar süreçle ilişkilendirilmiştir. Amfizematöz fenotipte ise akciğerdeki hiperinflasyonun ventrikül doluşu ve kardiyak outputu etkilemesinden dolayı diastolik disfonksiyon daha çok görülmektedir (13, 103). KOAH tedavisi için kullandığımız β 2-agonist ve antikolinerjiklerin kardiyovasküler yan etkileri (iskemi, aritmi) olduğu gibi, β -bloker ilaçların da solunum semptomları ve bronkodilatör yanıt üzerine istenmeyen etkileri vardır. Bu nedenle KOAH ve kardiyovasküler komorbiditeleri yönetmek güç olacaktır (13, 103).

KOAH'ta **kalp yetmezliği** prevalansı %20-70 arasında bulunmuştur. Kalp yetmezliği KOAH prognozunu kötüleştiren önemli faktörlerden birisidir. Kalp yetmezliğinde kronik pulmoner konjesyon, septal kalınlaşma, kalbin büyümesi sonucu oluşan kompresyon gibi birçok faktör restriksiyona neden olur, total akciğer kapasitesi (TLC) azalır (104-106). Akciğer kompliansının azalması FVC ile koreledir ve bu da akciğerdeki ekstrasvasküler ödemin güçlü belirleyicisidir (107). FEV₁ de genellikle azalır. Çoğu hastada FEV₁/FVC oranı korunur. Günümüzde beta-1 blokerlerin kalp yetmezliği tedavisinde önemli yeri vardır. Beta-1 blokerler kalp yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini uzatır. Kalp yetmezliği saptanan KOAH olgularında özellikle selektif beta-1 bloker kullanımının güvenli olduğu öne sürölmektedir. KOAH ve kalp yetmezliği birlikteliği olan hastalarda yüksek doz loop diüretiklerinin kullanımı metabolik alkalozu neden olmakta, kompensatuvar mekanizma olarak gelişen hipoventilasyon ise hipoksi ve hiperkapninin kötüleşmesine yol açmaktadır. Kalp yetmezliği ve KOAH birlikteliği olan hastalarda diüretikler dikkatli kullanılmalıdır. Kardiak output ve venöz geri dönüşü koruyan, akciğerde konjesyonu ve dispneyi rahatlatan en düşük ve etkili diüretik dozu “ideal” doz olmalıdır (108). Hiperkapnik KOAH alevlenmeleri veya kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödeminde noninvaziv ventilasyonun klasik tedaviye eklenmesi ile olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Noninvaziv ventilasyonun gaz değişimini düzelttiği endotrakeal entübasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (109).

Hipertansiyon, KOAH'ta en sık görölen komorbiditedir (110). KOAH'lı hastalarda artmış olan arteryel sertlik, sistemik arteryel hipertansiyon ve diğer

kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. KOAH olgularında hipertansiyon tedavisinde değişiklik yapılmaz. Tedavi rehberlere uygun olarak düzenlenmelidir (1, 9).

KOAH'ta **iskemik kalp hastalığı** prevalansı %16-53 arasında bulunmuştur. İskemik kalp hastalığı riskini arttıran faktörler; ileri yaş, sigara kullanımı, sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, akut alevlenmeler sırasında artan inflamasyondur. Eşlik eden iskemik kalp hastalığı varlığında, akut KOAH alevlenmeleri sırasında ve sonrasında en az 90 gün boyunca ölüm, miyokardiyal enfarktüs, inme, unstabil anjina ve geçici iskemik atak riski artar. KOAH'ta iskemik kalp hastalığı tedavisi farklılık göstermez. Tedavi ulusal veya uluslararası kılavuzlara göre yapılmalıdır (9, 111).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında **kardiak aritmi** prevalansı yüksektir (13). Multifokal atrial taşikardi (MAT) özellikle KOAH'la ilişkilendirilen, sık görülen ritm bozukluğudur ve ortaya çıkmasında alevlenmelerin en sık tetikleyici olduğu bildirilmiştir. Atriyal fibrilasyon ise KOAH'ta en sık görülen aritmidir. Prevalansı %23,3 olarak bulunmuştur ve hipoksemi, asidoz ve FEV₁ kaybı ile ilişkilidir. KOAH'lı bir hastada AF geliştiğinde ilk yapılması gereken altta yatan hastalığı tedavi etmek, hipoksi ve asit baz dengesini düzeltmek olmalıdır (112). KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatörler potansiyel olarak aritmiye neden olan ilaçlardır. Uzun etkili beta2-agonist, uzun etkili antikolinergik ve inhaler steroidler aritmi açısından daha güvenli olup kısa etkili beta2-agonist ve teofilin aritmi açısından en fazla dikkat edilmesi gereken ilaçlardır (9, 111, 113).

2.10.2 KOAH'ta Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus

KOAH olgularında metabolik sendrom prevalansı %30, diabetes mellitus prevalansı ise %10-19 arasında bulunmuştur. KOAH gelişiminde rol oynayan sigara ve hareketsiz yaşam metabolik sendrom gelişiminde de rol oynar (114). Hipoksemi ve steroid kullanımı da metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunmaktadır (114). Abdominal obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve düşük HDL kolesterol düzeyinin birlikte bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır (115). KOAH'ta metabolik sendromu araştıran çalışmalarda hipertansiyon, hiperglisemi ve abdominal obezite en sık görülen bileşenlerdir (116). Metabolik sendrom ve KOAH birlikteliği sık olmasına rağmen altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. KOAH'ta kronik ve sistemik inflamasyonun varlığının diabetes mellitusun ortaya çıkmasında önemli olduğu düşünülmektedir. İleri yaş, sigara kullanımı, düşük doğum ağırlığı gibi risk faktörleri hem KOAH hem de diabetes mellitus için ortak risk faktörleridir. Diabetes mellitusta oluşan pulmoner mikroanjyopatinin difüzyon bozukluğuna neden olduğu anlaşılmıştır. Diabetes mellitus alevlenme riskini artırarak KOAH mortalite ve morbiditesinde artışa neden olur. KOAH alevlenmelerinin tedavisinde kullanılan oral steroidler ve tedavide kullanılan yüksek doz inhaler steroidler ise diabetes mellitus riskini artırır ve glukoz kontrolünü zorlaştırır. KOAH'lı hastarda metabolik sendrom ve diabetes mellitus tedavisi farklılık göstermez (9, 13, 111, 113).

2.10.3. KOAH ve Osteoporoz

KOAH'ta osteoporoz prevalansı %4-59 arasında değişmektedir. KOAH'ta osteoporoz riskini arttıran faktörler ileri yaş, sigara, düşük vücut ağırlığı, fiziksel inaktivite, sistemik inflamasyon, pulmoner disfonksiyon, glukokortikoid kullanımı, vitamin D eksikliği/yetersizliğidir. Osteoporoz; amfizem, beden kitle indeksi ve “yağsız” beden kitle indeksinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Osteoporozu olan olgularda alevlenme sırasında mümkün ise oral steroidlerden kaçınılmalıdır. KOAH hastalarında uzun süre inhaler steroid kullanımının kemik kırıkları ile ilişkili olabileceği saptanmasına rağmen rehberlerde inhaler steroidlerin kullanımının devam edebileceği belirtilmektedir. KOAH'lı hastalarda osteoporoz tedavisinde değişiklik olmayıp klasik klavuzlara göre yapılmalıdır (117). Birinci sırada tavsiye edilen tedavi, yeterli düzeyde D vitamini ve kalsiyum alımını sağlamaktır (118).

2.10.4 KOAH'ta Anksiyete ve Depresyon

KOAH'ta anksiyete ve depresyon çok sık görülen komorbiditelerdir. Anksiyete prevalansı %6-74, depresyon prevalansı ise %8-80 arasında değişmektedir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bozulma, öz bakım fonksiyonlarında kısıtlanma ve egzersiz kapasitesinde azalma KOAH'lı hastalarda anksiyete ve depresyon gelişiminde altta yatan mekanizmalardır (111, 119). KOAH'ta anksiyete ve depresyon varlığı; yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde azalma, hastaneye yatma, alevlenme sıklığı ve mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (2, 98). KOAH varlığı anksiyete ve depresyon tedavisinde değişiklik yapılmasını gerektirmez. Kapsamlı pulmoner rehabilitasyon ile (PR + egzersiz

eğitimi) egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinin iyileşmekte anksiyete ve depresyon da azalmaktadır (119, 120). Anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanlar, benzodiazepinler ve mirtazapin solunum merkezini inhibe eder. Bu ilaçlar karbondioksit retansiyonu olan orta ve ağır KOAH hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (9, 111, 113, 121).

2.10.5. KOAH ve Uyku Bozuklukları

KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) birlikteliği mortalite artışına neden olur. “Sleep Heart Health” çalışmasında 40 yaş st KOAH olgularında obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı %14 olarak bulunmuştur. Mortalitedeki artış; alevlenme sayısı, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komorbitelerdeki artış ile ilgilidir. KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu birlikteliği olan bireylerde uyku kalitesinin bozulduğu gösterilmiştir (122). Tek başına KOAH ya da OSAS olan bireylerle kıyaslandığında kombine hastalığa sahip kişilerde uykuda daha derin hipoksemi, gündüz hipoksemisinde kötüleşme ve hiperkapni olduğu bildirilmiştir (123). KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu birlikteliğinde rutin tedavide değişiklik söz konusu değildir.

2.10.6. KOAH ve Akciğer Kanseri

KOAH'ta akciğer kanseri prevalansı %9 olarak bulunmuştur. Akciğer kanseri olan olgularda ise KOAH prevalansı daha yüksektir. Tütün maruziyeti, kronik inflamasyon, oksidatif stres, DNA hasarı ve immün mekanizmalar kanser gelişiminde rol oynamaktadır (124). KOAH, akciğer kanseri için bağımsız risk

faktörü olarak belirlenmiş, orta veya şiddetli obstrüktif akciğer hastalığının varlığı, daha yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Akciğer kanseri ile amfizem derecesi arasındaki ilişki, hava yolu obstrüksiyonu ile kanser ilişkisine göre daha güçlü bulunmuştur (1, 9, 13). KOAH'ta olduğu gibi kanser gelişimini önlemek için en iyi korunma sigara bırakmadır (1). KOAH varlığı akciğer kanseri tedavisinde değişikliğe yol açmaz. Ancak ileri evre KOAH olgularında akciğer fonksiyonlarında kayıp cerrahi girişimlerde ve radyoterapide kısıtlamaya neden olabilir (125).

2.11. Pre KOAH

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kurallara uygun şekilde yapılan post-bronkodilatör ölçümlerde obstrüksiyonun gösterilmesi yani FEV_1/FVC oranının 0.70'in altında olması ile tanımlanmaktadır (1, 9). Yapılan bazı çalışmalar, obstrüksiyonu tanımlamak için sabit bir değer yerine normalin alt sınırının daha doğru ve teorik olarak daha uygun olabileceğini iddia etse de yakın zamanda yapılan çalışmalar ve toplanan veriler, FEV_1/FVC oranının $<0,70$ olmasını KOAH ile uyumlu bulmuştur (2, 126). Şu anda spirometride ölçülen FEV_1/FVC , impuls osilometriye daha az duyarlı olmasına rağmen, hava akımı sınırlamasının en sağlam ve yaygın olarak bulunan belirteci olmaya devam etmektedir (2, 127). Aynı şekilde spirometri ile ölçülen FEV_1 ; semptomlar, alevlenmeler ve mortalite dahil olmak üzere klinik olarak anlamlı sonuçların en güçlü prediktiflerinden biridir (2, 128). Ancak kişisel düzeyde, FEV_1 hastalık şiddeti ve hastalık ilerlemesinin kapsamını tam olarak göstermeyebilir. FEV_1 'deki patolojik değişiklikler belirginleşmeden önce önemli akciğer hasarı meydana gelmiş olabilir. KOAH tanısı ile uyumlu

olarak hava akımı obstrüksiyonu geliştirecek bireyleri önceden belirlemek, hastalığın seyrini değiştirme potansiyeli olan terapötik müdahaleleri mümkün kılabilir (126).

Erken hastalık, aslında sınıflandırma, daha yakın takip ve risk yönetimi için özellikle risk altındaki bir popülasyonu tanımlar. GOLD 2022’de erken KOAH tanımında; “erken” kelimesi "bir sürecin başlangıcına yakın" olarak tanımlanmıştır. KOAH yaşamın erken dönemlerinde başlayabildiğinden ve klinik olarak ortaya çıkması uzun zaman alabildiğinden "erken" KOAH’ı tanımlamak zordur (129). GOLD 2022’de erken KOAH teriminin yalnızca "biyolojik erken" anlamında kullanılması önerilmiştir.

Pre KOAH terimi ise yine GOLD 2022’de normal spirometrik sonuçları olan yani spirometride hava akımı sınırlaması olmayan, saptanabilir yapısal ve/veya işlevsel anormallikleri olan veya olmayan solunum semptomları olan ve uzun süreli incelendiğinde hava akımı sınırlaması geliştirebilen (veya geliştirmeyen) her yaştan olan bireyleri tanımlamak için önerilmiştir (126, 129). COPDGene (KOAH’ın Genetik Epidemiyolojisi) kohortuna göre, normal FEV₁/FVC oranına sahip sigara içenlerin yaklaşık %43’ünde bilgisayarlı tomografide (BT) amfizem, hava hapsi veya hava yolu duvar kalınlaşması mevcuttu. Bu bireylerin %23’ünde mMRC dispne skoru ≥ 2 bulunmuştur (130). SPIROMICS (Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study) çalışmasında ise spirometrik olarak obstrüksiyonu olmayan sigara içicisi hastalarda akciğer tomografisinde hava

yolunda duvar kalınlık artışı, hava hapsi olabileceği görülmüştür (131). Sigara öyküsü olan, semptomları olan ancak spirometrik olarak tanımlanmış obstrüksiyonu olmayan bireylerde erken hastalık düşünülebilir. Akciğer tomografisi anormallik göstermeyeceği gibi amfizem, hava hapsi ya da hava yolu duvar kalınlaşması görülebilir (130). Bu bireylerin bazılarında spirometrik olarak tanımlanmış hava akımı obstrüksiyonu gelişmezken, bazılarında ise hızlı akciğer fonksiyon kaybı yaşanarak hastalık gelişmektedir (132, 133).

2.12. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunumla ilgili şikâyeti olan hastalara solunum fonksiyon testleri (SFT) ilk uygulanması gereken yöntemdir. SFT, mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak, fonksiyon bozukluğundan sorumlu fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatarak, ayırıcı tanıda, hastalık seyrinin takibinde, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde rol oynar. Solunum fonksiyon testlerinin endikasyonları Tablo-14'te görülmektedir.

Tablo-14. Solunum Fonksiyon Testi Endikasyonları

- ✓ İzah edilemeyen nefes darlığı,
- ✓ Akciğer nedenli nefes darlığının kardiyak nedenli nefes darlığından ayırt edilmesi,
- ✓ Obstrüktif akciğer hastalığının, restriktif ve vasküler akciğer hastalıklarından ayrılması,
- ✓ Bronkodilatatöre cevabın saptanması ve değerlendirilmesi,
- ✓ Bronş hiperreaktivitesinin saptanması,
- ✓ Küçük hava yolu obstrüksiyonunun saptanması,
- ✓ Yukarı solunum yolu obstrüksiyonunun saptanması,
- ✓ Egzersize cevabın değerlendirilmesi,
- ✓ Tedaviye cevabın izlenmesi,
- ✓ Preoperatif risk faktörlerinin değerlendirilmesi,
- ✓ Akciğer yoğun bakım ünitelerinde hasta izlenmesi,
- ✓ İşgörmezlik değerlendirilmesi,
- ✓ Halk sağlığı açısından yapılan epidemiyolojik araştırmalar (sigara, hava kirliliği gibi)

Akciğer hastalıkları söz konusu olduğunda SFT tanı, tedavi ve takip sürecinin her alanında kullanılmaktadır. Günlük pratiğimizde her zaman elimizin altında olan ulaşabildiğimiz bir testtir. SFT kontrendikasyonları Tablo-15’te gösterilmiştir.

Tablo-15. Solunum Fonksiyon Testi Kontrendikasyonları

- ✓ Test performansını etkileyecek akut hastalık
- ✓ Nedeni bilinmeyen hemoptizi
- ✓ Pnömotoraks
- ✓ Yakın zamanda geçirilmiş abdominal, torakal veya göz cerrahisi
- ✓ Yakın zamanda miyokard enfarktüsü veya anstabil anjina öyküsü
- ✓ Torasik anevrizma

Test yapılacak kişinin önceden bilgilendirilmesi gerekmektedir. Bu bilgilendirme yapıldıktan sonra kişi laboratuvara geldiğinde test öncesi hazırlığı kontrol edilmelidir. Spirometri yapılmadan önce kişi en az 24 saat sigara içmemeli, dört saat önce alkol almamış olmalıdır. Hastaların kısa etkili bronkodilatör ilaçları iki saat, uzun etkili bronkodilatör ilaçları 12 saat önceden kesmiş olmalıdır. En az iki saat aç kalmalı ve testten önce 30 dakika egzersizden kaçınmalıdır. Kişi üzerinde solunum manevralarını etkileyecek darlıkta kıyafet giymemiş olmalıdır. Hastanın yaşı, ismi doğru alınmalıdır. Hastanın kilo ve boyu ölçülmelidir. Boy özellikle önemlidir çünkü daha uzun boya sahip kişilerin akciğer volümleri daha yüksektir.

Solunum fonksiyonları yaşa, cinsiyete, vücut ölçülerine (boy, kilo) ve ırklara göre değişiklik göstermektedir. Test öncesi belirlenen ve not edilen yaş, cinsiyet, boy ve kiloya uygun prediksyon değerleri saptanır ve test sırasında elde edilen değerler bu prediksyon değerleri ile karşılaştırılarak yorumlanır. Yapılacak SFT'ye göre manevralar değişmektedir. Farklı testler ile hacim ve kapasitelerin hepsini ölçmek mümkündür.

2.12.1. Spirometri

Spirometri, en yaygın kullanılan solunum fonksiyon testi (SFT)'dir. Soluk alıp verme sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin zamanın türevi olarak ölçülmesi esasına dayanan fizyolojik bir testtir (134). Spirometri uygulaması sırasında kullanılan standart manevra, zorlu ekspirasyon manevrası olarak da adlandırılır; hızlı ve derin inspirasyonun ardından, total akciğer volümü düzeyinde maksimal ekspirasyon yapılması şeklindedir (2). Zorlu ekspirasyon manevrası ile en sık ölçülen spirometrik parametreler; vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite

(FVC), zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1), zorlu ekspirasyon akım hızı (FEF), tepe akım hızı (PEF)'dir. Ölçüm sırasında derin bir inspirasyon ile güçlü, hızlı ve üfleyemez duruma gelene kadar verilen derin bir ekspirasyon yapılmalıdır. ATS klavuzlarına göre zorlu ekspirasyon manevrasının dört farklı aşaması vardır: 1- maksimum inspirasyon, 2- ekspirasyon patlaması, 3- maksimum 15 saniye boyunca devam eden tam ekspirasyon ve 4- maksimum akciğer hacminde inspirasyon (2). En az 3 manevra yapılması ancak 8 tekrardan fazla yapılmaması önerilir (2). Hastanın burnuna mandal takılır, hasta ağzına uygun tek kullanımlık ağızlığı dudakları arasına alıp sıkıca tutar, 4-5 defa normal tidal solunum yapar, ardından olabildiğince derin ve kuvvetli bir nefes alır ve hiç beklemeden hızlı ve kuvvetli bir şekilde nefes verir. Bu şekilde daha fazla hava atılamayana kadar maksimum çabayla nefes vermeye devam eder (2). Yeterli sürede nefes verdikten sonra tekrar derin nefes alması sağlanarak test sonlandırılır. Doğru şekilde art arda yapılmış en az üç test içinden en yüksek değerlere sahip olan seçilir (135).

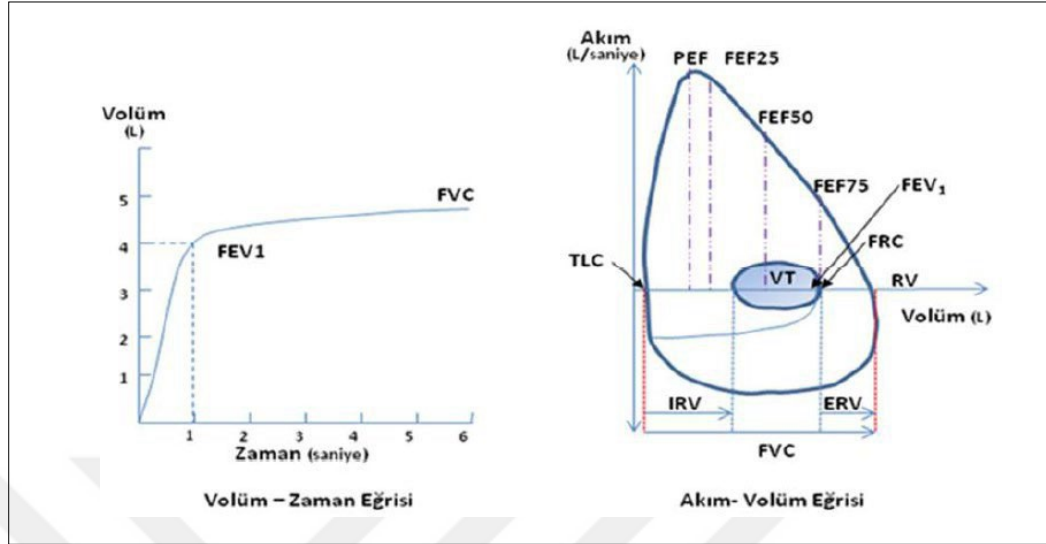
Akciğer fonksiyonları; ekspiratuvar rezerv hacim (ERV), inspiratuvar rezerv hacim (IRV), rezidüel hacim (RV) ve tidal hacim (TV) olmak üzere fizyolojik olarak dört hacimden oluşmaktadır. İki veya daha fazla volümün kombinasyonu kapasiteleri oluşturur. Akciğer kapasiteleri; total akciğer kapasitesi (TLC), vital kapasite (VC), inspirasyon kapasitesi (IC) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) dir. Basit spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV_1), FEV_1/FVC oranı, zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı (MEF25-75 veya MEF_R), pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR), vital kapasite (VC), inspiratuvar hacim (IV) ve ekspiratuvar

rezerv hacim (ERV) mutlak değerleri ölçölür ve aynı yaşı, boy, ırk ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerin verilerinden elde edilen referans değerlerleri ile karşılaştırılarak % değerleri belirlenir (136). Ekspirasyonun sonunda akciğerlerde kalan hava (RV) spirometri ile ölçülemez.

FVC; Derin inspiriyumu takiben hızlı ve güçlü bir şekilde yapılan ekspirasyon sonrası çıkan hava hacmidir. Sağlıklı kişilerde vital kapasiteden en fazla 200 ml daha azdır ve sağlıklı kişilerde FVC süresi dört-altı saniyedir. KOAH'lı hastalarda bu süre 20 saniyeye kadar uzayabilir. Bu nedenle FVC ölçümü en az 15 saniye sürdürölmelidir. FVC manevrası sırasındaki hacim değişiklikleri, akım-hacim halkaları ile gösterilebilir. Bu halkada akım dikey ekseninde litre/saniye, hacim ise yatay ekseninde litre olarak gösterilir.

FEV₁; Zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren birinci saniyede çıkarılan hava hacmidir. Genel olarak büyük hava yollarındaki kısıtlama hakkında bilgi verir. FEV₁/FVC oranının azalması (<%70) obstrüksiyonu, FEV₁ ise obstrüksiyonun şiddetini gösterir (1, 2, 114). KOAH, astım gibi obstrüktif hastalıklar ile birlikte akciğer fibrozisi, nöromüsküler hastalıklar ve akciğerde yer kaplayan lezyon gibi restriktif durumlarda da azalır.

Akım-völüm eğrisi FEV₁ ve FVC manevraları sırasında ortaya çıkan akımın volüm değişikliği ile ilişkilendirildiği bir grafik analiz metodudur.



Şekil-5. Spirometride akım-volüm ve volüm-zaman eğrisi

Vital Kapasite (VC); akciğerlerde tam inspirasyon ve maksimum ekspirasyon arasında değişen hava hacmidir. Derin bir inspiryumdan sonra hem yavaş hem de kuvvetli bir ekshalasyonun hacmini ölçmek mümkündür. Zorlu vital kapasite ve yavaş vital kapasite normalde birbirine eşittir. Ancak hava yolu obstrüksiyonu olan kişilerde zorlu ekshalasyonla hava yolu obstrüksiyonu olur ve akciğerde fazla hava birikimi nedeniyle rezidüel hacim artar. Böylece FVC azalır. Bu nedenle hava yolu obstrüksiyonu olan KOAH'lı hastalarda vital kapasite, zorlu vital kapasiteden fazladır. Vital kapasite pnömoni, pulmoner ödem, atelektazi, akciğerde yer kaplayan lezyonlar, nöromusküler hastalıklar, göğüs duvarı deformiteleri, santral sinir sistemi depresyonu, akciğer dokusunun cerrahi ile çıkarılması gibi restriktif akciğer hastalıklarında azalır. Bazen obstrüktif hastalıklarda da RV, TLC'den daha çok artacağı için azalabilir. Bu nedenle VC'deki bu azalmanın obstrüktif mi yoksa restriktif bir rahatsızlığa mı bağlı

olduğunu anlamak için akciğer hacimlerinin ölçülmesi gerekir. Vital kapasite ile akciğer hacimlerinin de (RV, TLC) azalması restriktif hastalığı destekler.

MEF25-75; Zorlu vital kapasite manevrasının %50'sindeki ortalama akım hızını gösterir. Orta ve küçük çaplı bronşlardaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya başlar. FEV₁/FVC oranının sınırdan olduğu bir dönemde MEF25-75 hava yolu obstrüksiyonunu göstermede yardımcı olur (114).

PEF; Maksimum inspirasyonu takiben maksimum ekshalasyon manevrasıyla ölçülerek büyük hava yollarındaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Genellikle FEV₁ ölçümleriyle korelasyon gösterir.

2.12.2. İmpuls Osilometri

İmpuls osilometri, osilasyon tekniklerinin bir çeşididir. Zorlu osilasyon tekniği (FOT), ölçümü yapılan kişinin yapmış olduğu normal, sakin, tidal solunumu sırasında hava yolu üzerinde yapılan mekanik ölçümlerinin genel adıdır. FOT ilk olarak 50 yıldan uzun bir süre önce Dubois ve arkadaşları tarafından belirlenmiş, konfigürasyon ve standardizasyonu uygulama açısından geliştirilmiştir (137). İmpuls osilometri (İOS) bir tür zorlu osilasyon tekniği olup akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan kolay, noninvaziv bir yöntemdir. İşlem hasta kooperasyonu gerektirmediğinden küçük çocuklarda ve erişkinlerde kullanılabilir. Farklı frekanslarda ölçüm alarak spirometriden daha ayrıntılı bilgi sağlar. Spontan ve sakin solunumda solunum sisteminin impedansı, rezistansı ve elastikiyet kapasitesi ölçülebilir. Santral ve periferik havayolları arasındaki farkı göstermeye ve küçük havayollarındaki erken değişiklikleri göstermeye olanak

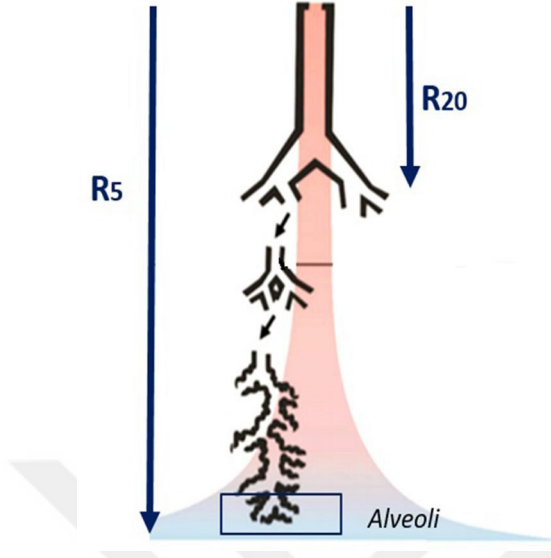
sağlar. Ölçüm sırasında, hastanın pnömotakografa bağlanmış ağız parçasından normal nefes alıp vermesi istenir. Burnu klips ile kapanır. Üst solunum yolu şantından kurtulmak için ellerini yanaklarına bastırması istenir. Solunum rahatsa kayda başlanır. En az 30 sn ölçümden sonra manuel olarak veya 90 sn de otomatik olarak durdurulabilir.

İOS cihazının çalışma şekli, cihazının baş kısmından, küçük basınç dalgaları saniyede 5 kez olacak şekilde yayılır, bu şekilde örneklem sayısı artar. Basınç dalgaları, ağız, orofarenks, larenks, trakea, büyük ve küçük havayollarına doğru ilerler. Akciğer dokularında gerilme ve elastik genişleme ortaya çıkar. Gerilme sonucu ters basınç oluşur ve geri dönüşte solunum sisteminin impedansını (Z_{rs}) belirler. Basınç sinyalleri, her biri 30-40 ms arasında süren, değişik frekanslarda (5-35 Hz), kare dalgalanmalar şeklinde gider. Düşük frekanslı dalgalar (5Hz) akciğerin periferine kadar giderken, yüksek frekanslı sinyaller (20Hz) üst hava yollarına ilerler. Bunun sebebi, insan göğüs kafesinin şekli, büyüklüğü ve doku dağılımından dolayıdır.

İmpuls osilometride ölçümde kullanılan empedans (Z), solunum sistemi boyunca bir basınç dalgası oluşturmak için gereken güçlerin toplamıdır. Empedansı oluşturan iki ana etmen direnç (Rezistans- R) ve genişleyebilme gücüdür (Reaktans- X). Belirli frekanslar arasında (5-20 Hz) ölçülür ve adlandırılır. Örneğin; R ve X , 5 Hz de ölçüldükleri zaman R_5 ve X_5 olarak belirtilir. Ölçüm sırasında bu değerler her solunumda eş zamanlı olarak kaydedilir.

Rezistans-Direnç (R), basınç dalgasının havayolu içine iletilmesi için gerekli enerjidir. Merkezi ve periferik hava yolu kalibresinin bir ölçüsüdür;

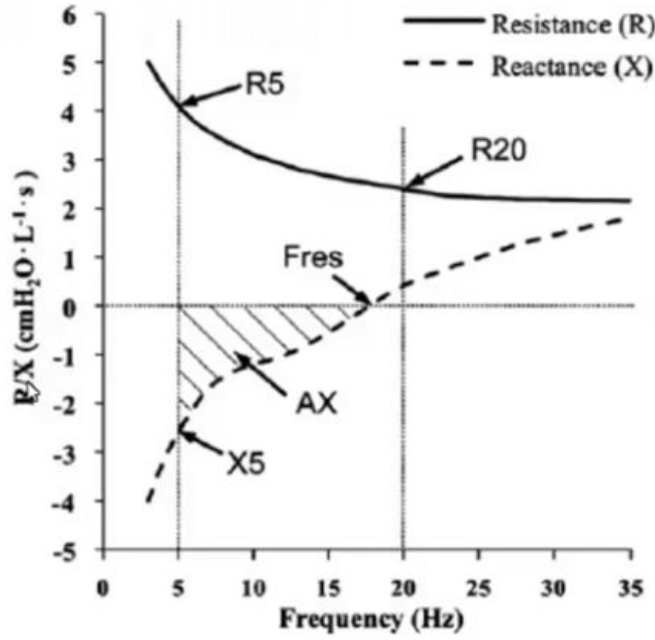
orofarinks, larinks, trakea, büyük ve küçük hava yolları, akciğer ve göğüs duvarı dokusunun direncini içerir. İOS, hava yollarının ve akciğerin rezistansını (R) farklı frekanslarda ölçer ve basınç akım ile aynı fazda olduğu zaman (basınç dalgası herhangi bir recoil ile etkilenmeyen akciğer alanına girdiğinde) basınç ve akım sinyallerinden hesaplanır. Düşük frekanslı dalgalar akciğerin periferine ilerlediğinden tüm pulmoner sistem özellikle de distal hava yolları hakkında bilgi verir. Yüksek frekanstaki dalgalar ise üst hava yollarında kalır ve ana hava yolları ile ilgili bilgi verir. 5 Hz gibi düşük frekanslı salınımlar genellikle akciğerin periferik bölümlerine kadar iletilir ve böylece tüm pulmoner sistemin ölçümlerini elde eder. Bu nedenle, proksimal veya distal hava yolu tıkanıklığı oluştuğunda, R5 artabilir. 20 Hz gibi daha yüksek frekanslı salınımlar, daha proksimale sinyaller iletir ve esas olarak merkezi hava yolları ile ilgili bilgi sağlar. Merkezi hava yollarının tıkanıklığında R20 yüksek ölçülür. Distal hava yolları ile sınırlı bir hastalıkta R5, R20 ye oranla daha fazla artacaktır. Bunun nedeni de proksimal hava yolu sisteminde meydana gelen direnç artışının (R20), sistemik dirençte (R5) meydana gelen değişikliğin ufak bir parçası olmasıdır (Şekil-6'da gösterilmektedir). Bu ilişki frekans bağımlı değişkenlik olarak tanımlanırken, rezistans rutin olarak bir diferansiyel değişiklik olarak ölçülür (R5-R20).



Şekil-6. Şematize edilmiş R5 ve R20

Reaktans-Genişleyebilme (Komplians) (X), basınca karşı oluşturulan genişleyebilme miktarıdır. Basınç dalgalarının iletimini sağlayan havayollarının hareketi ve akciğer dokusunun genişleyebilme (elastik recoil) durumudur. Düşük frekanslarda akciğer pasif olarak genişler, esnekliği yüksektir ve genişleyebilme gücü düşüktür. Frekans arttıkça akciğerlere dağıtılan enerji miktarı artar ve akciğerler pasif genişlemeden aktif gerilmeye geçer (138). Bu olay balon şişirmeye benzer. İlk başta verilen az miktardaki hava, balonun rahat genişlemesini sağlar. Devam eden hava akımına karşılık verilen genişleyebilme gücünün artmasıyla beraber gerilme görülür. Ancak zamanla verilen hava, dirence ve sonrasında da geri tepmeye neden olur. Akciğerler pasif genişlemeden aktif gerilmeye geçtiği frekansta bu olay için gerekli basınç ile elastik genişleyebilme gücü bir noktada birbirine eşitlenir. Genişleyebilme gücünün sıfırlandığı bu frekansa rezonans frekansı (Fres) denir. Göğüs kafesinin büyüklüğü ve doku yapısıyla ilişkilidir.

Reaktans alanı (AX); 5 Hz ve rezonans frekansı arasında reaktans eğrisini altında kalan alandır. Reaktan değerlerinin toplanması ile elde edilir. Şekil-7’de frekans üzerinden İOS indekslerinin şematik çizimi verilmiştir.

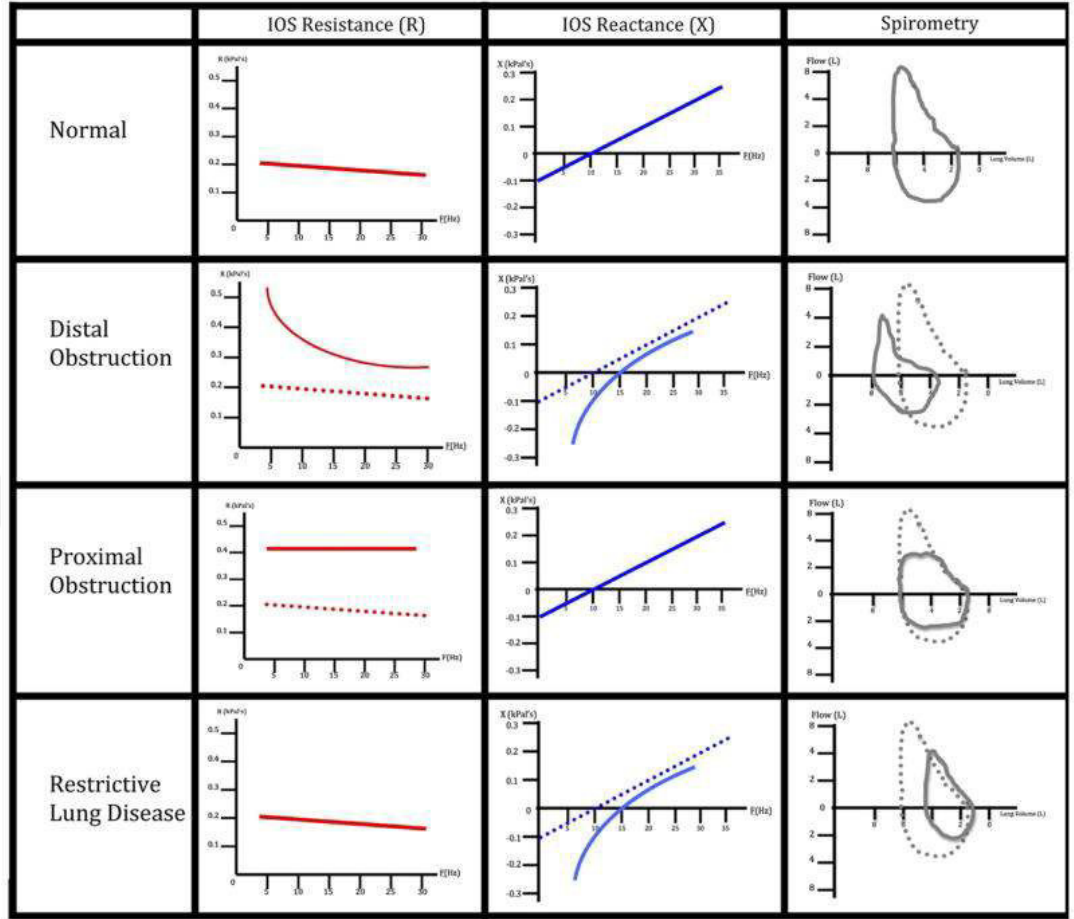


Şekil-7. İOS indekslerinin şematik çizimi

Coherence; hava akımı ve basınç arasındaki bir korelasyon olup, belirli bir IOS çalışmasının güvenilirliğini yansıttığı düşünülmektedir. Yani “coherence” uygunluk demektir ve hava akımı ile basınç arasındaki uyumdur. Bu değer İOS ölçümlerinin güvenilirliğini yansıtır. Eğer akciğerlere giren hava akımı ile refleks olarak oluşan basınç dalgası arasında uygunsuzluk varsa “coherence” düşük olacaktır. 30 saniyelik test süresince 120 örneklem alınır. Ölçümdeki kabul edilebilir tutarlılık değerleri 5 Hz’de 0.6 veya daha yüksek, 10 Hz’ de, 0.8 veya daha büyük olmasıdır (139). Test hataları veya düşük “coherence” değerleri hastanın sakin olmamasına, düzensiz solunum veya hiperventilasyona, kaçaklara, burun

klipsinin gevşek olmasına, yanaklara yeterince baskı uygulanmamasına, yutkunmaya, öksürmeye bağlı olabilir. Çoğu çalışma cinsiyet, yaş, ırk ve vücut yüzey alanlarının İOS ile ölçülen solunum indeksleri üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığını göstermektedir ancak referans değerlerin belirlenmesi adına daha da ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Şekil-8’de obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı olan hastaların İOS ölçümleri ve spirometri ölçümleri gösterilmiştir.

İOS, özel solunum manevraları olmadan hasta tarafından minimum düzeyde iş birliği gerektiren zahmetsiz ve hasta dostu bir tekniktir. Bu nedenle İOS, pediatristler tarafından spirometriyi düzgün bir şekilde gerçekleştiremeyen küçük çocuklarda solunum fonksiyon testi için ideal kabul edilmiştir ve fizibilitesi ve klinik yararlılığı gösterilmiştir (5). Erişkinler için İOS rutin kullanımda olmasa da zihinsel ya da fiziksel bozukluklar nedeniyle de manevra yapamayacak olan yaşlı hastalarda da kullanımını anlatan çalışmalar mevcuttur (140). Nefes darlığı olan ya da öksürüğe duyarlı erişkin hastalarda akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için zorlu ekspirasyon manevrası olmayan İOS kullanılabilir (141). Bununla birlikte spirometri, solunum fonksiyonundaki erken değişiklikleri tespit etmek için yetersiz olabilir. Spontan ve sakin solunumda solunum sisteminin impedansı, rezistansı ve elastikiyet kapasitesini ölçen İOS, santral ve periferik havayolları arasındaki farkı göstermeye ve küçük havayollarındaki erken değişiklikleri göstermeye olanak sağlar. İOS bu nedenle spirometriden daha ayrıntılı bilgi sağlar ve akciğer fonksiyonlarını kapsamlı olarak değerlendirmek için spirometriyi tamamlayıcı olarak düşünülmelidir.



Şekil-8. Normal, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı olan hastalarda İOS ve spirometrinin temsili grafikleri. (Noktalı çizgiler normal taslağı gösterirken, düz çizgiler patolojik taslağı göstermektedir.)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Şekli ve Etik Kurul

Çalışmamız prospektif, kesitsel, olgu-kontrol planında bir çalışmadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.09.2020 tarih ve 533 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya, Ekim 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 40 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmaya 3 grup olgu dahil edilmiştir;

1. grup:

- Göğüs Hastalıkları Polikliniğine herhangi bir pulmoner yakınma ile başvuran,
- 40 yaş ve üzeri,
- Sigara içen ya da daha önceden sigara içmiş ve bırakmış* olan,
- Poliklinik hekimi tarafından endikasyon konulup solunum fonksiyon testi istenen ancak normal spirometrik değerlere sahip olan (FEV_1/FVC oranı $> \%70$ olan ve FEV_1 ve FVC değeri normal olan hastalar)
- Sonuçta standard tanı testleri ile herhangi bir pulmoner patoloji saptanmayan,

2. Sigara içen bireyler şu şekilde tanımlandı (142):

- *En az 6 ay boyunca, haftada en az 1 sigara içmek*
- *Yaşamı boyunca en az 100 sigara içmek*
- *Daha önce sigara içmiş ve son 15 yıl içinde bırakmış kişiler exsmoker olarak tanımlandı.*

Daha önce sigara içmiş, bırakmış ve son 15 sene hiç sigara içmeyen kişiler sigara içmeyen grupta kabul edilmiştir.

2.grup:

- 40 yaş ve üzeri,
- KOAH tanısı olan ve stabil dönemde bulunan
- Başka bir pulmoner patolojisi olmayan,
- Poliklinik rutin kontrolleri için başvurmuş ve solunum fonksiyon testi istenmiş KOAH hastaları

3.grup (Kontrol grubu):

- 40 yaş ve üzeri
- Sağlıklı ve sigara içmeyen gönüllüler

3.2.2. Dışarda Bırakma Kriterleri:

- Herhangi bir akciğer hastalığına sahip olan kişiler
- Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen kişiler

3.3.Çalışma Dizaynı

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, meslek), aktif şikayetleri (öksürük, balgam, nefes darlığı, hemoptizi, göğüs ağrısı), herhangi bir akciğer hastalığı geçirip geçirmediği, sahip oldukları akciğer hastalıkları ve ek hastalıkları sorgulanarak kaydedildi. Olgular klinikte değerlendirilerek, akciğer

fizik muayene bulguları, spirometri ölçümleri [FEV₁ (L ve %), FVC (L ve %), FEV₁/FVC (%), PEF (%), FEF 25-75 (L ve %)], KOAH tanısı olan hastalar için GOLD evresi ve GOLD spirometrik evresi, yapılmış ise akciğer hacimleri [TLC (L ve %), fonksiyonel rezidüel kapasite- FRC (L ve %), ekspiratuvar rezidüel volüm-ERV (L ve %), rezidüel volüm- RV (L ve %) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı RV/TLC (%)] ve DLCO (%) testi ölçüm sonuçları varsa yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (YÇBT) bulguları ve aldıkları inhaler tedaviler ve kontrol grubu da dahil tüm olgularda impuls osilometri (İOS) ölçüm sonuçları R5 [kPa/(L/s) ve %] , X5[kPa/(L/s) ve %], AX (kPa/L), R20 [kPa/(L/s) ve %], X20 [kPa/(L/s) ve %], Z5 [kPa/(L/s) ve %], R5-R20 olarak kaydedildi.

3.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri her olguda basit spirometri (zorlu vital kapasite manevrası), poliklinik doktoru endikasyon koymuş ise akciğer volümleri ölçümü ve CO difüzyon kapasitesi ölçümleri olarak uygulanmıştır.

Solunum fonksiyon testleri için uygun olan hastaların test öncesinde boy ve kiloları boy-kilo ölçüm cihazı ile ölçüldü, yaş ve cinsiyet verileri ile birlikte SFT ve İOS ölçümü yapan bilgisayara girişleri yapıldı. Test öncesi hastanın sigara içmesi ve yoğun egzersiz yapması kısıtlanarak kısa etkili bronkodilatör ilaçları kesildi.

3.4.1. Zorlu Vital Kapasite Manevrası

Zorlu vital kapasite manevrası, bu konuda deneyimli bir teknisyen tarafından hasta dik oturur pozisyonda iken burun klips ile kapatılarak yapıldı. Hastaların derin bir inspiryum sonrası zorlu bir ekspiryum ve ardından derin bir

inspiryum yaptıkları 3 ölçümden en iyi olan ölçüm dikkate alındı. Spirometri ‘Carefusion, Masterscreen, Almanya’ cihazı ile yapıldı. ‘2019 ATS/ERS Spirometri Güncellemesi’ne göre tüm kabul edilebilir değerlerden gözlemlenen en büyük FVC ve en büyük FEV₁ ya da hiç bir değer kabul edilebilir değilse kullanılabilir en büyük FEV₁ ve en büyük FVC rapor edildi (2). Raporda ‘2019 ATS/ERS Spirometri Güncellemesi’ne göre ölçülen prebronkodilatör FEV₁ (L ve %), FVC (L ve %), FEV₁/FVC (%), PEF (%) ve FEF 25-75(L ve %) değerleri kaydedildi.

3.4.2. DLCO ve Akciğer Volümleri

Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO); tek seferde belirli bir süre soluk tutma sonrasında akciğerlerden atılan karbon monoksitin analiziyle DLCO belirlenmektedir. Solunum fonksiyon testi yapılan hastalara daha sonra DLCO yapıldı. Testten önce hasta test hakkında bilgilendirildi. Test oturur pozisyonda, istirahat halinde ve hasta öncesinde 5 dakika dinlendirildikten sonra yapıldı. Hastanın hemoglobin değeri sistemden kontrol edilerek not edildi. Ağızlık ve burun mandalı yerleştirildikten rezidüel volüme (RV) kadar yavaş ekshalasyon yaptırıldı. RV düzeyine gelindiğinde hasta test gazı kaynağına bağlandı ve TLC düzeyine kadar hızlı bir inhalasyon yapması istendi. İnspirasyon sonrasında nefes tutuldu ve ardından yavaş, duraklamaksızın ve kesintisiz bir ekspirasyon yapıldı. Hastaların önce hemoglobin değerleri (g/dL) kaydedildi. Ardından test ölçümleri; DLCO %, ölçülen total akciğer kapasitesi-TLC (L ve %), fonksiyonel rezidüel kapasite- FRC (L ve %), ekspiratuvar rezidüel volüm-ERV (L ve %), rezidüel

volüm- RV (L ve %) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı RV/TLC (%) kaydedildi.

Rezidüel volüm (RV) insanda elde edilebilen en düşük akciğer volümü olup, derin ekspirasyonun bitiminde akciğerlerde kalan hava volümü olarak tanımlanır ve $RV = FRC - ERV$ formülünden hesaplanır. Yaş ilerledikçe rezidüel volüm bir miktar artar. Obstrüktif akciğer hastalıklarında da RV ve RV/TLC artar (143, 144). Akciğer volümleri için hangi referans değerlerinin kullanılacağı konusunda görüş birliği olmamakla birlikte genellikle ATS/ERS workshop referans değerleri ve 2019 ATS/ERS Spirometri Güncellemesi tercih edilmektedir (145, 146). TLC, FRC ve RV için normal sınırlar %80-120 arasındadır (146). Restriktif hastalıklarda TLC ve alt volümleri %80'in altına düşerken obstrüktif hastalıklarda pulmoner hiperinflasyon geliştiğinde volümler %120'nin üzerine çıkmaktadır.

3.4.3. İOS

Solunum fonksiyon testi yapılan hastalara daha sonra İOS (Jaeger cihazı, Almanya, 2016) yöntemi ile ölçüm yapıldı. İOS ile spirometrik ölçümler için cihaz ölçümden önce her sabah kalibre edildi. Her hasta için kabul edilebilir üç ölçüm yapılarak tüm frekanslar için kabul edilebilir üç R ölçümünün ortalaması kaydedildi. Testin birkaç solunum siklusunu kapsamasına ve en az 30 sn kadar sürmesine dikkat edildi. Hastalar, testten önce oturtularak dinlendirildi ve hastalara test sırasında ağızlığı tüm ağız ile boşluk kalmayacak şekilde kavraması ve sakin bir şekilde nefes alıp vermesi gerektiği anlatıldı. Test yapılırken hastalar oturma pozisyonunda ve başları dik tutuldu. Bu pozisyonda otururken, hastalardan tek kullanımlık ağız parçasını dişler arasında tutmaları ve dudaklarının etrafında sıkıca

kapatmaları istendi. Hastanın, şişmeyi önlemek için her iki taraftaki yanakları desteklemesi istendi. R (5, 20, 5-20 Hz) (kPa/(L/s), X (5, 20 Hz) (kPa/(L/s), Z 5Hz (kPa/(L/s), Fres (l/s) ve AX (kPa/L) ve R, X, Z değerlerinin yüzdeleri %R (5, 20 Hz), %X (5, 20 Hz) ve %Z (5 Hz) kaydedildi. Testler herhangi bir bronkodilatör verilmeden uygulandı. Resim 1’de cihaz görülmektedir.



Resim-1. Klinikte kullanılan İOS cihazı

3.5. Test edilen Sonuç Parametreleri

Spirometri ölçümlerinde elde edilen FEV₁ (L ve %), FVC (L ve %), FEV₁/FVC (%), PEF (%), FEF 25-75 (L ve %), karbonmonoksit difüzyon ölçümünde elde edilen akciğer hacimleri; total akciğer kapasitesi- TLC (L ve %), fonksiyonel rezidüel kapasite- FRC (L ve %), ekspiratuvar rezidüel volüm-ERV (L ve %), rezidüel volüm- RV (L ve %) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı RV/TLC (%) ve DLCO (%) ve impuls osilometri (İOS) ölçüm sonuçları R5

[kPa/(L/s) ve %] , X5[kPa/(L/s) ve %], AX (kPa/L), R20 [kPa/(L/s) ve %], X20 [kPa/(L/s) ve %], Z5 [kPa/(L/s) ve %], R5-R20, R5, R20, X5, X20 z skorları test edilen sonuç parametreleridir.

3.5.1. İmpuls osilometri değerleri KOAH tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda farklı mıdır?

İOS, özel solunum manevraları olmadan hasta tarafından minimum düzeyde iş birliği gerektiren zahmetsiz ve hasta dostu bir tekniktir (5). Erişkinler için İOS rutin kullanımda olmasa da zihinsel ya da fiziksel bozukluklar nedeniyle de manevra yapamayacak olan yaşlı hastalarda da kullanımını anlatan çalışmalar mevcuttur (140). KOAH'ta İOS'un yeri çok daha az bilinmektedir (147). İOS'u içeren en büyük veri tabanı, 2054 KOAH hastası (GOLD evre 2-4) ve 233 sağlıklı kontrol grubundan oluşan yüksek çözünürlüklü BT taramasının (HRCT) da yapıldığı ECLIPSE kohortudur (148). Bu çalışmada sigara içmeyen kontrol grubunda R20 değeri 0,26 kPa/L/s iken GOLD 2-4 evrelerde R20 değerleri 0.29, 0.31, 0.31 kPa/L/s bulunmuştur. Buna karşılık R5-R20 değerlerine baktığımızda kontrol grubunda 0,07 kPa/L/s ve GOLD evre 2-4'te R20 değerleri 0,15, 0,20, 0,24 kPa/L/s olarak bulunmuştur. Hastalığın evresi arttıkça R5-20 sonuçları artmaktadır ve sağlıklı kontrol grubuna göre de bu değerler yüksektir. Bu çalışmada bu sonuçlar; artan akciğer direncinin ana belirleyicisinin daha büyük hava yollarından ziyade daha küçük hava yolları olduğunu göstermektedir. Yine ECLIPSE çalışmasında AX değeri için kontrol grubuna

baktığımızda 0,38 AX kPa/L bulunurken, GOLD evre 2-4'te AX değerleri 1.37, 2.25, 3.23 kPa/L bulunmuştur. Hastalığın evresi arttıkça AX değerleri artmıştır ve sağlıklı kontrol grubuna göre de yüksektir. Yapılan çalışmalarda KOAH için tanımlanmış referans değerleri olmamasına rağmen İOS ile yapılan ölçümlerde $R5 > 0,5$ kPa/L/s ($> 5,1$ cmH₂O/L/s), $R5-20 > 0,10$ kPa/L/s (1,02 cmH₂O/s), $AX > 1.0$ kPa/L (> 10.2 cmH₂O/L) olması eşik değer kabul edilmiştir (147, 148).

3.5.2. İmpuls osilometri erken dönem hava yolu obstrüksiyonunu tespit edebilir mi?

Dünya çapında, KOAH, spirometrinin yetersiz kullanımı ve hastanın gecikmesi gibi faktörler nedeniyle hem geç hem de yetersiz teşhis edilmektedir (1, 149, 150). Erken teşhis, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerle müdahalede en iyi sonucu elde etmek için önemlidir. İOS, direnci ve reaktansı ölçerek KOAH'ın önemli bir bileşeni olan distal hava yolu patolojisinin oluşumunu daha fazla değerlendirme potansiyeline sahip görünmektedir (151, 152). İOS, hasta tarafından minimum düzeyde aktif katılım gerektiren non-invaziv bir yöntem olduğundan, KOAH'ın erken saptanmasını kolaylaştırmak amacıyla rutin olarak da kullanılabilir (149). Teoride, akciğerin elastik özellikleri düşük reaktans frekanslarında (distal hava yolları) yansıtılır (153). Direnç için teori, düşük frekanslardaki direncin toplam hava yolu direncini temsil etmesidir ve yüksek frekanslardaki direnç, merkezi hava yolu direncini temsil eder ve bu ikisi arasındaki farkın periferik hava yolu direnci için bir öncü olduğunu öne sürülür (154). Yapılan çalışmalarda impuls osilometrinin solunum sistemi empedansını değerlendirmek için kullanıldığı, düşük frekanslarda akciğerinin heterojenliğini

değerlendirilebildiği, semptomu olan hastalarda hava yolu direnci da spirometridendaha erken gösterebildiği ve KOAH hastalarının farklı alt gruplarını tanımlamak için de kullanılabileceğini gösterilmiştir (147-149). Bu veriler ile birlikte, GOLD 2022’ de küçük hava yolu hastalığı ve klinik olarak önemli semptomlar gibi KOAH’ın altında yatan hastalık mekanizmaları arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılması için İOS'nin ilgi çekici olabileceğine yer verilmiştir (129). İOS, bu amaç için spirometrinin tamamlayıcısı olabilir. Ayrıca, GOLD tanı kriterlerini henüz karşılamasa da KOAH için tipik patolojik hava yolu değişiklikleri (yani küçük hava yolu hastalığı) geliştirmiş olan bireylerin saptanması için İOS'nin değerli olacağı düşünülmektedir (129).

3.6. İstatiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler için ise ortanca, en küçük ve en büyük değerler ile kategorik değişkenler içinse sıklıklar ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normalliğini belirlemek için, Shapiro-Wilk testi, histogram, kutu-çizgi ve Q-Q grafikleri sonuçları değerlendirilmiştir. İki den fazla bağımsız grup (çalışma grupları) için normal dağılım ve varyans homojenliği varsayımları sağlanmadığından Kruskal-Wallis varyans analizi ele alınmıştır. Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunda anlamlı farklılık bulunduğunda ikişerli karşılaştırmalar Dunn-Bonferonni testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler için gruplar arası fark Ki-Kare testi veya Fisher’in Exact testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Spearman korelasyon katsayısı ile verilmiştir.

Bütün testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 23 kullanılarak yapılmıştır.



4. BULGULAR

Eylül 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları polikliniğine herhangi bir yakınma ile başvuran 40 yaş ve üzeri hastalardan toplamda 180 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sigara içen ya da daha önceden sigara içmiş ve bırakmış olan, poliklinik hekimi tarafından endikasyon konulup solunum fonksiyon testi istenen ancak normal spirometrik değerlere sahip olan (FEV_1/FVC oranı $>70\%$ olan hastalar) 40 yaş ve üzeri 80 hasta grup 1’de yer almıştır. 40 yaş ve üzeri, KOAH tanısı olan ve stabil dönemde bulunan, poliklinik rutin kontrolleri için başvurmuş ve solunum fonksiyon testi istenmiş 74 KOAH hastası grup 2’de yer almıştır. 3.grup’ta ise sağlıklı ve sigara içmeyen 40 yaş ve üzeri 42 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Her üç gruptaki hastalara önce spirometri, ardından İÖS ile ölçümler ve daha sonra da karbonmonoksit difüzyon testi yapılmıştır. 180 hastanın spirometri ile prebronkodilatör FEV_1 (L ve %), FVC (L ve %), FEV_1/FVC (%), PEF (%) ve FEF 25-75 (L ve %) değerleri belirlenmiş, İÖS ile R (5, 20, 5-20 Hz), X (5, 10, 15, 20 Hz), Z 5Hz (kPa/(L/s), Fres (l/s) ve AX (kPa/L) ve R, X, Z değerlerinin yüzdeleri %R (5, 20 Hz), %X (5, 20 Hz) ve %Z (5Hz) belirlenmiş, DLCO ile DLCO %, total akciğer kapasitesi-TLC (L ve %), fonksiyonel rezidüel kapasite- FRC (L ve %), ekspiratuvar rezidüel volüm-ERV (L ve %), rezidüel volüm- RV (L ve %) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı RV/TLC (%) ölçülmüştür ve istatistiksel analizleri yapılmıştır. Her üç grubun karşılaştırmalı olarak demografik özellikleri ve pulmoner şikâyetleri Tablo 16’da eşlik eden hastalıklar Tablo-17’de özetlenmiştir.

Tablo-16*. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Demografik

Özellikleri

	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=42)	Test İstatistiği	P değeri
Yaş	49,5 (40-72) ^a	62,5 (40-80) ^b	56,5 (40-72) ^c	37,353	<0,001
Cinsiyet					
Kadın	32 (40,00) ^a	10 (13,51) ^b	19 (45,24) ^a	17,759	<0,001
Erkek	48 (60,00) ^a	64 (86,49) ^b	23 (54,76) ^a		
Boy	165 (158-171)	167 (159-170)	162,5 (143-185)	2,176	0,337
Kilo	82 (69,5-96,5)	76,5 (66-84)	80,5 (36-120)	3,913	0,141
BKİ	30 (26,5-33)	28 (24-32)	30 (16-44)	5,613	0,06
Sigara Öyküsü					
Hiç içmemiş	0	5 (6,75)	31 (73,81)		
Ex smoker	26 (32,50)	33 (44,60)	11 (26,19)	NA	NA
Aktif smoker	54 (67,50)	36 (48,65)	0		
Kaç PaketYıl	25 (15-35)	37 (30-50)	12 (5-20)	NA	NA
Şikayetler					
Aktif					
Pulmoner					
Yakınma	70 (87,5) ^a	66 (89,19) ^a	0 (0) ^b	121,215	<0,001
Öksürük	23 (28,75) ^a	25 (33,78) ^a	0 (0) ^b	17,863	<0,001
Balgam	13 (16,25) ^a	28 (37,84) ^b	0 (0) ^c	24,969	<0,001
Hemoptizi	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)	NA	0,514
Göğüs Ağrısı	24 (30) ^a	3 (4,05) ^b	0 (0) ^b	30,327	<0,001
Nefes Darlığı	59 (73,75) ^a	64 (86,49) ^a	0 (0) ^b	92,735	<0,001
mMRC Derecesi					
0	4 (6,67) ^a	1 (1,56) ^a			
1	16 (26,67) ^a	16 (25) ^a			
2	34 (56,67) ^a	28 (43,75) ^a		NA	0,04
3	6 (10) ^a	17 (26,56) ^b			
4	0 (0) ^a	2 (3,13) ^a			

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

Tablo-17. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Hastalıkları

Eşlik Eden Pulmoner Hastalıklar	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=42)
KOAH	0 (0)	74 (100)	0 (0)
Astım	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bronşektazi	1 (1,25)	1 (1,35)	0 (0)
OSAS	6 (7,5)	5 (6,76)	3 (7,14)
İAH	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PTE	2 (2,5)	0 (0)	1 (2,38)
Plevral Efüzyon	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Plevra Hastalıkları	0 (0)	2 (2,7)	0 (0)
Malignite	0 (0)	3 (4,05)	0 (0)
Covid Pnömoni Öyküsü	9 (11,25)	9 (12,16)	7 (16,67)
Tüberküloz Öyküsü	0 (0)	1 (1,35)	1 (2,38)
Eşlik Eden Diğer Hastalıklar	52 (65)	61 (82,43)	29 (69,05)
Kardiyovasküler	32 (40)	43 (58,11)	19 (45,24)
Endokrinolojik	19 (23,75)	24 (32,43)	14 (33,33)
Hematolojik	2 (2,5)	4 (5,41)	1 (2,38)
Nörolojik	10 (12,5)	10 (13,51)	4 (9,52)
Psikiyatrik	5 (6,25)	1 (1,35)	1 (2,38)
Romatolojik	5 (6,25)	6 (8,11)	0 (0)
Gastroenterolojik	1 (1,25)	0 (0)	2 (4,76)
Kronik Böbrek Yet.	2 (2,5)	1 (1,35)	0 (0)
Dermatolojik	1 (1,25)	2 (2,7)	0 (0)
Diğer	9 (11,25)	10 (13,51)	5 (11,9)

1. gruptaki hastaların spirometri değerlerine baktığımızda FEV₁ ortalama değeri 2,82 L- %98, FVC ortalama değeri 3,48 L- %103, FEV₁/FVC oranı ortalama değeri %80, FEF 25-75 ortalama değeri 2,71 L- %77 ydi. KOAH hastalarının yer aldığı 2.grupta ise FEV₁ ortalama değeri 1,67 L- %67, FVC ortalama değeri 2,85 L- %83, FEV₁/FVC oranı ortalama değeri %67, FEF 25-75 ortalama değeri 1,05 L- %34 tü. Sağlıklı ve sigara içmeyen gönüllülerin yer aldığı 3. grupta ise FEV₁ ortalama değeri 2,86 L- %107, FVC ortalama değeri 3,53 L- %106, FEV₁/FVC oranı ortalama değeri %81, FEF 25-75 ortalama değeri 2,89-%89 du. Spirometri ölçümlerinin hepsinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür ve bu farklılık KOAH hastalarının olduğu 2. gruptan kaynaklanmaktadır (tüm değerler için p<0,001).

DLCO ölçümünde ise grup 1’de ortalanca DLCO değeri %91, grup 2’de ortalanca DLCO değeri %75, grup 3’te ise ortalanca DLCO değeri %103 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Total akciğer kapasitesine baktığımızda grup 1’de %91, grup 2’de %85, grup 3’te ise %91 bulunmuştur ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Fonksiyonel rezidüel kapasiteye baktığımızda yüzde olarak üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup grup 1’de %93, grup 2’de %97, grup 3’te ise %97 dir ($p=0,64$). Rezidüel volümün total akciğer kapasitesi oranına bakıldığında ise grup 1’de %39, grup 2’de %46, grup 3’te ise %37 ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). DLCO ölçümlerindeki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar KOAH olgularının olduğu grup 2’den kaynaklanmaktadır. Tablo 17 ve Tablo 18’de üç grubun karşılaştırılmalı olarak spirometri ve DLCO değerleri verilmiştir.

Tablo-18*. Çalışmaya dahil edilen hastaların grup karşılaştırmalı spirometri değerleri

	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=42)	Test İstatistiği	p-değeri
FEV1 (L)	2,82 (1,49-4,24) ^a	1,67 (0,38-4,08) ^b	2,86 (1,62-25,23) ^a	55,523	<0,001
FEV1 (%)	98 (57-148) ^a	67 (17-123) ^b	106,5 (81-156) ^a	81,337	<0,001
FVC (L)	3,48 (1,99-5,68) ^a	2,85 (0,83-22,74) ^b	3,53 (1,94-5,03) ^a	16,598	<0,001
FVC (%)	102,5 (58-153) ^a	83 (27-123) ^b	105,5 (82-159) ^a	48,447	<0,001
FEV1/FVC (%)	80 (71-94) ^a	67 (27-95) ^b	81 (72,5-96) ^a	92,783	<0,001
PEF (L)	7,14 (2,64-11,3) ^a	4,54 (0,12-11,7) ^b	6,64 (3,49-10,63) ^a	33,531	<0,001
PEF (%)	93 (53-136) ^a	64,5 (17-143) ^b	101 (68-137) ^a	55,971	<0,001
FEF 25 (L)	6,33 (2,41-10,38) ^a	3,14 (0,44-9,87) ^b	6,14 (3,34-10,38) ^a	63,277	<0,001
FEF 25 (%)	95 (52-145) ^a	47,5 (8-126) ^b	105 (67-140) ^a	78,716	<0,001
FEF 50 (L)	3,6 (1,3-6,31) ^a	1,3 (0,15-5,62) ^b	3,8 (1,85-6,54) ^a	89,243	<0,001
FEF 50 (%)	90 (36-154) ^a	33,5 (3-109) ^b	92 (58-154) ^a	99,587	<0,001
FEF 75 (L)	1,06 (0,34-4,05) ^a	0,45 (0,14-1,67) ^b	1,12 (0,52-2,16) ^a	71,687	<0,001
FEF 75 (%)	63 (25-197) ^a	32,5 (4-117) ^b	69,5 (40-141) ^a	75,112	<0,001
FEF 25-75(L)	2,71 (0,97-6,71) ^a	1,05 (0,17-4,3) ^b	2,89 (1,31-4,88) ^a	89,956	<0,001
FEF 25-75 (%)	77 (33-161) ^a	34 (5-104) ^b	89 (51-138) ^a	91,871	<0,001

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

Tablo-19*. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Karbonmonoksit Difüzyon (DLCO) Ölçüm Sonuçları

	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=42)	Test İstatistiği	p-değeri
DLCO (%)	91 (51-136) ^a	75 (22-666) ^b	103 (69-162) ^a	40,465	<0,001
TLC (L)	5,06 (3,07-7,05)	4,97 (2,19-7,63)	4,96 (3,01-7,39)	1,597	0,45
TLC (%)	91 (53-121) ^a	85 (41-117) ^b	91 (62-123) ^a	12,549	0,002
FRC (L)	2,72 (1,53-5,52)	3,14 (1,42-6,1)	2,99 (1,06-26,2)	5,776	0,056
FRC (%)	93 (47-154)	97 (45-110)	97 (60-140)	0,892	0,64
ERV (L)	0,75 (0,04-2,54)	0,76 (0,01-2,35)	0,85 (0,03-2,67)	1,635	0,442
ERV (%)	73 (5-210)	81 (1-284)	97 (4-236)	3,91	0,142
RV (L)	1,93 (1,13-3,71) ^a	2,18 (1,12-4,51) ^b	1,91 (1,2-3,02) ^a	13,865	0,001
RV (%)	99 (59-230)	100 (51-195)	94 (73-154)	2,832	0,243
RV/TLC (%)	39 (24-73) ^a	46 (27-77) ^b	37 (27-55) ^a	28,534	<0,001

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

Hastaların İOS değerlerini incelediğimizde; rezistans, farklı frekanslarda (5-20Hz) basınç dalgaları kullanılarak hesaplandı [(R5 kPa/(L/s), %R5, R20 kPa/(L/s), %R20, R5-20 kPa/(L/s)]. R5 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,534). 1.gruptaki hastaların tüm solunum sisteminin direnci hakkında bilgi veren R5 değerlerinin ortancası 0,52 kPa/(L/s)- %157, 2. gruptaki hastaların R5 değerlerinin ortancası 0,53 kPa/(L/s)- %170 ve 3. gruptaki hastaların R5 değerlerinin ortancası da 0,52 kPa/(L/s)- %172 ydi. Büyük hava yolları hakkında bilgi veren R20 değerlerine bakıldığında ise grup 1’de R20 ortanca değeri 0,36 kPa/(L/s)- %126, grup 2’de R20 ortanca değeri 0,35 kPa/(L/s)- %132

ve grup 3'te R20 ortalanca değeri 0,4 kPa/(L/s)- %133 tü. R20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,503$). Küçük hava yolu obstrüksiyonun hassas bir indeksi olan R5-R20 sonuçlarına baktığımızda grup 2'de farkın daha büyük olduğu görülse de üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,103$).

Reaktans da farklı frekanslarda (5-20Hz) basınç dalgaları kullanılarak hesaplandı (X5 kPa/(L/s), %X5, X20 kPa/(L/s), %X20). Distal hava yolu obstrüksiyonunda azalması, daha negatife kayması beklenen X5 değerinin grup 2'de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Benzer şekilde distal hava yolu obstrüksiyonunda X5'e göre daha az belirgin olarak azalması beklenen X20 değerinin de grup 2'de diğer gruplara göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p=0,001$).

Empedans (Z), 5 Hz frekansındaki basınç dalgaları kullanılarak Z5 kPa/(L/s) ve %Z5 şeklinde 2 farklı değerde hesaplandı. Uygulanan basınç dalgasının solunum sistemi boyunca ilerlemesi için gerekli olan güçlerin toplamı olan Z5 kPa/(L/s) ve %Z5 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,356$ ve $0,078$).

Reaktans alanı olarak tanımlanan AX değeri 5Hz frekansında ölçüldü ve grup 1'de ortalanca AX değeri 0,88 kPa/L, grup 2'de ortalanca AX değeri 1,6 kPa/L, grup 3'te ortalanca AX değeri 0,87 kPa/L bulunmuştur. Grup 2'de yani KOAH hastalarının olduğu grupta AX'in arttığı görülmüş olup bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,018$).

İOS ile bakılan diğer parametrelerden Fres değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü ve bu farklılık 1.ve 2. grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. İOS ölçümlerinin tüm sonuçları Tablo-19’da gruplar arasında karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Tablo-20*. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm Sonuçları

	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=42)	Test istatistiği	p-değeri
R5 [kPa/(L/s)]	0,52 (0,28-1,53)	0,53 (0,24-1,29)	0,52 (0,28-0,99)	1,253	0,534
R5 (%)	156,5 (97-526)	170 (79-406)	172 (92-252)	3,792	0,12
R20 [kPa/(L/s)]	0,36 (0,22-2,32)	0,35 (0,2-0,68)	0,4 (0,25-0,63)	1,373	0,503
R20 (%)	125,5 (91-559)	131,5 (65-257)	132,5 (80-198)	0,035	0,983
R5-R20	0,13 (0,03-0,65)	0,17 (0,02-0,82)	0,13 (0,02-0,51)	4,463	0,103
X5 [kPa/(L/s)]	-0,1 (-0,33-0,1) ^a	-0,15 (-0,7-0,21) ^b	-0,12 (-0,33-0,42) ^{a, b}	19,139	<0,001
X5 (%)	207 (-10364-102011) ^a	641 (-2996-711908) ^b	277 (-7432-5129) ^a	20,066	<0,001
X20 [kPa/(L/s)]	0,01 (-0,15-0,1) ^a	-0,02 (-0,24-0,11) ^b	0 (-0,11-0,07) ^{a, b}	13,367	0,001
X20 (%)	28 (-9591-241) ^a	-39,5 (-4492-729) ^b	-5,5 (-2122-5675) ^{a, b}	8,041	0,018
AX (kPa/L)	0,88 (0,09-4,54) ^a	1,6 (0,14-8,52) ^b	0,87 (0,19-4,22) ^a	14,065	0,001
Z5 [kPa/(L/s)]	0,52 (0,29-1,53)	0,56 (0,24-1,39)	0,54 (0,29-1,03)	2,067	0,356
Z5 (%)	160 (96-525)	174,5 (82-474)	175 (93-268)	5,103	0,078
Fres	18,51 (11,2-30,75) ^a	23,04 (9,97-39,54) ^b	19,94 (12,96-34,6) ^{a, b}	14,981	0,001

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

KOAH için tanımlanmış referans değerleri olmamasına rağmen İOS ile yapılan ölçümlerde yapılan çalışmalarda $R5 > 0,5$ kPa/L/s ($> 5,1$ cmH₂O/L/s), $R5-20 > 0,10$ kPa/L/s ($1,02$ cmH₂O/s), $AX > 1.0$ kPa/L (> 10.2 cmH₂O/L) olması eşik değer kabul edilmiştir (147, 148). Bu sonuçtan yola çıkarak 3 grup içerisindeki $R5 > 0,5$ kPa/L/s olan olgular karşılaştırılmış ve KOAH hastalarının yer aldığı grup 2’de $R5$ ortanca değeri $0,78$ kPa/L/s, grup 1 ve grup 3’te $R5$ ortanca değeri $0,65$ kPa/L/s olarak bulunmuştur ve grup 2’den kaynaklanan ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$) (Tablo-21). Benzer şekilde üç grup içerisindeki $R5-20 > 0,1$ kPa/L/s olan ve $AX > 1,0$ kPa/L olan hastalar karşılaştırılmıştır. $R5-20 > 0,1$ kPa/L/s olan hastalarda grup 1 için ortanca değer $0,17$ kPa/L/s, grup 2 için $0,25$ kPa/L/s, grup 3 için $0,18$ kPa/L/s bulunmuştur ve grup 2’den kaynaklanan ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$) (Tablo 22). $AX > 1,0$ kPa/L olan hastalarda grup 1 için AX ortanca değeri $1,54$ kPa/L, grup 2 için $2,47$ kPa/L ve grup 3 için $2,19$ kPa/L olarak bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Gruplar arasındaki farklılık grup 1 ve 2’den kaynaklanmaktadır (Tablo 23). Bu üç değer için $R5 > 0,5$ kPa/L/s, $R5-20 > 0,1$ kPa/L/s ve $AX > 1,0$ kPa/L- üçünü de sağlayan hastaların grupları da karşılaştırılmıştır. Bu hasta grubu için de sonuçlar Tablo 24’te verilmiştir.

Tablo-21*. R5>0,5 Kpa/L/S Olan Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm

Sonuçları

	Grup 1 (n=41)	Grup 2 (n=38)	Grup 3 (n=24)	Test istatistiği	p-değeri
R5 [kPa/(L/s)]	0,65 (0,51-1,53) ^a	0,78 (0,51-1,29) ^b	0,65 (0,51-0,99) ^a	10,092	0,006

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

Tablo-22*. AX>1,0 Kpa/L Olan Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm

Sonuçları

	Grup 1 (n=36)	Grup 2 (n=48)	Grup 3 (n=18)	Test istatistiği	p-değeri
AX (kPa/L)	1,54 (1,04-4,54) ^a	2,47 (1,01-8,52) ^b	2,19 (1,12-4,22) ^{a, b}	14,586	0,001

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

Tablo-23*. R5-20>0,1 Kpa/L/S Olan Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm

Sonuçları

	Grup 1 (n=54)	Grup 2 (n=52)	Grup 3 (n=31)	Test istatistiği	p-değeri
R5-R20 [kPa/(L/s)]	0,17 (0,11-0,65) ^a	0,25 (0,12-0,82) ^b	0,18 (0,11-0,51) ^a	11,891	0,001

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

Tablo-24*. R5>0,5 Kpa/L/s, R5-20>0,1 Kpa/L/S ve AX>1,0 Kpa/L Olan Hastaların Grup Karşılaştırmalı İOS Ölçüm Sonuçları

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=36)	Grup 3 (n=16)	Test istatistiği	p-değeri
R5 [kPa/(L/s)]	0,67 (0,51-1,28) ^a	0,79 (0,53-1,29) ^b	0,71 (0,53-0,99) ^{a, b}	7,702	0,021
AX (kPa /L)	1,66 (1,04-4,54) ^a	3,35 (1,13-8,53) ^b	2,28 (1,12-4,22) ^{a, b}	23,120	<0,001
R5-R20 [kPa/(L/s)]	0,22 (0,11-0,65) ^a	0,36 (0,12-0,82) ^b	0,27 (0,15-0,51) ^{a, b}	12,865	0,002

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

Periferik hava yolu direncinin fizyolojik koşullarda toplam solunum direncinin yaklaşık %10-30'unu oluşturduğu bilinmektedir (155) . Obstrüksiyonun periferik hava yollarında lokalize olduğu obstrüktif hastalıkların seyrinde periferik direncin toplam dirence katkısı çok daha fazla olacaktır. Bundan yola çıkarak R5-R20 değerinin R5'e oranı analiz edilmiş grup 1'de R5-R20/R5 %26,6, grup 2'de %32,5 ve grup 3'te %28,7 bulunmuştur (p=0,014). R5-R20/R5 oranının karşılaştırılmalı yüzde değerleri Tablo 25'te gösterilmiştir.

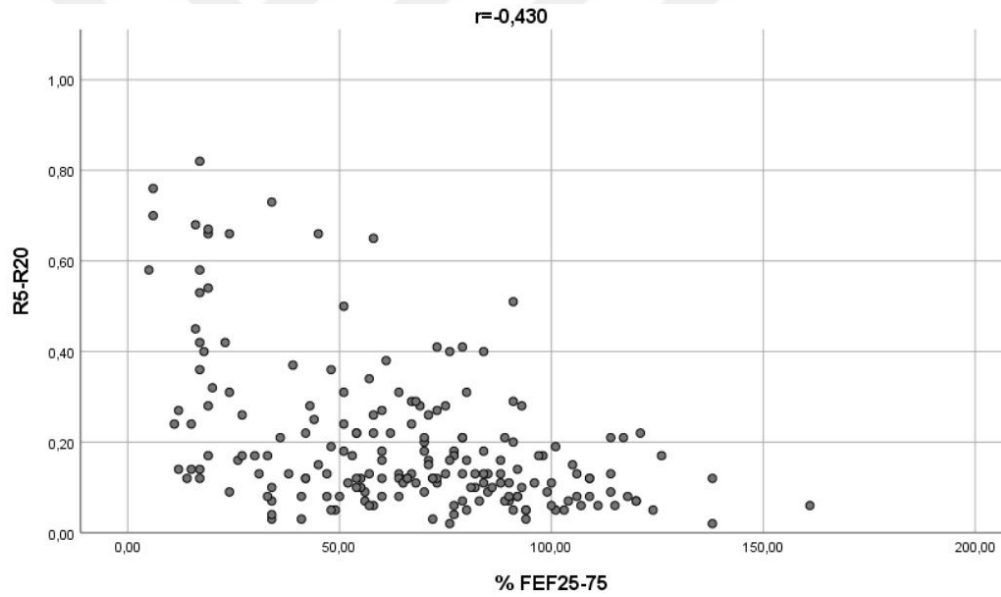
Tablo-25. R5-R20 Değerinin R5'e Oranının Grup Karşılaştırmalı Yüzde Değerleri

	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=42)	Test İstatistiği	p değeri
R5-R20/R5 (%)	26,60 (4,35-59,09) ^a	32,56 (6,75-67,4) ^b	28,76 (7,1-55,5) ^{a, b}	8,493	0,014

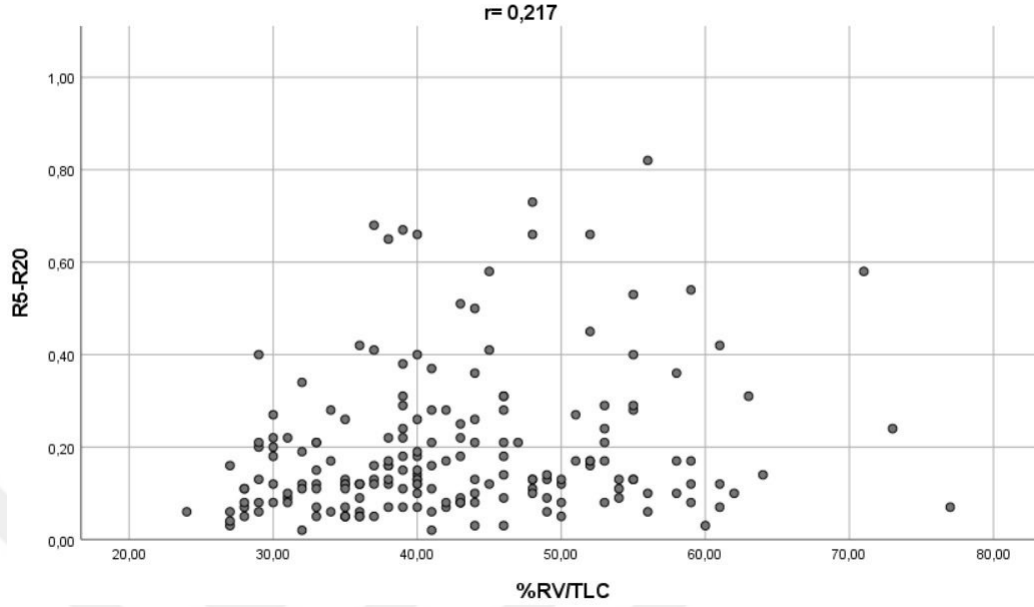
*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

Küçük hava yollarının obstrüksiyonunu gösteren spirometri ölçüm değeri FEF 25-75 ile İOS ölçüm değeri R5-R20 arasındaki korelasyonu inceledik. % FEF 25-75 ile R5-R20 arasında orta derecede negatif korelasyon görüldü (Spearman korelasyon katsayısı $r=-0,430$, $p<0,001$). (Şekil-9).

Hava hapsinin bir göstergesi olan RV/TLC oranı ile de R5-R20 arasındaki korelasyona baktığımızda ise zayıf korelasyon görüldü. (Spearman korelasyon katsayısı $r=0,217$, $p<0,003$). (Şekil-10).



Şekil-9. % FEF 25-75 ile R5-R20 arasındaki Spearman korelasyon analizi



Şekil-10. RV/TLC oranı ile R5-R20 arasındaki Spearman korelasyon analizi

Hastaların sistem üzerinde son 1 yıl içerisinde var olan akciğer tomografileri incelenmiştir. 180 hastadan son 1 yıl içerisinde akciğer tomografisi olan 154 hasta vardı. 133 hastanın akciğer tomografileri amfizem, mozaik atenüasyon ve bronşektazi yönünden incelendi. Grup 1'deki hastaların %71,25'inde, grup 2'deki hastaların %78,38'inde ve grup 3'teki hastaların %42,86'ında akciğer tomografisi bulunmaktaydı. Grup 1-2 ve 3'te hastaların tomografileri incelendiğinde amfizem varlığı kaydedildi. Grup 1'de hastaların %24,56'sında, grup 2'de hastaların %65,52'sinde ve grup 3'te hastaların %5,56'sında amfizem bulunmaktaydı. Grup yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) ve bu farklılık tüm gruplardan kaynaklanmaktadır. Gruplar arasındaki karşılaştırılmalı akciğer tomografisi sonuçları Tablo 26'da gösterilmektedir.

Tablo-26. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Grup Karşılaştırmalı Toraks BT Sonuçları

	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=42)	Test istatistiği	p- değeri
Toraks BT	57 (71,25)	58 (78,38)	18 (42,86)		
Amfizem	14 (24,56) ^a	38 (65,52) ^b	1 (5,56) ^c	30,331	<0,001
Mozaik Atenüasyon	5 (8,77)	5 (8,62)	1 (5,56)	NA	>0,999
Bronşektazi	15 (26,32)	13 (22,41)	1 (5,56)	3,480	0,175

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir.

Herhangi bir pulmoner yakınması olan, sigara öyküsü olan, spirometride FEV₁/FVC >0,7'den büyük olan grup 1'deki hastaların solunum fonksiyon testleri ve akciğer tomografilerine bakılarak erken hastalık (tomografide amfizem varlığı, mozaik atenüasyon varlığı, solunum fonksiyon testinde % FRC, % RV, % RV/TLC artışı) tanısı konulmaya çalışıldı. Grup 1'deki 80 hastanın 33'ü pre KOAH tanısı aldı ve bu hastaların hangi özelliklerinden dolayı pre KOAH grubunda olduğu Tablo-27'de gösterilmektedir.

Tablo-27. Pre-KOAH Olarak Sınıflandırılan Hastaların Spirometrik ve Radyolojik

Bulguları

PreKOAH	DLCO (%)	TLC (%)	FRC (%)	RV (%)	RV/TLC (%)	BT'de amfizem	BT'de mozaik atenüasyon
1.hasta	94	105	128	133	47	Yok	Yok
2.hasta	88	87	99	104	41	----	----
3. hasta	84	80	74	104	46	Yok	Yok
4. hasta	74	94	82	81	40	Var	Yok
5. hasta	86	79	116	101	40	-----	-----
6. hasta	107	85	100	91	38	Yok	Yok
7. hasta	83	78	111	105	45	Yok	Yok
8. hasta	78	87	132	120	51	Yok	Yok
9. hasta	123	88	98	120	55	Var	Yok
10. hasta	66	80	71	103	46	Yok	Yok
11. hasta	97	85	93	112	54	Var	Var
12. hasta	51	92	100	141	59	Yok	Yok
13. hasta	96	98	135	105	33	Yok	Yok
14. hasta	55	77	90	95	39	----	----
15. hasta	75	111	150	230	73	-----	-----
16. hasta	96	85	72	114	40	Yok	Yok
17. hasta	86	84	154	167	59	Var	Yok
18. hasta	71	96	98	112	39	----	-----
19. hasta	73	93	98	103	42	Var	Yok
20. hasta	81	78	97	162	56	Yok	Yok
21. hasta	93	92	114	144	49	Yok	Yok
22. hasta	87	106	116	122	46	Yok	Yok
23. hasta	85	84	103	155	59	Yok	Yok
24. hasta	82	88	77	115	42	-----	-----
25. hasta	74	80	99	71	32	Var	Var
26. hasta	132	121	107	150	41	Yok	Yok
27. hasta	98	94	113	117	35	-----	-----
28. hasta	97	117	113	116	38	Yok	Var
29. hasta	102	91	83	84	28	----	----
30. hasta	82	87	92	118	44	-----	-----
31. hasta	96	98	102	116	44	Var	Yok
32.hasta	100	90	96	126	63	Yok	Yok
33.hasta	109	84	67	112	38	Yok	Yok

KOAH tanısıyla takip edilen grup 2'deki hastaların GOLD klinik evre ve GOLD spirometrik evrelerine göre dağılımları ve kullandıkları tedaviler incelenmiş olup Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo-28. KOAH Hastalarının GOLD Klinik ve Spirometrik Evre ile İnhaler Tedavi Özellikleri

GOLD klinik evre	n=74
A	16 (21,62)
B	38 (51,35)
C	4 (5,41)
D	16 (21,62)
GOLD spirometrik evre	
1	7 (9,46)
2	56 (75,68)
3	10 (13,51)
4	1 (1,35)
İnhaler Tedavi	
Yok	5 (6,76)
Var	69 (93,24)
İnhaler Kortikosteroid	1 (1,39)
İnhaler Beta Agonist	8 (11,11)
İnhaler Antikolinerjik	46 (63,89)
LABA+İCS	20 (27,78)
LABA+LAMA	8 (11,11)
SABA+SAMA	4 (5,56)
LABA+LAMA+ICS	7 (9,72)

KOAH hastalarında obstrüksiyonun şiddeti ile osilometrik parametrelerin ilişkisini analiz etmek amacıyla GOLD evre 1, GOLD evre 2 ve GOLD evre 3 gruplarını karşılaştırmalı olarak incelendi. GOLD evre 4 grubunda bir hasta yer aldığı için GOLD evre 4'ü analizlerin dışında bırakıldı. Hastalıkta obstrüksiyonun şiddeti arttıkça akciğer direncini gösteren R5 kPa/(L/s) ile periferik hava yollarının direncini gösteren R5-R20 kPa/(L/s) değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde

arttığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,012$). Benzer şekilde obstrüksiyonun şiddeti arttıkça X5 kPa/(L/s) ve X20 kPa/(L/s) değerlerinin anlamlı olarak düştüğü ve AX kPa/Ldeğerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,017$, $p=0,04$, $p=0,004$). Uygulanan basınç dalgasının solunum sistemi boyunca ilerlemesi için gerekli olan güçlerin toplamı olan Z5 kPa/ (L/s)'in de obstrüksiyonun şiddeti arttıkça arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0,01$). Obstrüktif hastalıklarda periferik direncin toplam dirence katkısının da obstrüksiyonun şiddeti arttıkça anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p=0,009$). Tablo 29'da GOLD spirometrik evrelerine göre karşılaştırılmalı İOS sonuçları görülmektedir.

Tablo-29. GOLD Spirometrik Evrelerine Göre Karşılaştırılmalı İÖS Sonuçları

	GOLD 1 (n=7)	GOLD 2 (n=56)	GOLD 3 (n=10)	Test istatistiği	p- değeri
R5 [kPa/(L/s)]	0,33 (0,24-0,93) ^a	0,55 (0,24-1,29) ^b	0,77 (0,39-1,24) ^b	11,138	0,004
R5 (%)	116 (79-244) ^a	170,5 (79-406) ^b	263 (127-406) ^b	10,821	0,004
R20 [kPa/(L/s)]	0,27 (0,2-0,64)	0,36 (0,21-0,68)	0,37 (0,22-0,55)	5,864	0,053
R20 (%)	106 (79-201)	132 (65-257)	144 (85-207)	4,567	0,102
R5-R20 [kPa/(L/s)]	0,07 (0,03-0,28) ^a	0,17 (0,02-0,82) ^b	0,35 (0,04-0,76) ^b	8,599	0,012
R5-R20/R5 (%)	21,21 (12,5-30,11) ^a	32,95 (6,25-67,44) ^{a, b}	49,07 (25,64-65,52) ^b	9,466	0,009
X5 [kPa/(L/s)]	-0,12 (-0,13--0,03) ^a	-0,15 (-0,62-0,21) ^{a, b}	-0,19 (-0,7—0,12) ^b	8,121	0,017
X5 (%)	433 (-2253-33348)	634,5 (-2996-711908)	1035,5 (527-5255)	2,531	0,282
X20 [kPa/(L/s)]	0,03 (-0,08-0,05) ^a	-0,02 (-0,24-0,01) ^{a, b}	-0,09 (-0,24-0,04) ^b	6,448	0,04
X20 (%)	49 (-175-95)	-33,5 (-4492-729)	-166,5 (-792-95)	4,265	0,119
AX (kPa/L)	0,59 (0,15-2,26) ^a	1,59 (0,14-8,12) ^{a, b}	4,39 (0,77-8,52) ^b	11,209	0,004
Z5 [kPa/(L/s)]	0,35 (0,24-0,93) ^a	0,59 (0,25-1,39) ^b	0,81 (0,32-1,35) ^b	9,282	0,01
Z5 (%)	122 (82-243) ^a	176,5 (83-241) ^b	275 (104-474) ^b	9,127	0,01
Fres	16,82 (11,63-26,75) ^a	23 (9,97-39,54) ^{a, b}	29,09 (15,22-36,28) ^a	6,145	0,046

*Grupların dağılımları arasındaki istatistiksel anlamlılık farklı harflerle temsil edilmiştir.
Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Güncel KOAH kılavuzları, semptomlar ve alevlenme öyküsü ile birlikte hava akımı sınırlamasını değerlendirmek için spirometri kullanmayı savunmaktadır (1). Spirometri, en yaygın kullanılan solunum fonksiyon testi (SFT)'dir. Ancak spirometri, solunum fonksiyonundaki erken değişiklikleri tespit etmek için yetersiz olabilir. Bu nedenle hastaların akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için daha hasta dostu alternatif bir yöntem olan İOS, geleneksel solunum fonksiyon testine tamamlayıcı bir yaklaşım olarak ortaya konmuştur (4). İOS, yaklaşık 30-40 sn süren bir süre boyunca normal solunumu kullanılarak yapılır ve çabadan bağımsız olmak spirometriden daha fizyolojiktir. Geleneksel olarak ayrı inspiratuvar ve ekspiratuvar kısımlar yerine tüm nefes değerleri kullanılır. Bu nedenle spirometriden daha ayrıntılı bilgi sağlar ve akciğer fonksiyonlarını kapsamlı olarak değerlendirmek için spirometriyi tamamlayıcı olarak düşünülmelidir. Bu çalışmayı; impuls ossilometri ile akciğerdeki fonksiyon değişikliklerinin erken dönemde saptanıp saptanamayacağını araştırmak ve aynı zamanda İOS parametreleri ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla gerçekleştirdik.

Çalışmamızda sigara içen ancak spirometri ile gösterilen hava yolu obstrüksiyonu olmayan grupta, sigara içmeyen sağlıklı gönüllülerde ve KOAH grubunda osilometrik değerlerden R5, R20 ve R5-R20 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Sigara içen ancak hava yolu obstrüksiyonu olmayan grupta (n=80), hastaların R5 değerlerinin ortancası 0,52 kPa/(L/s)- %157, KOAH grubundaki hastaların (n=74) R5 değerlerinin ortancası 0,53 kPa/(L/s)-

%170 ve sigara içmeyen sağlıklı gönüllülerin grubunda (n=42) R5 değerlerinin ortancası da 0,52 kPa/(L/s)- %172 bulunmuştur. Courtney Crim ve arkadaşlarının sunduğu ECLIPSE çalışmasında, benzer şekilde sigara içmeyen grubun (n=233) R5 ortalama değeri 0,33 kPa/(L/s), sigara içen gönüllülerin (n=322) R5 ortalama değeri 0,31 kPa/(L/s) ve KOAH grubunun (n=2054) R5 ortalama değeri 0,49 kPa/(L/s) bulunmuştur. Sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarının sonuçları ve KOAH grubunun sonuçları ECLIPSE çalışması ile benzer sonuçlanmıştır ve ECLIPSE çalışması KOAH grubunda osilometrik parametrelerin değerlerinin, sağlıklı sigara içen kişilerde olduğu kadar sigara içmeyen sağlıklı kişilerde elde edilenlerden önemli ölçüde farklı olduğunu bildirmiştir. Ancak bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen hastaların sigara içen grupta daha genç olduğu dikkat çekmektedir. Sigara içmeyen gönüllülerimizin ortalanca yaşı 56,5 iken sigara içen obstrüksiyonu olmayan hastaların ortalanca yaşı 49,5 tur.

Williamson ve arkadaşları obstrüksiyonu olmayan 24 gönüllüden oluşan bir grupta R5 değerini 0,34-0,43 kPa/L/s aralığında, şiddetli astımı olan 21 hastadan oluşan bir grupta 0,36-0,64 aralığında ve 24 KOAH hastasında 0,49-0,70 kPa/L/s aralığında bulmuştur (156). Biz de çalışmamızda ise obstrüksiyonu olmayan sigara içen 80 gönüllünün R5 değeri 0,28-1,53 kPa/L/s aralığında, obstrüksiyonu olmayan ve sigara içmeyen 42 gönüllüde 0,28-0,99 kPa/L/s aralığında ve 68 KOAH hastasında 0,24-1,29 kPa/L/s aralığında bulunmuştur. Waldemar Tomalak ve arkadaşlarının yaşlı popülasyonda (>65 yaş) yaptığı çalışmada ise obstrüksiyonu olmayan 80 hastanın ortalanca R5 değeri 0,46 kPa/L/s- %140 ile R5 aralığı 0,23-1,26 kPa/L/s ve obstrüksiyonu olan 197 hastanın ortalanca R5 değeri 0,65 kPa/L/s- %214

ile R5 aralığı 0,18-1,63 kPa/L/s bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızda obstrüksiyonu olan 74 hastanın ortanca R5 değeri 0,53 kPa/L/s- %170 ile R5 aralığı 0,24-1,29 kPa/L/s bulunmuştur. Ancak Waldemar Tomalak ve ark. çalışmasında yaş grubunun 65-96 arasında olduğu bizim çalışmamızda ise 40-80 arasında olduğu gözardı edilmemelidir.

Potansiyel olarak, İOS'un en önemli uygulama alanı, periferik hava yollarının durumunun değerlendirilmesi ve kontrolüdür. 2007 yılında Oppenheimer ve arkadaşları İOS'un dinamik kompliyansa benzer şekilde periferik hava yolunun değerlendirilmesini sağladığını belirtmişlerdir. Küçük hava yolu obstrüksiyonun hassas bir indeksi olan R5-R20 sonuçlarına çalışmamızda baktığımızda çalışmamızda sigara içmeyen gönüllülerin olduğu grupta ortanca R5-R20 değerinin 0,13 kPa/(L/s), sigara içen grupta 0,13 kPa/(L/s) ve KOAH grubunda 0,17 kPa/(L/s) olduğu; ECLIPSE çalışmasında ise R5-R20 değerlerinin sigara içmeyen grupta 0,07 kPa/(L/s), sigara içen grupta 0,06 kPa/(L/s) ve KOAH grubunda bizim çalışmamız ile benzer şekilde 0,19 kPa/(L/s) olduğu görülmüştür (148). Yine Waldemar Tomalak ve ark. çalışmasında; obstrüksiyonu olmayan grupta R5-R20 değerinin ortanca değeri 0,13 kPa/(L/s), aralığı ise 0,01-0,72 kPa/(L/s), obstrüksiyonu olan grupta ise R5-R20 değerinin ortanca değeri 0,32 kPa/(L/s), aralığı ise 0,01-1,07 kPa/(L/s) olarak bulunmuştur (141). Jarenback ve arkadaşları, KOAH hastalarından elde ettikleri bir analizde, hastalığın erken evresindeki sağlıklı kişiler ve KOAH hastalarını karşılaştırmış, artan hastalık şiddeti ile (obstrüksiyonun derecesine göre) R5 ve R5-R20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermişlerdir (157). Periferik hava yolu direncinin fizyolojik koşullarda

toplam solunum direncinin yaklaşık %10-30'unu oluşturduğu bilinmektedir (155) . Obstrüksiyonun periferik hava yollarında lokalize olduğu obstrüktif hastalıkların seyrinde periferik direncin toplam dirence katkısı çok daha fazla olacaktır. Analizimizde R5-R20'nin R5'e oranı obstrüksiyonu olmayan sigara içen ve içmeyen grupta %26,6 ve %28,7 ancak obstrüksiyonu olan KOAH grubunda %32,5 olduğu ve KOAH grubunda GOLD 1'den GOLD 3'e sırasıyla %21, %33 ve %49 olduğu görülmüştür. Waldemar Tomalak ve ark. analizinde obstrüksiyonu olmayan grupta R5-R20'nin R5'e oranı %33 ve hava yolu obstrüksiyonu olan grupta %50,7 idi (141). Jarenback ve arkadaşlarının analizinde ise bu oran GOLD 1'den GOLD 4'e sırasıyla %24, %32, %34 ve %46 idi. Hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki çalışmalarda küçük hava yollarındaki bozulmanın ölçüm sonuçlarına yansıdığı açıktır.

5 Hz ile rezonans frekansı arasındaki reaktans eğrisinin altındaki alan olup reaktans için bileşik bir indeksi yansıtan reaktans alanı olarak tanımlanan AX değeri ECLIPSE çalışmasında, sigara içmeyen kontrol grubunda 0,38 kPa/L, sigara içen obstrüksiyonu olmayan grupta 0,34 kPa/L ve KOAH grubunda 1,99 kPa/L bulunmuştur (148). Obstrüksiyonun şiddeti arttıkça AX, GOLD 2'den 4'e sırasıyla 1,37 kPa/L, 2,25 kPa/L ve 3,23 kPa/L olarak sonuçlanmıştır (36). Bizim çalışmamızda ise sigara içmeyen kontrol grubunda 0,87 kPa/L, sigara içen obstrüksiyonu olmayan grupta 0,88 kPa/L ve KOAH grubunda 1,6 kPa/L ve GOLD 1'den 3'e sırasıyla 0,59 kPa/L, 1,59 kPa/L ve 4,39 kPa/L bulunmuştur. Hasta popülasyonumuz ECLIPSE çalışmasına göre az olsa da AX için değerler benzer çıkmıştır. Wei ve arkadaşlarının 215 hasta ile yaptığı bir çalışmada GOLD evre 1-

4, AX değerleri sırasıyla 0,66 kPa/L, 1,43 kPa/L, 2,07 kPa/L, 2,5 kPa/L olarak bulunmuştur. Aynı hastalarda rezidüel volümün toplam akciğer kapasitesine (RV/TLC) oranı GOLD 1'den 4'e sırasıyla %45,7, %51,2, %58,1, %66,0 çıkmıştır. Wei ve arkadaşlarının bu çalışmasında AX ile hava hapsini gösteren RV/TLC oranı arasında bir korelasyon gösterilmiş olup hava hapsinin artması akciğer kompliyansının azalması ile ilişkilidir (8). Yine Wei ve ark. çalışması ile ECLIPSE çalışması KOAH'ta artan AX ile alevlenme sıklığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (8, 148). Erken KOAH'ı saptamaya yönelik yapılan S. Frantz ve ark. çalışmasında, pozitif spirometri kriterlerine sahip 124 hasta arasında semptomların varlığı, daha yüksek R5-R20 kPa/L/s , X5 kPa/L/s ve AX kPa/L değerleri ile ilişkilendirilmiştir (149).

36 astım hastası, 24 KOAH hastası ve 24 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı Williamson ve arkadaşlarının çalışmasında, şiddetli astımda R5-R20 ve X5 için sırasıyla 0,13 kPa/L/s ve -0,18 kPa/L/s değerleri gösterdi; KOAH'ta R5-R20 değeri 0,22 kPa/L/s ve X5 -0,27 kPa/L/s; ve kontrol grubunda R5-R20 değeri 0,01 kPa/L/s ve X5 -0,12 kPa/L/s bulunmuştur (156). Görüldüğü gibi KOAH'lı hastalarda hem direnç hem de reaktans açısından astımlı hastalara kıyasla nispeten daha yüksek periferik hava yolu disfonksiyonu vardır. Biz de çalışmamızda sigara içen grupta R5-R20 ve X5 değerlerini sırasıyla 0,13 kPa/L/s ve -0,1 kPa/L/s, sigara içmeyen kontrol grubunda R5-R20 ve X5 değerlerini sırasıyla 0,13 kPa/L/s ve -0,12 kPa/L/s ve KOAH grubunda ise R5-R20 ve X5 değerlerini sırasıyla 0,17 kPa/L/s ve -0,15 kPa/L/s bulduk.

Wei ve ark. yaptığı çalışma; %Z5, R5 kPa/L/s, % R5, R5-R20 kPa/L/s ve % R5-R20/R5 dahil olmak üzere İOS direnç parametreleri GOLD derecesindeki artışla kademeli bir artış göstermiştir ancak R20 kPa/L/s ve % R20 değerlerinde böyle bir artış görülmemiştir(8). Aslında bu da toplam dirençteki artışın yalnızca periferik hava yollarındaki direnç artışından kaynaklandığını düşündürmektedir. Benzer şekilde, bizim çalışmamız da % R5 ve R5 kPa/L/s, Z5 kPa/L/s ve % Z5, R5-R20 kPa/L/s, % R5-R20/R5 değerlerinde GOLD evresiyle birlikte kademeli artış görülmüştür. Hem Wei ve arkadaşlarının çalışması hem de bizim çalışmamızda periferik hava yolu, akciğer dokusu ve torasik elastik direnci yansıtan X5 kPa/L/s, Fres ve AX reaktans indeksleri de GOLD evresi ile kademeli bir değişim eğilimi göstermiştir. Shintarou ve ark. ciddi akciğer disfonksiyonu olan KOAH hastalarında, küçük hava yolu kollapsını yansıtan önemli ölçüde daha yüksek X5 negatif değerleri bildirmiştir (158). Bir dereceye kadar İOS, özellikle periferik hava yollarındaki patolojik değişiklikleri yansıtabilir. Bu nedenle, FEV₁ tarafından temsil edilen patofizyolojik değişiklikleri tamamlayabilir ve lezyon bölgesini açıkça yansıtabilir.

Yapılan çalışmalar, yaşlı hastalarda İOS parametreleri ile geleneksel pulmoner fonksiyonel parametreler arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir (156, 159, 160). Alternatif olarak, İOS, kullanım kolaylığı avantajına sahiptir. Wei ve ark. %FEV₁ ile % Z5, R5-R20, %R5-R20/R5, Fres, AX arasında orta derecede negatif korelasyon gözlemişlerdir (sırasıyla Spearman korelasyon katsayısı $r = 0,435, 0,425, 0,474, 0,5$ ve $0,521$, sırasıyla, $P < 0,001$) (8). Küçük hava yolu disfonksiyonu yansıtan %FEF₇₅₋₂₅ ile %Z5, R5-R20, %R5-R20/R5, Fres ve

AX arasında da orta derecede negatif korelasyon göstermişlerdir (sırasıyla Spearman korelasyon katsayısı $r = 0,439, 0,452, 0,489, 0,510$ ve $0,540, P < 0,001$). Biz de çalışmamızda Wei ve ark. sonucuna benzer şekilde R5-R20 ile %FEF 25-75 arasında orta derecede negatif korelasyon gözlemledik (Spearman korelasyon katsayısı $r = -0,430, p < 0,001$). Hava hapsini yansıtan RV/TLC ile R5-R20 arasında bakılan korelasyonda Wei ve ark. sonucu r katsayısı $= 0,346$ ile zayıf korelasyon iken bizim çalışmamızda da r katsayısı $= 0,217$ bulunmuş ve zayıf korelasyon gösterilmiştir ($p = 0,003$). Wei ve ark. İOS parametrelerinin tanısal değerini ve eşik seviyelerini araştırmak için ROC eğrileri kullandığı bu çalışmada reaktans parametreleri X5 mutlak değerleri, Fres, AX ve direnç parametreleri % Z5, R5-R20 kPa/L/s ve % (R5-R20) /R5 nin tanısal öneme sahip olduğu ve tanısal anlamlılıkta reaktans parametrelerinin direnç parametrelerinden bu değerden daha üstün olduğu görülmüştür (8). Gong ve ark. çalışmasında erken KOAH'lı Çinli hastalarda beklenen %120'lik R5 eşiğinin optimal etkinlik ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir (161). Çalışmamızda ise sigara içen obstrüksiyonu olmayan grupta R5 değeri %97-526 arasında ortanca değeri ise %156,5, KOAH grubunda R5 değeri %170-406 arasında ortanca değeri ise %170 bulunmuştur. Ancak kendi ırkımızda KOAH'lı hastalar için tanı eşiği olarak %R5 referans değerini belirleyebilmek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

S. Frantz ve ark. çalışmasında kronik bronşit/amfizem veya KOAH olduğunu kendi bildiren hastaların, kronik bronşit/amfizem veya KOAH olduğunu bildirmeyen hastalara göre yüksek pulmoner direnç ve daha düşük pulmoner reaktansa sahip olduğunu görmekteyiz (149). Ek olarak, kronik bronşit/amfizem

veya KOAH olduğunu kendi bildiren hastaların GOLD'a göre KOAH tanısı alan hastalara kıyasla semptomlarının- kronik bronşit, uzun süreli öksürük- ve pulmoner ilaç kullanımının daha sık olduğu bildirilmiştir (149). Bu bulgular, KOAH'ın altında yatan hastalık mekanizmalarının -küçük hava yolu hastalığı ve klinik olarak önemli semptomlar- daha iyi anlaşılması için İOS'nin ilgi çekici olabileceğini düşündürmektedir. İOS, bu amaçla spirometrinin tamamlayıcısı olabilir. Ayrıca, GOLD tanı kriterlerini henüz karşılamasa da KOAH için halihazırda tipik patolojik hava yolu değişiklikleri (yani küçük hava yolu hastalığı) geliştirmiş olan bireylerin saptanması için İOS'un değerli olacağı düşünülebilir.

Normal, sigara içmeyen bir popülasyondan empedans parametreleri sağlayan sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu konuda yapılan çalışmalardan biri olan Pasker ve arkadaşlarının yürüttüğü, 6 ile 24 Hz arasındaki frekanslarda 226 sağlıklı, sigara içmeyen hastanın (126 erkek/106 kadın) dahil olduğu çalışmadır (162). ECLIPSE çalışması bu çalışmadan yola çıkarak sigara içmeyen kontrol hastalarında 6 Hz'de $-0,05 \pm 0,01$ kPa/L/s reaktans ve 6 Hz'de $0,28 \pm 0,03$ kPa/L/s ve 20 Hz'de $0,29 \pm 0,02$ kPa/L/s direnç üretmiştir (148). Kohlhaüfl ve meslektaşları, İOS sistemi kullanarak 55 (30 erkek/25 kadın) sağlıklı sigara içmeyen hakkında empedans verileri bildirmiş olup X5, R5, R20 ve FRes için sağlanan değerler sırasıyla yaklaşık 0,10 kPa/L/s, 0,30 kPa/L/s, 0,25 kPa/L/s ve 10,8 Hz olmuştur (163). Bizim çalışmamızda da sağlıklı sigara içmeyen 42 hastada X5, R5, R20 ve Fres değerleri sırasıyla $-0,12$ kPa/L/s, $0,52$ kPa/L/s, $0,4$ kPa/L/s ve 19,94 Hz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tüm değerlerin daha yüksek olmasının sebebi bu grubun yaşının yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek olması olabilir. Pasker

ve arkadaşlarının raporunda ortalama yaş 29-33, Kohlhauf ve ark. çalışmasında 19-37 yaş, ECLIPSE çalışmasında ise ortalama yaş 54 tür. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı sigara içmeyenlerimizin yaşı 40-72 arasındır. Coe ve arkadaşları, 45 yaşın üzerindeki bazı sağlıklı, sigara içmeyenlerde daha genç sigara içmeyenlere kıyasla rezonans frekansında (Fres) küçük bir artışın yanı sıra 6 Hz'de dirençte bir artış bildirmiştir (164).

Önemli olan bir nokta da normal empedans parametreleri olan KOAH hastalarıdır. ECLIPSE çalışmasında, solunum sistemi direnci ve reaktansının KOAH'lı tüm hastalarda değişmediği ve özellikle altta yatan hava akımı kısıtlamasının ciddiyeti ile ilişkisi olmadığı da görülmüştür (148). Obstrüksiyonun şiddetine bakılmaksızın, normal solunum sistemi empedansına sahip KOAH hastalarının (özellikle AX ve 5 Hz'de daha az direnç) farklı bir klinik alt tipi temsil edebileceği düşünülmüştür. Bu çalışma aynı zamanda, sağlıklı sigara içen bireylerde, daha yüksek AX değerinin hafif hava akımı kısıtlılığı ile ilişkisi olabileceğini söylemiştir. Bizim çalışmamızda da sigara içen sağlıklı grubun %45 inde (36 hasta) $AX > 1$ kPa/L ydi. Bu grubun ortalanca AX değeri 1,54 kPa/L, aralığı ise 1,04-4,54 kPa/L ve sigara içmeyen kontrol grubunun da %42 sinde (18 hasta) $AX > 1$ kPa/L, ortalanca AX 2,19 kPa/L, aralığı ise 1,12-4,22 kPa/L çıkmıştır. ECLIPSE çalışmasında sigara içen AX değeri > 1 kPa/L olan hastaların yaş ortalaması 60,7, AX değeri < 1 kPa/L olan sigara içen bireylerin yaş ortalaması 54,9 dur. Oysa bizim çalışmamızda sigara içen AX değeri > 1 kPa/L ve AX değeri < 1 kPa/L olan bireylerin yaş ortalaması 51 dir. Sigara içmeyen kontrol grubunda $AX > 1$ kPa/L bireylerin yaş ortalaması 56 dir ve bu da sigara içmeyen grupta AX değerinin

daha yüksek çıkmasını açıklayabilir. Schulz ve arkadaşlarının yaşlı popülasyonda yaptığı çalışmada yaşlılıkta meydana gelen fizyolojik ve morfolojik değişiklikler ile birlikte R5-R20, AX ve Fres değerlerinin yaşla değiştiğini göstermiştir (140).

İOS'un özelliklerini incelemek amacıyla sigara içen sağlıklı bireylerde, sigara içmeyen kontrol grubunda ve geniş popülasyonlu KOAH grubunda yapılan ECLIPSE çalışması, İOS'un pulmoner patolojiyi tespit etmede sınırlı bir değere sahip olduğu sonucunu çıkarmıştır ve bunu da, İOS'tan türetilen indekslerin spirometriye kıyasla daha fazla değişkenliğinden ve ayrıca sigara içmeyen sağlıklı birey grubundan elde edilen sağlam referans değerlerinin olmamasından kaynaklanabileceğini öne sürmüştür (148) . Bu çalışmaya göre İOS, daha düşük salınım frekanslarında akciğer heterojenliğini değerlendirebilmektedir ve yalnızca spirometrideki değişiklikleri izlememektedir, farklı KOAH hastaları alt gruplarını tanımlamak için de kullanılabilir. ECLIPSE çalışması ile benzer sonuçlarımızın olduğunu göz önünde bulundurarak patolojik değişiklikler ve akciğer fonksiyonundaki bozulma açısından çok değişkenlik gösteren heterojen bir hastalık olan KOAH'ta İOS'un küçük hava yolu disfonksiyonu, hava hapsi, hava akımı kısıtlılığını göstermede geleneksel solunum fonksiyon parametrelerine kıyasla daha hassas olduğunu savunmaktayız. KOAH'ın değerlendirilmesi için İOS ile geleneksel pulmoner fonksiyon parametreleri arasında iyi bir korelasyon olduğunu bildiren çalışmalardan yola çıkarak İOS'un, geleneksel solunum fonksiyon testlerini tamamlayıcı olabileceğini düşünmekteyiz (156, 157, 160). Ancak başka açılardan bakıldığında çalışmalar göstermiştir ki, KOAH hastalarında hava yolu obstrüksiyonu, hava hapsi ve kompliyanstaki azalma gibi patolojik

değişiklikleri İOS parametreleri de geleneksel SFT parametreleri gibi bir ölçüde yansıtabilmektedir (8, 148). Bu nedenle İOS, KOAH patolojisi ve patofizyolojik değişiklikleri değerlendirebilmek, semptomları olan hastalarda değişiklikleri erken fark edebilmek için solunum fonksiyon testlerini destekleyen ve kapsamlı bir değerlendirme sağlayan invaziv olmayan, hasta dostu bir yöntem olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız solunum semptomları bildiren, sigara içen ancak obstrüksiyonu olmayan hastalarda, İOS ile akciğerdeki değişiklikleri gösterebilmiştir. İOS'un solunum mekaniklerindeki değişiklikleri spirometriden daha iyi yakaladığını söyleyebilmekteyiz. Distal hava yolu fonksiyonunu yansıtmak için İOS'un spirometriden daha iyi olduğu düşünülüp, KOAH'ın erken tespiti için kullanılabileceği öne sürülse de KOAH'ta erken evre akciğer hasarını saptamak, KOAH'lı hastalar ve sağlıklı bireylerde İOS için referans değerleri verebilmek, klinik pratikte İOS'un kullanımını artırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamız bütünüyle ele alındığında literatürde yer alan diğer çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamız temelde 3 farklı gruptan oluşmaktadır. İOS değerleri karşılaştıran 3 grupta R5, R20, R5-R20 değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. X5 ve X20 değerleri KOAH hasta grubunda daha da negatifleşerek anlamlı farklılığa yol açmıştır. Reaktans alanı olarak tanımlanan AX değeri KOAH hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar gibi çalışmamız da göstermiştir KOAH'ta reaktansın değişikliği rezistansın önüne geçmektedir. Çalışmamızda sigara içen ancak spirometrik obstrüksiyon görülmeyen hastalarda İOS değerlerinde sigara içmeyen gruba göre sayısal olarak farklılık görülse de istatistiksel olarak fark görülmemiştir.

Küçük hava yollarını yansıtan spirometrik değerlerden % FEF25-75 ile R5-R20 arasında korelasyon bakılmış olup orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Aynı zamanda RV/TLC oranı ile de R5-R20 arasında zayıf korelasyon bulunmuştur.

KOAH hasta grubunda obstrüksiyonun şiddeti arttıkça R5, R5-R20, % R5-R20/R5, X5, X20, AX, Z5 değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report.
2. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;200(8):e70-e88.
3. Vogel J, Smidt U. Impulse oscillometry: analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research: Pmi Verlagsgruppe; 1994.
4. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. European respiratory journal. 2003;22(6):1026-41.
5. Park JH, Yoon JW, Shin YH, Jee HM, Wee YS, Chang SJ, et al. Reference values for respiratory system impedance using impulse oscillometry in healthy preschool children. Korean journal of pediatrics. 2011;54(2):64.
6. Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2–7 years. Pediatric pulmonology. 1998;25(5):322-31.
7. Manoharan A, Anderson W, Lipworth J, Ibrahim I, Lipworth B. Small airways dysfunction is associated with poorer control in asthmatics with a preserved FEV1. European Respiratory Journal. 2014;44(Suppl 58).
8. Wei X, Shi Z, Cui Y, Mi J, Ma Z, Ren J, et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. Medicine. 2017;96(46).
9. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Raporuna Bakışı.
10. Agustí A, Faner R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis. Clin Chest Med. 2020;41(3):307-14.
11. Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, Thanavala Y. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Annals of the American Thoracic Society. 2015;12(Supplement 2):S169-S75.
12. Global Health Metrics. Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Level 3 Cause.
13. Göğüs Hastalıkları TUSAD Eğitim Kitapları Serisi, Bölüm-3 Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (Havayolu Hastalıkları).

14. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;41(3):315-27.
15. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
16. Zong D, Ouyang R, Chen P. Epigenetic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(5):844-56.
17. B S. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri. In: S. S, editor. *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* 2003. p. 9-20.
18. de Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environmental health perspectives*. 2003;111(16):1851-4.
19. Molino NA. Genetics of COPD. *Chest*. 2004;125(5):1929-40.
20. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(7):618-31.
21. Molino NA. Current thinking on genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(2):107-13.
22. Allen J, Wynne J. *The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis*. American College of Physicians; 2009.
23. Bhatt SP, Kim Y-i, Harrington KF, Hokanson JE, Lutz SM, Cho MH, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*. 2018;73(5):414-21.
24. Yin P, Jiang C, Cheng K, Lam T, Lam K, Miller M, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The Lancet*. 2007;370(9589):751-7.
25. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration*. 2001;68(1):4-19.
26. Fishman A, Elios J, Fishman J. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Pathogenesis*. Senior MR, Shapiro SD (eds) *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* 3rd ed New York: Mc Graw-Hill Book Company 1998: 659.60.
27. Lopez AD. Global burden of disease and risk factors. 2006.
28. Group RCW. COPD prevalence in 12 Asia–Pacific countries and regions: Projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology*. 2003;8(2):192-8.

29. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(11):1057-67.
30. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med*. 2015;372:905-13.
31. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(7):564-9.
32. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65.
33. Vonk J, Jongepier H, Panhuysen C, Schouten J, Bleecker E, Postma D. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003;58(4):322-7.
34. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *European Respiratory Journal*. 1999;13(5):1109-14.
35. Barker DJ, Godfrey K, Fall C, Osmond C, Winter P, Shaheen S. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *British Medical Journal*. 1991;303(6804):671-5.
36. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
37. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(1):16-27.
38. Turato G, Zuin R, Satta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration*. 2001;68(2):117-28.
39. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(4):1277-85.
40. Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(5):1065-71.
41. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacological reviews*. 2004;56(4):515-48.

42. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(1):50-60.
43. Başığit İ. KOAH patogenezi ve fizyopatolojisi. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2010;1(2):114-8.
44. Majo J, Ghezzi H, Cosio M. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *European Respiratory Journal*. 2001;17(5):946-53.
45. Owen CA. Proteinases and oxidants as targets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(4):373-85.
46. Parker C, Voduc N, Aaron S, Webb K, O'Donnell D. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):420-8.
47. Stuart-Harris C. Definition and classification of chronic bronchitis. *Lancet*. 1965;775-9.
48. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. 2012;40(6):1344-53.
49. Wouters E. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1151.
50. S. S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Klinik Özellikler.“Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı”2002.
51. Hurst J, Wedzicha J. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2007.
52. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*. 2007;370(9589):786-96.
53. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999-1007.
54. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martinez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(6):443-50.
55. Wagner P. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;31(3):492-501.
56. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, Trappenburg J, Lenferink A, Cafarella P, et al. Definition of a COPD self-management intervention:

International Expert Group consensus. *European Respiratory Journal*. 2016;48(1):46-54.

57. Akkoca Ö. Bronkodilatör Tedaviler. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı 2003.

58. Ford PA, Durham AL, Russell RE, Gordon F, Adcock IM, Barnes PJ. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest*. 2010;137(6):1338-44.

59. Group LHSR. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(26):1902-9.

60. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen city lung study. *BMJ Publishing Group Ltd*; 1999.

61. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(7):543-59.

62. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, Keenan C, Perry M, Xia Y, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2014;29(2):129-43.

63. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(7).

64. Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, Ito M, Johnson M, Barnes PJ, et al. Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(6):704-12.

65. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta 2-agonist in one inhaler versus long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(9).

66. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(8):775-89.

67. Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA, Fritscher CC, Costa CHd, Pereira EDB, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017;43:290-301.

68. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10125):1076-84.

69. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(18):1671-80.
70. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10082):1919-29.
71. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DM, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201(12):1508-16.
72. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(1):35-48.
73. Taegtmeyer AB, Leuppi JD, Kullak-Ublick GA. Roflumilast--a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13628.
74. Calverley PM, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *The Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
75. Maraffi T, Piffer F, Cosentini R. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2010;4(3):135-42.
76. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Infection*. 2013;67(6):497-515.
77. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, Kadota J-i, Tamaoki J, Kudoh S. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *European Respiratory Journal*. 2012;40(2):485-94.
78. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(11):1139-47.
79. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper Jr JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):689-98.
80. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2015;24(137):451-61.

81. KOCABAŞ A, YILDIRIM N, GÜRGÜN A, KÖKTÜRK N, ŞEN E, UZASLAN A, et al. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı Ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. 2010.
82. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, et al. Baseline symptom score impact on benefits of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler in COPD. *Chest*. 2017;152(6):1169-78.
83. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(12):1093-103.
84. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(7):524-33.
85. Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respiratory research*. 2014;15(1):1-12.
86. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1548-56.
87. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness and safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS treatment of COPD in real-world clinical practice. *Chest*. 2019;155(6):1158-65.
88. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring U-M, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9971):857-66.
89. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015(2).
90. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(12).
91. Group CW. Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2012;12(9):1.
92. Group NETTR. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(21):2059-73.

93. Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah PL, Herth FJ, et al. Lung volume reduction with vapor ablation in the presence of incomplete fissures: 12-month results from the STEP-UP randomized controlled study. *Respiration*. 2016;92(6):397-403.
94. Herth FJ, Slebos D-J, Criner GJ, Valipour A, Sciurba F, Shah PL. Endoscopic lung volume reduction: an expert panel recommendation—update 2019. *Respiration*. 2019;97(6):548-57.
95. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations· 2: Aetiology. *Thorax*. 2006;61(3):250-8.
96. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, Hershfield E, Harding G, Nelson N. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine*. 1987;106(2):196-204.
97. Celli B, Barnes P. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2007;29(6):1224-38.
98. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: A European respiratory society/American thoracic society guideline. *European Respiratory Journal*. 2017;49(3).
99. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. *Chest*. 2007;132(6):1741-7.
100. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(10).
101. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(1):73-83.
102. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(8):631-9.
103. Corrao S, Brunori G, Lupo U, Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *European Respiratory Review*. 2017;26(145).
104. Neder JA, Rocha A, Alencar MCN, Arbex F, Berton DC, Oliveira MF, et al. Current challenges in managing comorbid heart failure and COPD. Expert review of cardiovascular therapy. 2018;16(9):653-73.
105. Ries AL, Gregoratos G, Friedman PJ, Clausen JL. Pulmonary function tests in the detection of left heart failure: correlation with pulmonary artery wedge pressure. *Respiration*. 1986;49(4):241-50.

106. Chase SC, Taylor BJ, Cross TJ, Coffman KE, Olson LJ, Johnson BD. Influence of thoracic fluid compartments on pulmonary congestion in chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2017;23(9):690-6.
107. Chase SC, Fermoye CC, Wheatley CM, Schaefer JJ, Olson LJ, Johnson BD. The effect of diuresis on extravascular lung water and pulmonary function in acute decompensated heart failure. *ESC heart failure*. 2018;5(2):364-71.
108. Petta V, Perlikos F, Loukides S, Bakakos P, Chalkias A, Iacovidou N, et al. Therapeutic effects of the combination of inhaled beta2-agonists and beta-blockers in COPD patients with cardiovascular disease. *Heart failure reviews*. 2017;22(6):753-63.
109. de Miguel Díez J, Morgan JC, García RJ. The association between COPD and heart failure risk: a review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2013;8:305.
110. Di Daniele N. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2015;35:1-7.
111. Dursunoğlu N, Köktürk N, Baha A, Bilge AK, Börekçi Ş, Çiftçi F, et al. Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease. 2016.
112. Kirchhof P BS, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016;37(7):2893-962.
113. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:95.
114. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and COPD and Comorbidity: *European Respiratory Monograph*. 2013;59:117.
115. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*. 2006;23(5):469-80.
116. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;13(3):399-406.
117. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2014;25(10):2359-81.
118. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:637.
119. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *European Respiratory Review*. 2014;23(133):345-9.

120. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:1289.
121. Cafarella PA, Effing TW, USMANI ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology*. 2012;17(4):627-38.
122. Mieczkowski B, Ezzie ME. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:349.
123. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(1):7-14.
124. Parris BA, O'Farrell HE, Fong KM, Yang IA. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis. *Journal of thoracic disease*. 2019;11(Suppl 17):S2155.
125. Lin H, Lu Y, Lin L, Meng K, Fan J. Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer?: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(11).
126. Han MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DM, Roche N, et al. From Gold 0 to pre-COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2021;203(4):414-23.
127. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(12):1316-25.
128. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(10):1005-12.
129. Global Strategy For The Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022 Report. 2022.
130. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA internal medicine*. 2015;175(9):1539-49.
131. Torres-González J. SPIROMICS Research Group. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(8):1087-.

132. Lindberg A, Jonsson A-C, Rönmark E, Lundgren R, Larsson L-G, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest*. 2005;127(5):1544-52.
133. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):111-22.
134. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, et al. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry: Türk Toraks Derneği Spirometri Değerlendirme Uzlaş Raporu. *Turkish thoracic journal*. 2019;20(1):69.
135. Quanjer P, Lebowitz M, Gregg I, Miller M, Pedersen O. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *European respiratory journal*. 1997;10(24):2s.
136. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *European Respiratory Journal*. 2005;26(1):1-2.
137. DuBois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess Jr BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *Journal of applied physiology*. 1956;8(6):587-94.
138. Er İ, Günlemez A, Uyan ZS, Aydoğan M, Oruç M, Işık O, et al. Geç preterm doğmuş çocukların okul öncesi dönemde akciğer işlevlerinin değerlendirilmesi. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2017;52(2).
139. Smith H, Reinhold P, Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *European Respiratory Monograph*. 2005;31:72.
140. Schulz H, Flexeder C, Behr J, Heier M, Holle R, Huber RM, et al. Reference values of impulse oscillometric lung function indices in adults of advanced age. *PloS one*. 2013;8(5):e63366.
141. Tomalak W, Czajkowska-Malinowska M, Radliński J. Application of impulse oscillometry in respiratory system evaluation in elderly patients. *Advances in Respiratory Medicine*. 2014;82(4):330-5.
142. Organization WH, Control RfIT. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package: World Health Organization; 2008.
143. Leith D, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *European Respiratory Journal*. 1999;13(2):468-72.
144. Ruppel G. Manual of pulmonary function testing. St. Louis. Mosby, Inc; 1998.
145. Quanjer PH, Tammeling G, Cotes J, Pedersen O, Peslin R, Yernault J. Lung volumes and forced ventilatory flows. *European Respiratory Journal*. 1993;6(Suppl 16):5-40.
146. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *ATS Workshop on Lung Volume*

Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *European Respiratory Journal*. 1995;8(3):492-506.

147. Lipworth BJ, Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respiratory medicine*. 2018;139:106-9.

148. Crim C, Celli B, Edwards LD, Wouters E, Coxson HO, Tal-Singer R, et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respiratory medicine*. 2011;105(7):1069-78.

149. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl C-G, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respiratory medicine*. 2012;106(8):1116-23.

150. Wise RA, Tashkin DP. Preventing chronic obstructive pulmonary disease: what is known and what needs to be done to make a difference to the patient? *The American journal of medicine*. 2007;120(8):S14-S22.

151. Contoli M, Bousquet J, Fabbri L, Magnussen H, Rabe K, Siafakas N, et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010;65(2):141-51.

152. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(26):2645-53.

153. Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2001;14(5):341-50.

154. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2005;148(1-2):179-94.

155. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects 1, 2. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:584-8.

156. Williamson PA, Clearie K, Menzies D, Vaidyanathan S, Lipworth BJ. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung*. 2011;189(2):121-9.

157. Jarenbäck L, Ankerst J, Bjermer L, Tufvesson E. Flow-volume parameters in COPD related to extended measurements of lung volume, diffusion, and resistance. *Pulmonary medicine*. 2013;2013.

158. Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Internal Medicine*. 2010;49(1):23-30.

159. Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. *BMC pulmonary medicine*. 2010;10(1):1-7.

160. Kolsum U, Borrill Z, Roy K, Starkey C, Vestbo J, Houghton C, et al. Impulse oscillometry in COPD: identification of measurements related to airway obstruction, airway conductance and lung volumes. *Respiratory medicine*. 2009;103(1):136-43.
161. Gong S-G, Yang W-L, Liu J-M, Liu W-Z, Zheng W. Change in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease stage 0 patients. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(11):21400.
162. Pasker H, Mertens I, Clement J, Van de Woestijne K. Normal values of total respiratory input resistance and reactance for adult men and women. *European Respiratory Review*. 1994:134-.
163. Kohlhäufel M, Brand P, Scheuch G, Schulz H, Häussinger K, Heyder J. Impulse oscillometry in healthy nonsmokers and asymptomatic smokers: effects of bronchial challenge with methacholine. *Journal of aerosol medicine*. 2001;14(1):1-12.
164. Coe C, Watson A, Joyce H, Pride N. Effects of smoking on changes in respiratory resistance with increasing age. *Clinical Science*. 1989;76(5):487-94.

8. ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı için spirometri kullanılsa da solunum fonksiyonundaki erken değişiklikleri tespit etmek için yetersiz olabilir. İOS, sınırlı deneyim olmasına rağmen, erken KOAH'ta potansiyel değeri olabilecek solunum empedans indekslerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu çalışmanın amacı; impuls osilometrisi ile akciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin erken dönemde tespit edilip edilemeyeceğini araştırmaktır. Aynı zamanda İOS parametreleri ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Metot: Çalışma temelde üç hasta grubundan oluşmaktadır. Tüm gruplar için 40 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 1. grupta sigara içen ve spirometri ile obstrüksiyonu olmayan hastalar, 2. grupta KOAH tanısı olan hastalar ve 3. Grupta sigara içmeyen sağlıklı gönüllüler yer almıştır. Toplam 182 hasta spirometri, karbonmonoksit difüzyon testi ve İOS parametreleri ile incelenmiştir.

Bulgular: 1.grupta 80 hasta, 2. grupta 74 hasta ve 3. grupta 42 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Spirometri ölçümlerinin hepsinde farklılık KOAH hastalarının olduğu 2. gruptan kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür (tüm değerler için $p<0,001$). DLCO, TLC, RV/TLC oranlarında da KOAH hastalarının olduğu 2. gruptan kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür. 3 grup arasında R5, R20, R5-R20 değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. X5 ve X20 kPa/(L/s) değerleri KOAH grubunda anlamlı olarak daha negatif bulunmuştur ($p<0,001$ ve $p=0,001$). Reaktans alanı olarak tanımlanan AX değeri de KOAH grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p=0,018$). %

FEF25-75 ile R5-R20 arasında korelasyon bakılmış olup orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,430$, $p<0,001$). Aynı zamanda RV/TLC oranı ile de R5-R20 arasında zayıf korelasyon bulunmuştur ($r=0,217$, $p<0,003$).

Sonuç: Sigara içen ve GOLD kriterlerine göre spirometrik obstrüksiyonu olmayan hastalarda İOS tarafından ölçülen daha yüksek pulmoner direnç ve daha düşük pulmoner reaktans erken KOAH'ı gösterebilir. İOS, KOAH ile ilişkili patolojiyi spirometriden daha önce saptama potansiyeline sahip olabilir.

Anahtar kelimeler: impuls osilometri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, empedans

9. SUMMARY

Spirometry is used to diagnose chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The impulse oscillometry system (IOS) allows determination of respiratory impedance indices, which might be of potential value in early COPD, although previous experience is limited. Purpose of the study; is to investigate whether changes in lung function can be detected in the early period with impulse oscillometry. At the same time, we aimed to reveal the relationship between IOS parameters and pulmonary function test parameters.

Method: The study basically consists of three patient groups. Patients over 40 years of age were included in the study for all groups. Group 1 included patients who were smokers and had no obstruction by spirometry, patients with a diagnosis of COPD in group 2, and healthy volunteers who did not smoke in group 3. A total of 182 patients were examined with spirometry, carbon monoxide diffusion test and IOS parameters.

Results: 80 patients in group 1, 74 patients in group 2 and 42 patients in group 3 were included in the study. Difference in all spirometry measurements statistically significant difference was observed due to the 2nd group of COPD patients ($p < 0.001$ for all values). A statistically significant difference was observed in the DLCO, TLC, RV/TLC ratios due to the 2nd group of COPD patients. There was no significant difference between the R5, R20, R5-R20 values between the 3 groups. X5 and X20 kPa/(L/s) values were found to be significantly more negative in the COPD group ($p < 0.001$ and $p = 0.001$). The AX value, defined as the reactance area, was also significantly increased in the COPD group ($p = 0.018$). The correlation

between % FEF25-75 and R5-R20 was examined and a moderate negative correlation was found ($r=-0.430$, $p<0.001$). At the same time, a weak correlation was found between the RV/TLC ratio and R5-R20 ($r=0.217$, $p<0.003$).

Conclusion: Higher pulmonary resistance and lower pulmonary reactance measured by IOS may indicate early COPD in patients who smoke and do not have spirometric obstruction according to the GOLD criteria. IOS may have the potential to detect COPD-related pathology earlier than spirometry.

Key words: impulse oscillometry, chronic obstructive pulmonary disease, impedance

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Burcu

Soyadı: Öztürk Şahin

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi: Tıpta Uzmanlık

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Toraks Derneği, Türkiye Solunum

Araştırmaları Derneği, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği, Türk Dahili ve

Cerrahi Yoğun Bakım Derneği, European Respiratory Society, Akciğer Kanseri

Derneği, Akciğer Damar Hastalıkları Derneği