

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

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ HİSTOGRAM
ANALİZİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRMEYE KATKISI

SELİN ERCAN
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ HİSTOGRAM
ANALİZİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRMEYE KATKISI**

DR. SELİN ERCAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:

DOÇ.DR.AYLİN ÖZGEN ALPAYDIN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. KOAH'ın Tanımı	1
1.2. Toplumsal Önem	2
1.3. KOAH'ın Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	2
1.4. KOAH'a Eşlik Eden Komorbiditeler	5
1.5. KOAH'ın Patofizyolojisi	6
1.6. KOAH Tanısı ve Değerlendirmesi	8
1.7. KOAH'ta "Fenotip" Kavramı	11
1.8. Erken KOAH, Pre-KOAH ve Genç Yaşlarda KOAH Kavramları	12
1.9. KOAH Klinik Heterojenite, Progresyon ve Yörüngeleri	13
1.10. KOAH'ta Radyolojik Bulgular	14
1.11. KOAH, Amfizem ve Toraks BT Histogram Analizi İlişkisi	16
2. AMAÇ	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Popülasyonu	19
3.2. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi	19
3.3. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	23
4.1. Çalışma Popülasyonunun Sosyodemografik Özellikleri ve Klinik Bulguları	23
4.2. Çalışma Popülasyonunun SFT Bulguları	28

4.3. Çalışma Popülasyonun Toraks BT Histogram Analizi	28
4.4. Çalışma Gruplarının Klinik Bulgularının Spirometrik ve Radyolojik Korelasyonu	33
4.5. KOAH'ta Alevlenme Durumuna Göre Spirometrik ve Histogram Değişkenleri	38
4.6. Histogram verilerinin spirometrik bulgular ile korelasyonu	40
5. TARTIŞMA	41
6. KISITLILIKLAR	45
7. SONUÇ	46
8. KAYNAKLAR	47
9.EKLER	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma gruplarının sosyodemografik ve klinik bilgilerinin karşılaştırılması

Tablo 2: Çalışma popülasyonundaki komorbiditelerin karşılaştırılması

Tablo 3: Çalışma gruplarının solunum fonksiyon test sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 4 : Çalışma gruplarında akciğer hacimleri ve atenüasyonlarının karşılaştırılması

Tablo 5: Çalışma gruplarının transizyonel hava zonunda olan, amfizematöz ve geri kalan akciğer hacimlerinin dağılımlarının karşılaştırılması

Tablo 6: Tüm çalışma popülasyonunda dispne şiddetinin (mMRC) ile klinik , spirometrik bulgular ve toraks BT histogram verilerinin korelasyonun karşılaştırılması

Tablo 7: KOAH grubunda dispne şiddetinin (mMRC) ile klinik, spirometrik bulgular ve toraks BT histogram verilerinin korelasyonun karşılaştırılması

Tablo 8:Pre-KOAH grubunda dispne şiddetinin (mMRC) ile klinik , spirometrik bulguları ve toraks BT histogram verilerinin korelasyonun karşılaştırılması

Tablo 9: Dispne şiddetine göre sigara öyküsü, spirometre ve histogram parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 10: KOAH grubunda alevlenmeye göre klinik, spirometrik ve histogram analiz değişkenlerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Sigara öyküsü ve spirometrik parametrelerin akciğer histogram analizi bulguları ile korelasyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: KOAH grubunun GOLD sınıflamasına göre dağılımı

Şekil 2: KOAH grubunun kullandığı inhalerlerin dağılımı

Şekil 3: Çalışma popülasyonunun total akciğer histogram analizi

Şekil 4: Çalışma popülasyonunun sağ akciğer histogram analizi

Şekil 5: Çalışma popülasyonunun sol akciğer histogram analizi

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Akciğer segmentasyonu ve atenüasyon histogramı örneği

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ATS:	Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
AKO:	Astım KOAH overlap
BODE:	VKİ, Obstrüksiyon, Dispne, Egzersiz (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise)
BOLD:	Obstrüktif akciğer hastalığının yükü (Burden of Obstructive Lung Disease)
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CAT:	KOAH Değerlendirme Anketi (COPD Assessment Test)
CCR3:	C-C motif kemokin reseptör-3
COTE:	KOAH Komorbidite Testi (COPD co-morbidity TEst)
CSA:	Akciğerin total alanına oranı (%cross sectional area)
DALY:	Sakatlığa Uyarlanmış Yaşam Yılı Endeksi (Disability-adjusted life year)
DLCO:	Akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DLCST:	Danimarka Akciğer Kanseri Tarama Çalışması (Danish Lung Cancer Screening Trial)
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ECLIPSE:	Prediktif sonlanım noktalarını tanımlamak için KOAH'ın longitudinal değerlendirilmesi (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints)
EI:	Amfizem endeksi (emphysema index)
EKG:	Elektrokardiyogram
ELAPSE:	Düşük seviye hava kirliliğinin etkisi Avrupa çalışması (Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe)
ERS:	Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society)
FeNO:	Ekspire edilen havadaki fraksiyone nitrik oksit düzeyi
FEV₁:	1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FEV₁/FVC:	1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün zorlu vital kapasiteye oranı
FVC:	Zorlu vital kapasite
GesEPOC:	KOAH İspanya rehberi (Guía Española de la EPOC)
GOLD:	KOAH'ın Tanı, Yönetim ve Önlenmesine Yönelik Global Strateji (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
HAD:	Hastane anksiyete ve depresyon skoru
He:	Helyum
HIV:	İnsan immünyetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
HXeMRG:	Hiperpolarize ksenon-129 MRG
HU:	Hounsfield Unit
ICD:	Hastalıkların uluslararası sınıflaması (International classification of diseases)
Ig:	İmmünoglobulin
İKS:	İnhale kortikosteroid
IL:	İnterlökin
IQR:	Çeyrekler arası aralık
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
L:	Litre
LABA:	Uzun etkili beta agonist
LAMA:	Uzun etkili muskarinik antagonist
ml:	Mililitre
MEF:	Maksimal ekspiratuar akım
mMRC:	Modified Medical Research Council
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NETT:	Ulusal Amfizem Tedavi Çalışması (National Emphysema Treatment Trial)
OSA:	Obstrüktif Uyku Apne

PA/A:	Pulmoner arterin kesitsel çapının aortun kesitsel çapına oranı
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PLATINO:	Obstrüktif akciğer hastalıkları üzerine Latin Amerika araştırma projesi (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar)
PG:	Prostaglandin
PRISm:	Oran korunmuş düşük spirometrik değerler (Preserved ratio impaired spirometry)
s:	Saniye
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
SGRQ:	St George Solunum Anketi (St George Respiratory Questionnaire)
SPECT:	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (Single-photon emission computed tomography)
TERT:	Telomeraz revers transkriptaz
Th:	Yardımcı T hücreleri
TLC:	Total Akciğer Kapasitesi
TNF:	Tümör nekroz faktörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi (Body Mass Index)
6DYT:	Altı dakika yürüme testi

TEŞEKKÜR

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim, asistanlığımın ilk gününden beri bana her konuda rehberlik eden ve hekimlikte rol modelim olan saygıdeğer tez danışmanım Doç.Dr.Aylin Özgen ALPAYDIN'a,

Üyesi olmaktan dolayı her zaman gurur duyduğum ve bu sebeple kendimi çok şanslı hissettiğim Dokuz Eylül Göğüs Hastalıkları Ailesi'nin öğrencilerine iyi hekimliğin yanında saygın birer bilim insanı ve iyi insan olmayı aşılayan değerli öğretim üyeleri, Prof.Dr.Eyüp Sabri UÇAN'a, Prof.Dr.Arif Hikmet ÇIMRIN'a, Prof.Dr.Oya İTİL'e, Prof. Dr. Oğuz KILINÇ'a, Prof. Dr. Can SEVİNÇ'e, Doç.Dr. Kemal Can TERTEMİZ'e, Doç.Dr Begüm ERGAN'a, Öğr.Üyesi Uzm. Dr. Gökçen Ömeroğlu ŞİMŞEK'e,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde ne zaman kapısını çalsam bana mutlulukla yardım eden birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Doç.Dr. Sinem GEZER'e,

Tez sürecimde çok büyük destekleri olan birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Dr. Ali CANTÜRK ve Dr. Emre Ruhat AVCI'ya,

Göğüs hastalıkları asistanlık sürecimdeki en büyük şanslarımdan biri olduğunu düşündüğüm, hem vizyonlarıyla hem de dostluklarıyla mesafe tanımaksızın en büyük destekçilerim olan Uzm. Dr. Selin ÖZUYGUR ERMİŞ ve Uzm.Dr. Çağatay ERMİŞ'e,

Dostlukları ile her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Uzm.Dr. Şengül TARHAN, Dr. Burça TAKAR ve Dr. Aslı GÜLŞAHAN'a,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim, bana her zaman rehberlik yapan, Doç. Dr. Ceyda ŞAHAN, Uzm. Dr. Betül ÖZDEL, Uzm. Dr. Begüm GÖRGÜLÜ, Uzm. Dr. Merve ATİK ve Uzm. Dr. Selin ÇAKMAKCI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili arkadaşlarım, Dr. Damla GÜNDÜZ KARAYAZI, Dr. Hakan KAHRAMAN, Dr. Salih YİĞİT, Dr. Gözde ŞİMŞEK, Dr. Ece KAÇAROĞLU, Dr. Ardan ŞENER, Dr. Çisem KALYONCU, Dr. Sena BİLGİN, Dr. Erencan BEĞİÇ ve Dr. Zehra KAYIK’a,

Çalışma ortamımızı güzelleştiren, yardım ve destekleriyle hep yanımda olan poliklinik ve anabilim dalı sekreterlerimiz Hanım BABAYİĞİT, Gamze KARABIÇAK ve Elif DOLGUN’a ve solunum fonksiyon laboratuvarı teknisyenimiz Barış YÜCEL’e,

Nezihe UYAR, Alev AĞKAYA, Mehtap GÜRBÜZ, Esmâ KAYMAZ, Zeynep GÜVENEK başta olmak üzere olmazsa olmaz takım arkadaşlarımız servis hemşirelerimiz ve servis personellerimize,

Hayatıma kattıkları değerlerle, koşulsuz destek ve sevgileri ile beni ben yapan, hayatta özgüvenle yürümemi sağlayan en büyük hazinem canım annem Sevgi ERCAN ve canım babam Levent Muharrem ERCAN’a,

Çok teşekkür ederim. İyi ki varsınız.

Selin ERCAN
İZMİR- 2022

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Toraks Bilgisayarlı Tomografi Histogram Analizinin Klinik Değerlendirmeye Katkısı

Dr. Selin Ercan

Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

E-posta: selin.ercan@deu.edu.tr

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik hastalıklar arasında tüm dünyada önde gelen sebeplerden biridir. Günümüzde KOAH tanısı, spirometrede sabit obstrüksiyonun saptanmasıyla konulmaktadır ancak spirometre, hastalığın erken evrelerde tanınmasında yetersizdir. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) kantitatif yöntemleri, erken aşamalarda hava yolu obstrüksiyonunu saptamak için etkili bir yöntem olabilir; ancak, hala bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışma, pre-KOAH ve KOAH gruplarının dansitometrik toraks BT histogram analiz bulgularının klinikle beraber değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Ön tanı olarak KOAH kodlanmış 40-80 yaş olgulardan toraks BT'si ve spirometre verilerine ulaşılanlar çalışmaya dahil edildi. Risk faktörü ve/veya semptomları olup spirometrelerinde FEV₁/FVC (1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün zorlu vital kapasiteye oranı) %70'in altında olanlar KOAH, risk faktörü ve/veya semptomları olduğu halde spirometrede FEV₁/FVC değeri %70'in üzerinde olanlar pre-KOAH olarak ayrıldı. Toraks BT'lerinde kantitatif dansitometrik analiz yapıldı. Literatürde tanımlanmış radyolojik olarak amfizem tanımı kullanıldı. Buna ek olarak hava hapsi tanımı için ekspiryum BT gerektiği için retrospektif çalışmamızda elimizde olan inspiryum BT'lerde hava hapsi kavramına alternatif olabilecek transizyonel hava zonu tanımlandı. Bulgular (akciğer hacmi, minimum ve ortalama atenüasyonlar, transizyonel hava zonu yüzdesi, amfizem yüzdesi) klinik veriler (sigara öyküsü, nefes darlığı, alevlenme sayısı) fonksiyonel (FEV₁ (1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm), %FEV₁, FVC (zorlu vital kapasite), %FVC, FEV₁/FVC) ile birlikte karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 106 KOAH, 57 pre-KOAH olmak üzere 163 olgu dahil edilmiştir. Total akciğer analizinde KOAH grubunda pre-KOAH'a göre hem transizyonel hava zonu yüzdesinde (sırasıyla $51,4 \pm 15,6$ ve $43,9 \pm 23,3$, $p = 0,032$) hem de amfizem yüzdesi (sırasıyla $3,87$ ($0,94-11,48$) ve $0,28$ ($0,11-1,11$), $p < 0,001$) KOAH grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. KOAH grubunda total akciğer ortalama atenüasyonu ($-830,0$ [$-855,6$] - ($-803,3$) HU), pre-KOAH'tan ($-808,2$ [$-830,0$] - ($-768,5$) HU) anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,001$). KOAH grubunda total akciğer amfizem yüzdesi dispne şiddeti ile korele iken ($r = 0,194$, $p = 0,046$) pre-KOAH'ta dispne ile korele histogram parametreleri total akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi ($r = -0,366$, $p = 0,005$), akciğer hacmi ($r = -0,330$, $p = 0,012$) ve ortalama atenüasyon ($r = 0,280$, $p = 0,035$) değerleriydi.

Dansitometrik analiz verilerinin spirometrik değerler ile korelasyonu incelendiğinde, total akciğer amfizem hacim yüzdesinin tüm spirometrik değişkenlerle anlamlı korelasyonu saptanırken FEV₁/FVC'nin değerlendirmeye alınan tüm radyolojik değişkenlerle anlamlı olarak korele olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmanın bulguları, pre-KOAH'tan KOAH'a geçişte akciğer yoğunluğunun düşüp amfizematöz hacim ve oluşturulan transizyonel hava zonu yüzdesinin arttığını göstermektedir. Amfizem yüzdesinin KOAH kliniğinde önemli olduğu görülmüşken transizyonel hava zonunun ise pre-KOAH grubunda klinik ile korele olduğu tespit edilmiştir. Böylelikle KOAH ve KOAH düşünülen hastaların klinik değerlendirmesinde BT'nin etkin bir yöntem olabileceği dşnlmş, ileride yapılacak daha geniş popülasyona sahip prospektif çalışmalarla amfizem ve çalışmamızda tanımlanmış transizyonel hava zonunun miktarı için sınır değerlerinin netleştirmesi ile bu etkinliğin artacağı n görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pre-KOAH, akciğer atenasyonu, histogram analizi, amfizem



ABSTRACT

Contribution of Thorax Computed Tomography Histogram Analysis to Clinical Evaluation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Selin Ercan, MD

Dokuz Eylul University, Department of Pulmonary Medicine, Izmir

E-mail: selin.ercan@deu.edu.tr

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of chronic diseases worldwide. Today, the diagnosis of COPD is made by detecting the fixed obstruction on the spirometer, but spirometry is insufficient in recognizing the disease in the early stages. Quantitative methods of thorax computed tomography (CT) can be an effective method to detect airway obstruction in the early stages; however, there is still insufficient evidence on this subject. Therefore, this study aims to evaluate the use of densitometric thorax CT histogram analysis findings of pre-COPD and COPD groups together with clinical data.

Method: Patients aged 40-80 years who were coded as COPD as a preliminary diagnosis, whose thorax CT and spirometry data were available, were included in the study. Those with risk factors and/or symptoms with FEV₁/FVC (the ratio of forced expiratory volume to forced vital capacity in 1 second) less than 70% on their spirometry were considered as COPD while those with higher FEV₁/FVC were classified as pre-COPD. Quantitative densitometric analysis was performed on thorax CTs. Radiological definition of emphysema was used in analyse. Expiratory CT is required for the radiologic definition of air trapping. As in this retrospective study, the inspiratory CTs were present, transitional air zone was defined to be a possible alternative for air trapping. Findings (lung volume, minimum and mean attenuations, percent of transitional air zone, percent of emphysema) were compared with clinical data (smoking history, shortness of breath, number of exacerbations) functional (FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second), %FEV₁, FVC (forced vital capacity), %FVC, FEV₁/FVC) data.

Results: A total of 163 cases, including 106 COPD and 57 pre-COPD, were included in the study. In the COPD group, both the percentage of the total lung transitional air zone ($51,4 \pm 15,6 / 43,9 \pm 23,3$, $p = 0,032$ respectively) and the percentage of emphysema between COPD and pre-COPD groups were significantly higher than the pre-COPD group. In addition, the mean total lung attenuation in the COPD group ($-830,0 [(-855,6) - (-803,3)]$ HU)] compared to pre-COPD ($-808,2 [(-830,0) - (-768,5)]$ HU) was found to be significantly lower ($p < 0,001$). While the percentage of total lung emphysema was correlated with the severity of dyspnea in the COPD group ($r = 0,184$, $p = 0,032$), the histogram parameters that correlated with dyspnea in pre-COPD were the percentage of the total lung transitional air zone ($r = -0,366$, $p = 0,005$), lung volume ($r = -0,330$, $p = 0,012$) and mean attenuation ($r = 0,280$, $p = 0,035$). When the correlation of densitometric analysis data with spirometric values was investigated, the percentage of total lung emphysema volume was found to be significantly correlated with all spirometric variables, while FEV₁/FVC was significantly correlated with all radiological variables evaluated.

Conclusion: The findings of the study show that in the transition from pre-COPD to COPD, lung density decreases and the percentage of the emphysematous volume and defined transitional air zone increases. While the percentage of emphysema was found to be important in the COPD clinic, the transitional air zone was found to be correlated with the clinic in the pre-COPD group. Thus, it was thought that CT could be a effective method in the clinical evaluation of patients with COPD and whose pre-diagnosis is COPD, and it was predicted that this efficiency would increase with the determination of the cut-off values for the extensity of the transitional air zone defined in our study and emphysema, with future prospective studies with a larger population.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, pre-COPD, lung attenuation, histogram analysis, emphysema



1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1.KOAH'ın Tanımı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanımı ilk olarak 1995 yılında Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) çalışma grupları tarafından ortaya konulmuş olup zaman içerisinde elde edilen veriler sonucu değişim göstermiştir (1). Günümüzde KOAH, akciğer gelişimsel bozukluklarının da etkisiyle solunumsal toksik partikül ve gazlara yoğun maruziyet sonucu oluşan kalıcı solunum semptomu ve hava yolu kısıtlılığı ile karakterize; sık, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık, farklı klinik fenotiplere sahip kompleks bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (2).

Akciğer parankim destrüksiyonuna (amfizem) küçük hava yolu hastalığının (obstrüktif bronşiolit) eşlik etmesiyle kalıcı hava yolu kısıtlılığı gelişir ve bu bileşenlerin katkı oranları bireylere göre farklılık göstermektedir (2). KOAH, tanım olarak amfizem ve kronik bronşit kavramlarını kapsar ancak bu kavramlar birbiri ile eş anlamlı değildir. Amfizem, alveol düzeyinde hava gaz bariyer hasarı olarak patolojik bir kavram iken; kronik bronşit, ardışık iki yılda en az üç ay süre ile öksürük ve balgam yakınmasına karşılık gelen klinik bir tanımlamadır (2,3). Her KOAH olgusunda bu komponentler olmak durumunda olmadığı gibi bu komponentler olmasına rağmen olgunun spirometrik değerleri normal aralıkta saptanabilir (2,3).

Son yirmi yılda KOAH yaklaşımında büyük değişiklikler meydana gelmiştir. İlk olarak hava yolu kısıtlılığını temel alan bir yaklaşım mevcutken, güncel yaklaşımda ise birçok pulmoner ve ekstrapulmoner komponentten oluşan ve bu komponentlerin kendi arasında dinamik etkileşimlerin olduğu kısacası “kompleks” bir hastalık oluşuna odaklanılmıştır. Bu bileşenlerin her hastada olmaması veya farklı aşamalarda olmasına yani “heterojen” bir hastalık olduğu ortaya konulmuş hastalığın patogenezindeki ve seyrindeki farklılıklar, KOAH'ta kişiselleştirilmiş yaklaşımı gündeme getirmiştir (4).

1.2.Toplumsal Önem

KOAH, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Dünyada her yıl 3 milyondan fazla insan KOAH'a bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (5). KOAH prevalansı, ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle beraber yıllar içinde dünyada nüfusun yaşlanması, toksik partikül temas süresinin uzaması prevalansın artışında önemli faktörlerdendir (2).

38,6 milyar euro ile KOAH, Avrupa Birliği ülkelerindeki toplam sağlık harcamalarının yüzde üçünü oluşturmaktadır; bu harcamalarda en büyük pay ise KOAH alevlenmelerine aittir (6). Alevlenmeler sağlık sistemi üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık 10 milyon hastane başvurusu ve 32 milyar dolar harcamaya mal olmaktadır (7). Bunun yanı sıra KOAH hastalarının büyük kısmında sigara, kronik inflamasyon ve yaşlanma ile ilişkili hastalıkların eşlik etmesi KOAH'ın ekstrapulmoner etkileri ile birlikte eşlik eden çoklu komorbiditelere yol açabilir (8). Bu durum hastalığın ağırlığını, prognozunu ve toplumdaki ekonomik yükünü daha da arttırmaktadır (8).

KOAH, hastanın kendisinin çalışma hayatından çekilmesine ek olarak sürekli olarak bakım verenin olması gereken durumlarda hane içi bir bireyin daha iş ve sosyal hayattan geride kalmasına neden olur (2). ABD'de KOAH, beklenen yaşam süresindeki düşme ile maluliyet ile geçen yılların toplamı sonucu hesaplanan Sakatlığa Uyarlanmış Yaşam Yılı Endeksi (DALY) sıralamasında koroner arter hastalığından sonra ikinci sırada yer almaktadır (9).

1.3. KOAH'ın Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

KOAH tanımında geçmişte süregelen değişkenlik, farklı spirometrik değerlendirmeler ve teknik özellikler KOAH prevalansı, morbidite ve mortalite değerlendirmesini güç kılmaktadır; ayrıca, hastalık prevalansı tütün alışkanlığı, hava kirliliği gibi yerel faktörlere göre değişiklik göstermektedir (2,10). Ntritsos ve arkadaşları (2018), 156 çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analizde spirometrik değerlendirme yapılan olgularda KOAH prevalansı erkeklerde%13,1; kadınlarda ise %7,6 olarak saptamışlardır (10).

Sağlıklı bir bireyde 21 yaşından sonra birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) yılda ortalama 10-15 ml azalmaktadır, sigara içenlerde ise bu sayı 80-150 ml'ye kadar

çıkabilmekte ve böylece kişi 40'lı yaşlarında akciğer kapasitesinin önemli bir kısmını kaybetmiş olmaktadır (11). Hava yolu kısıtlılığı hakkında mihenk taşı olabilecek epidemiyolojik makale Charles Fletcher ve Richard Peto tarafından 1977 yılında yayınlanmıştır (12). Çalışmacılar, 30-59 yaş arası 1136 erkeği 8 yıl boyunca 6 ay aralıklarla izlediklerinde, olguların FEV₁ değerinin zamanla düştüğü; bu düşüşün genel popülasyonda yıllık 42 ml iken duyarlı sigara içicilerde yıllık 64 ml bulunmuştur. Buna ek olarak, 64 ml'lik FEV₁ düşüşü klinik olarak da anlamlı hava yolu darlığı ile sonuçlanmıştır (12).

Sigara, hava yolu kısıtlılığı gelişimindeki en önemli faktördür (11). Obstrüktif akciğer hastalığının yükü (BOLD) ve Latin Amerika'da yapılan Obstrüktif akciğer hastalıkları üzerine Latin Amerika araştırma projesi (PLATINO) çalışmaları, KOAH prevalansı ve risk faktörlerini ortaya koymaya yönelik veri tabanı oluşturmayı amaçlamıştır (13,14). Tütün kullanımının çok yaygın olduğu beş Güney Amerika ülkesini kapsayan PLATINO çalışmasında, KOAH prevalansı erkeklerde %18,9; kadınlarda %11,3; totalde ise %14,3 saptanmıştır (14). Sigara KOAH gelişiminde en önemli faktör olmakla beraber BOLD verilerine göre hastaların yaklaşık beşte birinin hiç sigara içmediği hesaplanmıştır (15).

Pipo, nargile, puro, marijuana gibi sigara dışı tütün ürünlerine ek olarak pasif sigara içiciliği de KOAH açısından risk teşkil etmektedir (2). Ev içi ve dış ortam duman ve toksik partikülleri, hava kirliliği, tüberküloz enfeksiyonu, mesleki maruziyet, sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme, pestisit kullanımı KOAH için tütün dışı risk faktörleridir (13,16). Tüm bu faktörler düşünüldüğünde KOAH'ın düşük gelirli ülkelerde daha yaygın olduğu söylenebilir. "Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe" (ELAPSE) projesinde Avrupa Birliği ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınırlarının altındaki düşük derecelerde dahi hava kirliliğinin KOAH gelişiminde etkili bir faktör olabileceği saptanmıştır (17). Bu çalışmada ayrıca nitrojen dioksit ve siyah karbon bu çalışmada öne çıkan toksik partiküller olarak raporlanmıştır (17).

Gebelik ve çocukluk dönemindeki maruziyetler akciğer gelişimini etkilemektedir (18). Günümüzde KOAH gelişiminin temellerinin hayatın başlangıcında yani fetal dönemde atıldığı yönündeki çalışmalar ışığında "fetal orijin hipotezi" oluşturulmuştur (16). Düşük doğum ağırlığı, infant dönemde sık solunum enfeksiyonu öyküsü, gebelikte anti-inflamatuar, antibiyotik ve vitamin C kullanımı, vitamin D eksikliği, kısa anne sütü-emzirme dönemi, sezaryen ile doğum erişkinlikte düşük akciğer fonksiyonları ile sonuçlanmaktadır (16).

Bahsedilen “çocukluk dezavantaj faktörleri”nin erişkin solunum fonksiyonları üzerinde ağır sigara içiciliği kadar önemli etkilerinin olduğu düşünülmektedir (18).

Alfa-1-antitripsin eksikliği, KOAH’a yol açması üzerine en detaylı bilgiye sahip olduğumuz genetik hastalık olup ekstrapulmoner manifestasyonları da bulunmaktadır (19). KOAH olgularının yaklaşık yüzde beşinde bu enzim eksikliği bulunmaktadır ve bu olgularda alfa-1-antitripsin replasmanı klinik ağırlaşmayı yavaşlatmaktadır (20). Buna rağmen bu durum, Blanco ve arkadaşlarının sistematik analizinin sonuçlarına göre Avrupa’daki KOAH olgularının yaklaşık binde birine sınırlı kalmaktadır (21). Ek olarak, literatürde serin proteaz inhibitörlerinden olan Serpin E ailesi 2. üyesi (SERPINE2) geninin sigara içenlerde KOAH yatınlığını artırdığına dair çalışmalar mevcuttur, bu genin gen-sigara ilişkisinin kurulmasında önemli yeri olduğu düşünülmektedir (22). SERPINE2 geninin de üzerinde bulunduğu kromozom 2q ile 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün zorlu vital kapasiteye oranı (FEV₁/FVC) değeri arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir (23). Mutasyonunun akciğer fonksiyonlarında düşme ve hava yolu kısıtlılığına yol açtığı diğer genler matriks metalloproteinaz-2, glutatyon S-transferaz, alfa-nikotinik asetilkolin reseptör, hedgehog interacting protein olarak tanımlanmış olmakla beraber; doğrudan KOAH ilişkili genetik mutasyonlar belirsizliğini korumaktadır (2).

Eylül 2022’de KOAH eliminasyonunu hedefi ile Lancet Komisyon raporu yayınlanmıştır (24). Bu raporda predominant risk faktörlerinin patofizyolojik mekanizmalarda etkili olduğu savunulmuş ve tanı-tedavi planlarının buna yönelik olması önerilmiştir. Bu sebeple raporda, risk faktörlerine dayalı yeni bir KOAH sınıflaması literatüre sunulmuştur (24). Bu sınıflamada KOAH beş tipe ayrılmıştır; tip 1 alfa-1-antitripsin eksikliği ve telomeraz revers transkriptaz (TERT) mutasyonunun başını çektiği genetik KOAH, tip 2 prematürite ve çocukluk çağı astımın bulunduğu erken yaşam olaylarıyla ilişkili KOAH, tip 3 içinde tüberküloz, çocukluk çağı enfeksiyonları ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitif olgularda görülebilen enfeksiyon ilişkili KOAH, tip 4 anne karnından başlayan pasif içiciliğin, esrar ve e-sigaranın olduğu sigara ilişkili KOAH, tip 5 ise iç ortam hava kirliliğini de içeren çevre kirliliği ilişkili KOAH’tır (24).

1.4. KOAH'a Eşlik Eden Komorbiditeler

KOAH'ta eşlik eden çoklu komorbiditeler sık görülmektedir ve hastaların yaşam kalitesini, ataklar arasındaki süreyi ve sağ aklımı, kısacası hastalık prognozunu ciddi bir şekilde etkilemektedir (25). Ancak, KOAH'a eşlik eden hastalıklar ile KOAH'ın sistemik manifestasyonları arasında ince bir çizgi olup ayrımı halen tartışmalıdır (25). Genel bir tanımlama ile KOAH ilişkili komorbiditeler, toplumsal prevalansa göre KOAH hastalarında daha sık olarak saptanan ve/veya hastalık yönetimi ya da seyrinde etkili hastalıklardır (25). Prediktif sonlanım noktalarını tanımlamak için KOAH'ın longitüdinale değerlendirilmesi kohortu (ECLIPSE) ile hava yolu obstrüksiyonu şiddetinin KOAH alevlenmesinde tek belirleyici olmadığı; komorbiditeler ile alevlenmeler arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir (26).

Sigara ve yaşlanma sistemik çoğu hastalıkta risk faktörleridir, bu sebeple KOAH olguları sıklıkla birden fazla komorbiditeye sahiptir (27). KOAH hastalarının %80'inden fazlasının en az bir komorbiditeye sahip olduğu bildirilmiştir (28). Divo ve arkadaşları, prevalans ve mortaliteye etki üzerinden "Klinik Komorbidom" kavramını ortaya atmışlardır; bu kavrama göre KOAH'ta prevalansı %10'un üzerinde olan komorbiditeler sıklığına göre; hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, benign prostat hipertrofisi, dejeneratif eklem hastalığı, diyabet, gastroözofajial reflü, depresyon, kronik böbrek hastalığı, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, madde kullanımı, atrial fibrilasyon-flutter, anksiyete, erektil disfonksiyon, gastrik-duodenal ülser, serebrovasküler olay, pulmoner hipertansiyon, obstrüktif uyku apne (OSA), prostat kanseri, akciğer kanseri ve osteoporoz olarak sıralanabilir (29). Bu sebeple, KOAH hastaların takibinde komorbidite değerlendirmeleri açısından akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografiye (BT) ek olarak vücut kitle endeksi (VKİ) ölçümü, hastane anksiyete ve depresyon skoru (HAD) skoru, elektrokardiyografi (EKG), transtorasik ekokardiyografi, kemik yoğunluk ölçümü istenebilir (30).

Anksiyete, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer kanseri, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, diyabetik nefropati, karaciğer sirozu, gastro-duodenal ülser, özofagus, pankreas ve meme kanserleri KOAH'ta mortalite ile ilişkili bulunmuştur (29). Hipertansiyon KOAH olgularında oldukça sık olmasına rağmen mortalite ile ilişkili bulunmazken; konjestif kalp yetmezliği KOAH'ta önde gelen mortalite ve alevlenme nedenlerindendir (31).

KOAH komorbidite mortalite değerlendirmesinde onkolojik hastalar için geliştirilmiş ancak hastalığı spesifik olmadan geliştirilmiş Charlson Komorbidite Skorlaması kullanabilmekle birlikte 2012 yılında Divo ve arkadaşları bu skorlamada KOAH olgularının mortalitesine etki eden komorbiditelerden yola çıkararak komorbidom kavramı ile KOAH Komorbidite Testi (COTE) endeksini geliştirmişlerdir (29,32). Bu skorlamada özofagus, pankreas, akciğer ve kadınlarda valide edilmiş meme kanseri ile anksiyete altı; diğer onkolojik hastalıklar, karaciğer sirozu, atrial fibrilasyon/flutter, diyabetik nöropati, pulmoner fibrozis iki; konjestif kalp yetmezliği, gastrik/duodenal ülser, koroner arter hastalığının bir puan aldığı bu skorlamada; dört ve üzeri puanı olan hastaların VKİ, Obstrüksiyon, Dispne, Egzersiz skoru (BODE) ile belirlenen mortalite risklerinin 2,2 kat arttığı gösterilmiştir (29).

Bunlara ek olarak bronęektazi, KOAH'ta kötü prognoz ve sık komplikasyon ile ilişkili ve hatta KOAH'ın ayrı bir fenotipi olarak görülebilen bir antitedir (33). Tanım olarak bronęektazi hava yollarının kronik inflamasyona bağlı irreversibl dilatasyonu olup KOAH ile olan sıkı ilişkisi üç ayrı hipotez ile açıklanabilmektedir: KOAH süreci sırasında gelişen hava yolu inflamasyonu ve enfeksiyonu ile bronęektazi oluşumunu tetiklemektedir, bronęektazi KOAH'ın ana mekanizmalarından biri olan hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmekte; dolayısı ile bronęektazi varlığı KOAH oluşumunu tetikleyebilmektedir, son olarak da KOAH ve bronęektazi iki ayrı antite olup aynı olguda bulunabilmektedir (33).

1.5. KOAH'ın Patofizyolojisi

KOAH çevresel ve kişisel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks bir hastalıktır (34). KOAH'ın tanımında yer alan toksik partikül ve sigara dumanına maruziyet hava yollarında kronik inflamasyona neden olur (34). KOAH'ta akciğerin alveol, mikrovasküler elemanları ve hava yollarını tutan ilerleyici kronik inflamasyon olmasının sonucunda kalıcı hava akımı kısıtlılığı gelişir (5). Kronik inflamasyonuna sekonder gelişen parankim yıkımı ile elastik geri dönüş ("*elastic recoil*") kaybı ve küçük hava yollarında remodelling, ekspiryumda alveollerin açık kalmasının zorlaşmasına, dolayısıyla FEV₁'de ilerleyici düşüşe ve yetersiz ekspirasyona sekonder hiperinflasyona yol açar (2,5). KOAH'ta gelişen dinamik ve statik hiperinflasyon, başta diyafram olmak üzere göğüs duvarı kaslarının şekil ve boyutunu etkileyerek fonksiyonunu düşürür, toraksın şeklini değiştirir ve semiyolojide sıklıkla kullanılan "fıçı göğüs" görünümü oluşur (35).

Histopatolojik düzeyde ise sigara dumanı gibi toksik partiküller, solunum yolu mukoza, submukoza ve glandlarda inflamatuvar hücrelerin birikimine neden olarak özellikle küçük iletiçi hava yollarında doku tamir mekanizmalarının bozulması, epitelyal hiperplazi, artmış mukus üretimi ve respiratuvar bronşiollerden başlamak üzere amfizem gelişimine neden olur (27). Toksik partikül birikimi kronik hava yolu inflamasyonuna yol açarken bu durum iki milimetreden (mm) küçük hava yollarındaki rezidansın dört ile 40 kat arası artışına yol açar (36). Hava yolu çapının yarıya düşmesi direci 16 katına çıkarmakla birlikte terminal bronşiol sayısının KOAH olgularında kontrollerin %10 ile %25'i arasında olması da hava yolu direncinin artmasına katkıda bulunan başka bir mekanizmadır (36).

KOAH hastalarının vücut savunmasının ilk basamağı olan doğal immünitinin bozulduğuna dair yayınlar mevcuttur (37). Sigara içenlerde solunum yolu epitel hücreleri ve akciğerde bulunan fibroblastların viral patojenlere immün yanıtı bozulur (37). İnflamasyona ek olarak, toksik partiküllere karşı proteaz-antiproteaz dengesi bozulur ve oksidatif stres artar (38). Dahası; sigara dumanı solunum yolu epitellerindeki siliyaların yapısı bozar ve sayısını azaltırken mukusun miktar ve yoğunluğunu arttırarak solunum yolu patojenleri içen en önemli savunma mekanizması olan mukosiliyer aktiviteyi bozmuş olur (37).

KOAH'ta en sık görülen inflamatuvar fenotip nötrofilik inflamasyondur, ancak hastalığın heterojenitesi ile uyumlu şekilde olguların %10-40'ında artmış eozinofilik inflamasyon balgam ve kan örneklerinde gösterilmiştir (34). Solunum makrofajları akciğerin doğal ve adaptif immunitesi arası iletişimin düzenlenmesinde kritik rol oynar (39). Sigara ve toksik partiküllere kronik maruziyet sonucu oluşan hava yolu hasarında solunum epitelinden Tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve IL-8 salınarak makrofajlar hasarlı hava yolunda toplanır (34). Solunum makrofajlarının fonksiyonlarının düşmesine rağmen ürettikleri metalloproteinaz, elastaz, katepsin gibi doku hasarlayıcı enzimler KOAH oluşumunda önemlidir ve salgıladıkları sitokinler ile nötrofillerin toplanmasına dolayısı ile KOAH'ta görülen nötrofilik inflamasyona neden olurlar (34,39). Bu mekanizmalar sonucu makrofaj ve nötrofiller, KOAH hastalarının balgam örneklerinde artmış olarak bulunmaktadır (39).

KOAH'ta görülen eozinofilik inflamasyonun ise etyolojisi net olarak bilinmemektedir, yolakları ise astımda daha iyi tanımlanmıştır. T hücrelerin alerjik duyarlanmasına sekonder

yardımcı T hücreler tip 2 (Th2) hücreleri B hücrelerinden immünoglobulin E (IgE) üretimini tetikleyen IL-4 ve IL-13'ü ve eozinofil olgunlaşması için hayati olan sitokin IL-5'i üretir. Eozinofillerin toplanmasında epitel kökenli C-C motif kemokin reseptör-3 (CCR3) ve mast hücre kökenli prostaglandin (PG) D2'nin rolü vardır. Eozinofilik KOAH'ta total IgE artmasına karşın atopi gözlenmez (34). Ancak eozinofilik KOAH olgularının bazıları bronkodilatör veya kortikosteroidlere daha iyi yanıt oluşturarak reversibilite ve artmış ekspire edilen havadaki fraksiyone nitrik oksit düzeyi (FeNO) ile astım özelliklerini taşıyabilirler. İleri yaş başlangıçlı astım ve KOAH birlikteliği kliniği ile gelen astım-KOAH overlap hastalarının daha önce astım veya alerji öyküleri olabilir (40).

1.6. KOAH Tanısı ve Değerlendirmesi

Kronik öksürük, balgam, ilerleyici-kalıcı nefes darlığı semptomları ve zararlı partiküllere maruziyet öyküsü KOAH açısından klinik şüphe oluşturur (2). Hasta dispnesinin gelişmesinden-artmasından çekindiği için hareket alanını sınırlamıştır ve genellikle kendini halsiz hisseder (20). Reversibilite testinde postbronkodilatör FEV₁/FVC değerinin %70'in altında olması böyle bir hastada kalıcı hava yolu kısıtlılığını gösterir, dolayısı ile KOAH tanısını koydurur (41). Klinik öyküsü olan bir hastada KOAH tanısı koyabilmek için sadece spirometri yetse de KOAH sıklıkla atlanan ve astım başta olmak üzere diğer hastalıklar ile karıştırılan bir hastalıktır (42). Bu durumun en önemli sebeplerinden biri spirometrik incelemeye ulaşamamaktır (42).

Bahsedildiği gibi spirometrik inceleme KOAH tanısında referanstır, reversibilite testi ise kısa etkili bronkodilatör inhalasyonundan 15 dakika sonra spirometrik incelemenin tekrarlanmasıdır ve Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) tarafından FEV₁/FVC için 0,7 oranı kesim noktası olarak belirlenmiştir (20). Ancak bu şekilde bir kesim noktası belirlemek yaşlılarda yanlış KOAH tanılarının konmasına yol açabilirken, gençlerde ise olguların atlanmasına neden olabilmektedir (20).

Risk faktörlerine göre yeni bir sınıflama öneren Lancet komisyon raporunda ayrıca spirometrenin dezavantajlarına değinilmiştir (24). Komisyona göre spirometre hastalığın erken evrelerini yakalamakta yetersizdir ve çoğunlukla irreversibl değişikliklerin oturduğu ileri evrelerde tanı koydurduğunu, ayrıca spirometreye ulaşımın düşük-orta gelirli ülkelerde toraks

BT ya da akciğer grafisine ulaşımdan az olduğunu bildirerek risk faktörlerine maruziyeti olan semptomatik hastada spirometreye ulaşım yok ise veya arada kalınan olgularda radyolojik bulgular ile KOAH tanısının konulup tedaviye başlanmasını önermektedir (24).

Güncel pratikte ise KOAH hava yolu kısıtlılığı ağırlığı için ise FEV₁ değeri dikkate alınır. FEV₁ %80 ve üzerindeyse hafif KOAH (evre 1), %80'in altında ancak %50 ve üzerinde ise orta KOAH (evre 2), %30 dahil olmak üzere %30 ile %50 arasındaysa ağır KOAH (evre 3), %30'un altında veya kronik solunum yetmezliği olan hastalarda %50'nin altında olması durumunda ise çok ağır KOAH (evre 4) olarak sınıflandırılır (11).

Semptomatik değerlendirmede ise, dispne ağırlığını objektif olarak değerlendirmek için aktivite temelli Modified Medical Research Council (mMRC) kullanılırken klinik ilerleme takibi için sekiz soruluk semptom temelli KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) skorumları sistemleri kullanılır (20). CAT'te dispne, balgam miktarı, öksürük, fiziksel aktivite ve enerji, uyku sorunu ve hastalık nedenli evden çıkmakta çekince sorgulanır (43).

KOAH tanısı sonrası klinik ağırlık ve prognoz değerlendirmesi önemli yere sahiptir. FEV₁ ölçümü klinik ağırlığı belirleyen ana bileşendir (44). Huang ve arkadaşları 2018 yılında yayınladıkları çalışmalarında GOLD'a göre beklenenin oranı % FEV₁, FEV₁ ve z-skoru, FEV₁'in cinsiyete spesifik Miller değerlerine (erkekler için 0,5 L kadınlar için 0,4 L) oranı (FEV₁ katsayısı), FEV₁'in hastanın boyunun karesine ve kübüne oranlarının ağır akut alevlenme ve mortalite ile ilişkilerini araştırmışlar, FEV₁ katsayısının klinik ağırlık değerlendirmesinde sürviyi göstermede en geçerli test olarak bulmuşlar, FEV₁'in boyun karesine oranını ise özellikle mortaliteyi göstermede iyi olduğunu ortaya koymuşlardır (45).

GOLD 2011'de ABCD sınıflaması ile FEV₁ değerlerine ek olarak semptomatik değerlendirme ve alevlenme sıklığı ile klinik açıdan prognostik bir ölçek oluşturulmuştur (2). ABCD sınıflaması yatay değişkenin semptom dikey değişkenin ise orta-ağır alevlenme öyküsünden oluşan dört gözlü bir tablo ile yapılır, semptom değerlendirmesi mMRC:0-1 veya CAT skoru<10 ile mMRC≥2, CAT≥10 ile ikiye ayrılırken alevlenme KOAH nedenli yılda iki acil servis başvurusu ve/veya en az bir KOAH alevlenme nedenli hastane yatışı kriteri ile ikiye ayrılır (2). Bu sınıflamaya göre semptom şiddeti az olup alevlenmeyen grup A, ileri derecede semptomatik olmasına rağmen sık alevlenme izlenmeyen grup B, sık alevlenme olsa da semptom şiddeti az olan grup C, hem semptomları hem de çoklu kez alevlenme izlenen hasta

grubu ise grup D olarak belirlenmiştir (2). Ancak yapılan çalışmalarda ABCD sınıflamasının, mortalite veya diğer prognostik parametrelerde spirometrik değerlendirmeye karşı herhangi bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (2,46).

KOAH tanısı için spirometri yeterli olsa da nefes darlığının ağırlık takibinde DLCO (Akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi), 6DYT (Altı dakika yürüme testi); hipoksemi-hiperkapni ve uzun dönem oksijen tedavisine ihtiyacın değerlendirmesinde arter kan gazı; amfizem değerlendirmesi ve olası eşlik eden patolojilerin (akciğer kanseri, bronşektazi gibi) taranması için BT; tedavi yönetimi için hemogramda eosinofil sayı ve yüzdesi değerlendirilmelidir; ayrıca aile öyküsü olan genç hastalarda alfa-1-antitripsin ölçümü kullanılabilir (20,41).

KOAH'ta mortalite prediksyonunda yaygın olarak BODE indeksi kullanılmaktadır. BODE indeksindeki parametreler, VKİ, %FEV₁, mMRC, 6DYT'dir. VKİ'nin 21 ve daha düşük olması kötü prognoz göstergesi olarak belirlenmiştir (47). Sürviyi hava yolu obstrüksiyon derecesi olan %FEV₁'den daha iyi predikte etmesinin yanında BODE endeksinin yaygın kullanımında hastaneye yatış ve/veya pulmoner rehabilitasyon, hacim küçültücü cerrahi gibi tedavilere yanıt ile güçlü korelasyonu, sağlık durumunu iyi yansıtmasının payı vardır (32). Hiperinflasyon belirtici olarak TLC (Total Akciğer Kapasitesi) oranı prognoz tayininde bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber klinik pratikte uygulaması diğer yöntemlere göre daha zordur (47,48).

KOAH'ta yanlış tanı ve tedavi oranı yüksektir, özellikle erişkin başlangıçlı astımdan ayrımı yapılmalıdır. Ek olarak astım ve KOAH, astım-KOAH overlap (AKO)'da iç içe geçmiş olabilir (49). KOAH'ta başlangıç monoterapisi uzun etkili beta agonist (LABA) veya uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA) iken astımda inhale kortikosteroittir (İKS), tedavinin yanlış yönetimi hastalar için risk doğurabilir (49). Hafif hava yolu kısıtlılığı olan hastalarda sigaranın bırakılması veya bronkodilatatör kullanımı sonrasında hava yolu kısıtlılığı kaybolabilir, bu sebeple hastaların takiplerde yeniden değerlendirilmesi gereksiz tedavileri önlemesi açısından önemlidir (49).

1.7. KOAH'ta ‘‘Fenotip’’ Kavramı

Daha önce de vurgulandığı gibi KOAH klinik prezentasyon ve progresyonundaki farklılıklar göz önüne alındığında heterojen bir hastalıktır ve bu karmaşık klinik tablo içinde bireye özgü prognoz tayini ve terapötik yaklaşımın geliştirilmesi için KOAH fenotipleri kavramı ortaya atılmıştır (50). Kitabî kavramı ‘‘genotipin çevre koşullarına göre modifiye olması ile organizmanın gözlemlenebilen özellikleri’’ olmakla beraber, KOAH hastaları için hastalığın tek ya da kombinasyon halindeki bileşenlerinin semptom, alevlenme, tedaviye yanıt, progresyon ve survi gibi klinik sonuçlarının bireyler arası farklılıkları olarak tanımlanması daha hedefe yönelik bir tanımlama olarak görülmektedir (50).

Klasik iki ana fenotip ‘‘amfizem baskın -pink puffer’’ ve ‘‘kronik bronşitik- blue bloatter’’ olmakla beraber uzmanlar bu ayrımı zaman geçtikçe yetersiz bulmuş, hastalık bileşenlerine göre günümüzde farklı çalışma grupları farklı yaklaşımlar ile çok sayıda fenotip tanımlamışlardır (51). KOAH İspanya rehberi (GesEPOC) tarafından KOAH olguları; alevlenmeyen, astım-KOAH overlap, amfizem ağırlıklı sık alevlenen, kronik bronşitik sık alevlenen olmak üzere 4 ana klinik fenotipte toplanmıştır ve daha sonra İspanya’da yapılan çok merkezli kesitsel çalışmada hastaların yaklaşık yarısının alevlenmeyen grup tarafından oluştuğu, AKO grubunun ise oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (52,53).

Friendlander ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları derlemede KOAH fenotiplerini klinik, fizyolojik ve radyografik olarak üç ana gruba ayırmışlar ve bu klinik özelliklerin iç içe geçmiş Venn diagramı oluşturduklarını vurgulamışlardır, buna göre klinik komponentte; dispneik, sık alevlenen, düşük VKİ, pulmoner kaşeksi (yağdan ziyade kas kaybı, protein degradasyonu), İKS’ye yanıtı, depresyon ve anksiyete, non-smoker; fizyolojik komponentte; hava yolu kısıtlılığı, hızlı gerileme (fonksiyonel kayıp), bronkodilatör yanıtı, hava yolu hiperreaktivitesi, hiperkapnik, düşük egzersiz kapasitesi, hiperinflasyon, düşük DLCO, pulmoner hipertansiyon bulunurken, radyolojik komponentte amfizem ve hava yolu hastalığı yer almaktadır ve hastalar arasında hangi komponentin ne ağırlıkta olacağı farklılık göstermektedir (51).

1.8. Erken KOAH, Pre-KOAH ve Genç Yaşlarda KOAH Kavramları

KOAH hastaların büyük çoğunluğu önemli oranda akciğer kapasitesinin kaybı sonrası ileri evrelerde teşhis edilir (42). Ancak GOLD 2022’de “pre-KOAH”, “erken KOAH” ve “genç yaşlarda KOAH” kavramlarına vurgu yapılmıştır. Birbiri ile kolaylıkla karışabilecek bu kavramlara yaklaşmakta olan KOAH’ın ve semptomlarının ayak sesleri olma niteliği taşımaları yönünden son günlerde oldukça yoğunlaşmıştır (2). Öncelikle genç yaşlarda KOAH’ı bu gruptan ayırmak gerekir. Genç yaşlarda KOAH, beklenenden önce ortalama 25-40 yaş arası tanı konulan hastalardır, bu hastalarda genetik-ailesel faktörler etkili olmaktadır (2). İngiliz Hipotezi’nde (the British Hypothesis) öksürük ve balgam anahtar risk faktörleri olarak belirlense de ilerleyen yıllarda hastalığa progresyonuyla ilişkisinin zayıf olduğu görülmüştür (54).

Risk faktörleri ve solunumsal yakınmaları olan ancak normal spirometrik değerlere sahip olguları tanımlamak için GOLD 2001’de ‘GOLD 0’ kavramı oluşturulsa da bu olguların tümünde KOAH gelişmemesi sebebiyle bu kavram zamanla terk edilmiştir (44). Han ve arkadaşları 2021 yılında hastalık tanısından önce bir gelişme evresi olduğunu, GOLD 0 kavramını terk etmenin çok da doğru olmadığını, diğer birçok hastalıkta bunun “pre-hastalık” olarak adlandırıldığını belirterek ‘pre-KOAH’ kavramını ortaya atmışlardır (44). Pre-KOAH çatısı altında, non-obstrüktif kronik bronşit ve oran korunmuş düşük spirometrik değerler (PRISm) olguları, hızlı FEV₁ kaybı olan olgular toplanmaktadır (55). Literatürde sigara içenlerin maksimum %20’sinde KOAH oluşumu saptandığı bilgisi mevcutken pre-KOAH kavramının oluşturulmasındaki temel amaç ise; spirometri ile semptomların uyumsuz olabilmesi, akciğerlerdeki değişiklik ve semptomların spirometrik değerlerden bağımsız olarak prognoz etkisinin olması nedeniyle riskli hedef grubun saptanmasına yöneliktir (44). Çünkü pre-KOAH olgularında hava yolu kısıtlanması gelişmeye de KOAH olguları ile benzer prognoz ve morbiditeye sahip olabilecekleri düşünülmektedir. Pre-KOAH olguların tedavi gerekliliği halen tartışma konusu olsa da bu durum tedavi verme tarafını güçlü kılmaktadır (55).

Erken KOAH ise daha net kriterlere sahiptir, 50 yaşından genç ve en az 10 paket-yıl sigara öyküsü olan olgularda: FEV₁/FVC’nin normalin alt limitinin altında olması, KOAH uyumlu BT bulgularının olması, yılda en az 60 ml olacak şekilde FEV₁ kaybının olması durumlarından bir veya birkaçının eşlik etmesi olarak tanımlanır (56). Erken KOAH hastalarının 14 yıllık takiplerinde KOAH akut alevlenmesi, yatış gerektiren pnömoni ve erken

ölüm oranlarının kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır (57). KOAH başlangıcı tam olarak saptanamadığından, “erken” terminolojisindeki süre net olarak bilinmemektedir, kısacası erken-KOAH, tek bir süreçten ziyade olgunun doktora başvurup KOAH tanısı alana kadar yaşadığı pre-klinik süreçleri kapsamaktadır (58).

1.9. KOAH Klinik Heterojenite, Progresyon ve Yörüngeleri

Pre-KOAH ve erken KOAH kavramları KOAH oluşacak hastaları önceden tanıma, risk maruziyeti kontrolü veya erken tedavilerle hastalık gidişatını değiştirme açısından önem taşır (44). KOAH’ın heterojen bir kliniğe sahip olması nedeniyle farklı tip KOAH gidişat senaryoları son dönemlerde popüler araştırma konusudur. “KOAH klinik yörüngeleri (COPD trajectories)” adı verilen bu kavram, ilk olarak GOLD’un 1-4 sınıflamasından ABCD sınıflamasına geçişte kendini göstermiş, “herkese tek tedavi” nosyonundan kişiselleştirilmiş P4 tıbbi (personalized, preventive, predictive, participative) yaklaşımına geçişin KOAH’ta temeli atılmıştır (57).

2019’da KOAH tanısında yeni bir yaklaşım öne süren ve klinik heterojeniteye vurgu yapan COPDGene kohortu yayımlanmıştır. 5 yıllık takip sonucu klinik gidişat ve mortalite için belirleyici 4 ana diagnostik kriter öne sürüldü: “maruziyet” başlığı altında en az 10 paket yıl sigara öyküsü, “sempptom” başlığında olgunun kendisinin tariflediği kronik öksürük ve balgam ve/veya en az mMRC2 şiddetinde dispne, “BT’de yapısal anomaliler” başlığı altında %5 veya daha fazla hacimde amfizem, ekspirasyon BT’sinde %15 veya daha fazla oranda hava hapsi ve/veya hava yolu duvar alanı artışı, “spirometre” başlığı altında $FEV_1 < \%80$ ve/veya $FEV_1/FVC < \%70$ yer aldı (59). Maruziyet öyküsü olmazsa olmaz kabul edilerek, yanına diğer kriterlerden birini, ikisini veya üçünü de ekleyerek 8 farklı grup elde edildi (59). Sadece maruziyet olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde KOAH gelişimi olmazken, risk durumlarına göre iki bileşenin olduğu gruba olası KOAH (possible COPD), üç bileşenin olduğu gruba muhtemel KOAH (probable COPD), dört bileşenin dördünün olma durumu ise kesin KOAH (definite COPD) grubu olarak adlandırıldı (59).

COPDGene çalışmasının vurguladığı radyolojik bulgulara aynı çalışmanın veri tabanı zemininde ve ECLIPSE kohortunun bize kattıklarından yola çıkarak Subtype and Staging Interference (SuStaIn) algoritması geliştirilmiştir (60). Burada hava yolu hasarından parankim hasarına (olguların %30’u) ve parankim hasarından hava yolu hasarına geçiş (olguların %70’i)

olarak iki ana pattern tariflenmiş ve sigara içen sağlıklı olguların yaklaşık üçte birinde saptanan radyolojik değişikliklerin “erken KOAH” biyobelirteci olabileceği öne sürülmüştür (60).

Sigara içen, FEV₁/FVC oranının korunup FEV₁ değeri beklenenden düşük olan semptomatik olgular için PRISm kavramı oluşturulmuştur (61). COPDGene çalışmasına göre PRISm olgularının 5 yıllık takibinde dörtte birinin KOAH tanısı aldığı görülmüşken %22,6’sının normal spirometreye geçtiği görülse de PRISm grubunda normal spirometreye göre tüm nedenlere bağlı mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır (62). Rotterdam kohortu’nda ise PRISm olgularının 4,5 yıl sonraki yeniden değerlendirmesinde %49,4’ünün KOAH tanısının konulduğu, %15,7’sinin ise spirometre değerlerinin normal olduğu saptanmış, kardiyovasküler morbiditenin ve mortalitenin genel popülasyona göre arttığı vurgulanmıştır (61,63).

1.10. KOAH’ta Radyolojik Bulgular

Akciğer yapıların görüntülemesi ve dolayısı ile KOAH radyolojik değerlendirmesi için şu zamana kadar akciğer X-ray grafisi, BT, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmıştır (64). Son yıllarda ileri radyolojik tetkiklerden biri ex vivo örneklerde kullanılan ve konvansiyonel BT 0,6-1 mm aralıklı kesitler sunarken örneği 16 micrometre ince kesitlerle değerlendiren mikro-BT dir (65). Bir diğeri ise ultrason ile benzer prensipte ancak ses dalgaları yerine düşük koherans kızıl ötesi ışın kullanan in-vivo hava yolu duvarlarındaki mikro yapıların değerlendirmesini sağlayan optik koherans tomografisidir (65). Her iki yöntem de daha çok veri ve çalışmaya ihtiyaç olaran modalitelerdir (65). Akciğer X-ray grafisinin KOAH tanı aşamasında katkısı olmamakla beraber nefes darlığı yapabilecek diğer etyolojilerin (örneğin pulmoner fibrozis, bronşektazi, iskelet anomalileri) ayırıcı tanısında faydalıdır (2). Akciğerlerin hiperlüksensi, düzleşmiş diyafram kotlar arası mesafe artışı ve damar yapılarının hızla incilmesi gibi hiperinflasyon KOAH hastalarının akciğer X-ray görüntülemesinde saptanabilir (2,66).

Son yıllarda karanlık alan akciğer X-ray grafisi amfizem erken KOAH tanı ve takibinde umut verici güncel bir tekniktir (67). Hayvan deneylerinde daha önce etkinliği kabul edilen bu teknik insanlarda yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır, FEV₁ kaybı ile karanlık alan sinyalinde

korelasyon gösteren bir düşüş saptanmıştır (67). Toraks BT'ye göre oldukça düşük radyasyon dozu olması barındırıyor olması ise büyük avantajdır (67).

1970'li yıllarda hayatımıza giren X ışınlarını kullanan BT, toraks kafesi ve içindeki yapılarının; örneğin akciğer parankim değerlendirmesi, kalp, mediasten, solunum kasının görüntülenmesinde en kullanışlı non-invaziv yöntemdir (68). KOAH'a ana patofizyolojik komponentleri haricinde; bronşektazi, pulmoner hipertansiyon gibi vasküler patolojiler, pnömoniler, interstisyel akciğer hastalığı veya akciğer kanseri eşlik edebilir; hatta ekstratorasik olarak kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi değişiklikleri ve metabolik bozukluklar da görülebilir (68). Daha önce KOAH olgularının çoğundaki multikomorbidite “Klinik Komorbidom” olarak tanımlanmış olmakla beraber Ezponda ve arkadaşları “BT Komorbidomu” kavramını ortaya atmışlardır (69). Bu kavramı, multisentrik çalışmalarında BODE KOAH Kohortu'nda BT ile değerlendirilebilen 10 adet patolojinin prevalansını hesaplayıp mortalite açısından karşılaştırmışlardır (68,69). Buna göre koroner arter kalsifikasyonu %79,8, amfizem %62,7, bronşektazi %33,9, osteoporoz %25,7, hiatal herni %24,2, karaciğerde yağlanma %23,4, asendan aorta genişlemesi %16, psoas kas yoğunluğu azalması %15,8, pulmoner arter genişlemesi (≥ 30 mm) %15,6, interstisiyel akciğer hastalığı %9,2 olarak saptanmıştır; koroner arter kalsifikasyonu, bronşektazi, psoas kas yoğunluğu azalması genel mortalite ile ilişkili olarak belirlenmiştir (69).

Hackx ve arkadaşları ise 44 olgudan oluşan çalışmalarında ağır KOAH alevlenmedeki BT bulgularını değerlendirmiş, bronş duvar kalınlık artışı ve mediastinel/hiler lenfadenopatinin ağır KOAH alevlenmesi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (70). Küçük pulmoner damarlarının kesit alanının akciğerin total alanına oranı (%cross sectional area, CSA) ve pulmoner arterin kesitsel çapının aortun kesitsel çapına oranı (PA/A) pulmoner fonksiyonlarla ilgili ortaya atılan parametrelerdendir (71). Yang ve arkadaşları çalışmasında $CSA \leq 0.61$ ve $PA/A \geq 0.87$ ağır KOAH ile ilişkili bulunmuştur (71).

Toraks BT, sekizinci bronş dallanmasına kadar lümen çapı ve duvar kalınlığının rahatlıkla ölçülebildiği hava yolu ve akciğer parankim yapısal-anatomik değerlendirmesinde oldukça güçlü bir değerlendirme iken MRG fonksiyonel değerlendirmede üstün bir modalitedir (72). KOAH'ta MRG, perfüzyon değerlendirmesi sağlayan SPECT başta olmak üzere diğer nükleer tıp modalitelerinden üstünlükle iyonize radyasyon içermeden daha yüksek temporal ve spasyal çözünürlükle görüntü sağlayarak pulmoner perfüzyon, sağ ventrikül ve cor pulmonale

değerlendirmesinde sağladığı fonksiyonel bilgi ile beraber diyafram hareketlerini yansıtmakta ve solunumsal mekanik disfonksiyonların saptanmasında rol oynamaktadır (72). Perfüzyon MRG ile amfizem değerlendirmesi, kan hacminin azalmasının yanı sıra toraksın boyutu ve hiperinflasyonu ile ağır destrüksiyona gitmiş bölgelerde rahatlıkla yapılabilir, daha zor da olsa bu bölgelerde periferdeki sinyal kaybı ile değerlendirilebilir, bunlara ek olarak kontrast madde kullanımı ile toraks BT'nin gösteremediği duvar içindeki inflamasyonu müsküler hipertrofi, ödem ve mukus birikiminden ayırt edebilmektedir (72).

Son yıllarda, hiperpolarize ksenon-129 MRG (HXeMRG) alveolar doku yoğunluğu, ventilasyon/perfüzyon ve hava-kan bariyeri kalınlığının değerlendirilmeye açarak KOAH'taki karmaşık patofizyolojiyi ayırttırma olanağı sunar (73). Bir başka soy gazı olan helyumun (He) kullanıldığı 3-He MRG ise ventilasyon kusurlarının hacimsel dağılımını incelemek için kullanılır, bu modalitedeki dağılım konvansiyonel BT deki dağılımdan farklı gözlenir ve bu fark GOLD evre 1 ve 2 hastalıkta daha belirgindir (65). Bu grupta, 3-He MR ventilasyon defektleri baskın olarak bazal bölgelerde iken gösterirken, BT'de apikal amfizem baskındır; GOLD 3-4'te ise 3-He MRG ventilasyon defektleri, BT'de görülen amfizem dağılımına daha yakın olarak saptanmış artan defekt yüzdesinin KOAH'ta alevlenme konusunda öngördürücü olabileceği ortaya atılmıştır (65).

1.11. KOAH, Amfizem ve Toraks BT Histogram Analizi İlişkisi

Konvansiyonel BT ile KOAH'ın ana patofizyolojik komponentleri olan “kronik bronşit” ve “amfizem” kavramlarının detaylarına inilerek küçük hava yolu hastalığı, hava hapsi, bül varlığı, bronş duvar dilatasyonu ve kalınlaşmasına ek olarak amfizemin türü (paraseptal, panlobüler, sentrilobüler), yerleşimi (diffüz, üst lob, alt lob) kavramları KOAH pratiğine katılmıştır (64).

Amfizem dağılımı için hem radyoloji uzmanları tarafından oluşturulan skortlama sistemleri sayesinde kalitatif hem de BT analizleri ile kantitatif değerlendirmeler yapılabilir (74). Bir gram (gr) akciğer dokusuna karşılık gelen bir mililitre (ml) havayı hesaplayan ve beş ml/gr üstünü amfizematöz olarak kabul eden doku temelli kantitatif yöntemlerden biridir, solunum fonksiyon testi (SFT) değerleri ile korele olduğu görülmüştür (75). Hava yolu duvar boyutlarının ölçümü daha zorlayıcı bir yöntem olup bu zamana kadar birçok farklı yaklaşım kullanılmıştır (74).

Kantitatif analizde dansitometrik deęerlendirme kullanılabilir ki amfizem, bu şekilde deęerlendirilebilen ilk KOAH fenotipidir (74,76). Kantitatif amfizem deęerlendirmesinde akcięer dūřuk atenūasyon volumlerindeki voksellerin eřik deęerin altında kalan yūzdesi baz alınır, bilgisayarlı tomografi atenūasyon birimi Hounsfield Őnitesi (HU) olup dūřuk atenūasyon için eřik deęer -910 ya da -950 HU olarak kabul edilir, bu deęerler mikroskopik ve makroskopik amfizem ile en gūlő korelasyona sahiptir (74,76). Hava hapsi ise ekpiryum toraks BT'sinde -856 HU ve altındaki atenūasyon deęerleri olarak literatőrde tanımlanmaktadır (77).

Hava hapsi için kesim deęerleri ekspiryumda çekilen toraks BT'ler ile -856 HU olarak belirlenmiř olsa da, bu deęerin kesim deęeri olarak kabul edilmesi inspiryum BT'lerinde bu deęerde normal akcięer dokusu atenūasyonunun bařlamalıdır (77).

Akcięerde atenūasyonu -950 HU'nun altındaki voksellerin yūzdesi amfizem endeksi (EI) olarak ifade edilmektedir, EI'nın 9,9 ve ũzerinde olan KOAH olguları amfizem predominant grup olarak tanımlanmıştır (33,78). Dou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bronşektazi, amfizem predominant olgularda daha sıklıkla gőrőlmektedir (33,78). Kantitatif BT yaklaşımında amfizemin osteoporoz, egzersiz kapasitesi (6DYT), BODE endeksi ve solunumsal mortaliteyle; hava hapsinin ise 6DYT ile; hava yolu duvar kalınlığı ve amfizemin alevlenme sıklığı ve birbirinden bağımsız olarak solunumsal semptomlar ile ilişkili olduğunu gősteren yayınlar mevcuttur (75).

Teknik olarak, ũ boyutlu akciğer segmentasyonu akciğer dansitometrik parametrelerinin hesaplanmasından ũnce yapılması gereken prosedőrdőr (79). Genellikle tamamen otomatik olsa da artefakt tespiti amacıyla mutlaka kontrol edilmeli ve gereklilik halinde manuel olarak belirlenen alanda dőzeltme yapılmalıdır (79). Akcięer atenūasyon űlőmő voksel temelli yapıldığında, otomatik olarak belirlenmiş HU aralıklarının voksel frekansı histogram ũzerinde gősterilebilir (80).

Akcięer atenūasyon değişiklikleri tedavi planı ve tedaviye yanıtta da kullanılabilir; alfa-1-antitripsin enzim replasman tedavi yanıt değerlendirmesinde veya Ulusal Amfizem Tedavi alışması (NETT) gibi ũst lob amfizemi olan olgularda volőm kőőltőcő cerrahiden gelecek faydaları belirlemede dansitometrik analizler kullanılmıştır (74,81).

2. AMAÇ

Günümüzde KOAH için altın standart tanı spirometre olsa da cihaza ulaşım, kalibrasyon farklılıkları ve doğru uygulama zorluğu gibi teknik güçlükler bulunmaktadır. Hipotezimiz, kantitatif BT histogram analizinin KOAH'ta henüz spirometrik bozukluk gelişmemiş olguların tanısında kullanılacak objektif bir yöntem olarak kullanılabileceği ve BT bulguları ile klinik semptomlar arasında KOAH'ın tanı-takibinde kullanılan SFT'ye göre daha yüksek korelasyon olabileceğidir.

Hipotezimiz doğrultusunda çalışmamızın amacı, hava yolu hastalığı açısından risk faktörleri olan KOAH gelişmiş ve henüz KOAH tanısı almamış olgularda dansitometrik BT histogram analizi verileri ile klinik, fonksiyonel özellikler ve radyolojik bulguları arasındaki ilişkiyi araştırarak güncel literatürde popüler bir tartışma konusu olan pre-KOAH kavramı ile görüntüleme bulgularını yorumlamak, BT bulguları ile KOAH tanı algoritmasına yeni bir bakış açısı kazandırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Kesitsel tanımlayıcı olarak planlanan çalışma için, 01.01.2016-01.01.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne ve aynı poliklinik bünyesinde hizmet veren Sigara Bırakma Polikliniği'ne başvuran ve ön tanı olarak KOAH Hastalıkların uluslararası sınıflaması (ICD): J44 ve alt kırımları kodlanmış 40-80 yaş arası olgular taranmıştır. Bu olgular içinde toraks BT'si ve sistemde kayıtlı SFT si olanlar çalışmaya dahil edilmiş olup toraks BT'de pnömonik infiltrasyonu, bronşektazi veya hava kisti olanlar, interstisyel akciğer hastalığı, pnömokonyoz gibi kronik parankimal akciğer hastalığı olanlar, segmenter veya daha geniş alanda atelektazisi olanlar, spesifik enfeksiyon sekeli olanlar, 6 mm'den büyük pulmoner nodülü veya akciğer metastazı olanlar, akciğer parankiminde kardiyak yüklenme bulguları olanlar, bilinen akciğer kanseri olanlar, plevral efüzyonu veya kalsifikasyonu, akciğer rezeksiyon cerrahisi öyküsü olanlar ve hematolojik malignitesi olanlar çalışmadan dışlanmışlardır.

Dahil edilen olgular spirometrede FEV₁/FVC %70'in altında olanlar KOAH, risk faktörü ve/veya semptomları olduğu halde spirometrede FEV₁/FVC değeri %70'in üzerinde olanlar pre-KOAH olarak iki gruba ayrılmışlardır.

3.2. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Çalışmanın onamı DEÜ (Dokuz Eylül Üniversitesi) Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 5746-GOA dosya, 2020/30-51 karar numarası ile 21.12.2020 tarihinde alınmıştır. Hastanemiz PROBEL® v1 işletim sisteminden göğüs hastalıkları anabilim dalı bünyesindeki rutin poliklinik ve sigara bırakma polikliniğinden 2016-2021 yılları içinde ön tanı olarak J44 ve alt kırımları kodlanmış olan hasta listesi alındı. Tekrarlı girişler çıkarıldığında 3130 hastanın dosyası tarandı. Yüz on iki hastanın toraks BT'sinin olmaması, 127 olgu SFT bilgisinin sistemde bulunmaması, 141 olgunun anamnez bilgisinin eksik olması, 2516 hasta ise dışlama kriterlerinden en az birine sahip olması ile dışlandı. Yüz yetmiş iki KOAH, 62 pre-KOAH olmak üzere toplam 234 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgular radyoloji hekimleri ile birlikte yeniden değerlendirildikten sonra 106 KOAH, 57 pre-KOAH toplam 163 olgu istatistiksel analize alındı. Hastaların demografik bilgileri, sigara-mesleki

maruziyet bilgileri, komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar kriterleri karşılayan son toraks BT'nin tarihi, bu BT tarihine en yakın bulguları, son bir yılda hastane yatışı, GOLD sınıflaması, SFT değerleri kaydedildi.

Solunum fonksiyon testleri:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Laboratuvarında test günündeki güncel ATS/ERS teknik standartlarına (82) uygun şekilde Jaeger MasterScreen PFT cihazı ile yapılan spirometre sonuçları değerlendirildi. FEV₁, %FEV₁, FVC, %FVC, FEV₁/FVC kaydedildi.

Toraks BT:

Toraks BT'ler için de Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde olan Philips Brilliance 64 Circular Edition, Philips CT 5000 Ingenuity, Toshiba Aquilion Prime 160 modellerindeki BT cihazlarında çekilmiş görüntüler kullanıldı.

Radyoloji uzmanı tarafından Sectra yazılımı (Sectra AB©2021 Sürüm 23.2.2.5087 Teknikringen 20 SE-583 30, Linköping, İsveç) ile mevcut olguların toraks BT'leri dışlama kriterlerine göre son kez elemekten geçirildi, kalan 193 (136 KOAH, 57 pre-KOAH) olgunun Myrian® Expert yazılımı (Intrasense SA-1231, Montpellier, Fransa) ile önce üç boyutlu akciğer segmentasyonu yapıldı, akciğer hacimleri elde edildi, sonrasında voksel temelli atenüasyon ölçümü ve frekans dağılımlarına göre -1050 HU ile +150 HU skalasında 50 HU aralıklarla histogram analizleri yapıldı (Resim 1). Yazılımda sağ ve sol akciğerlerin atenüasyon ve atenüasyon aralık yüzdeleri ayrı ayrı verildi. Bu sonuçlardan yola çıkarak;

Total akciğer hacmi; sağ akciğer hacmi ve sol akciğer hacmi toplanarak,

Akciğer atenüasyon aralıkların yüzdelik dağılımları (%AA) için;

$$Total\ akciğer\ \%AA = \frac{(Sağ\ \%AA * Sağ\ hacim + Sol\ \%AA * Sol\ hacim)}{Total\ hacim}$$

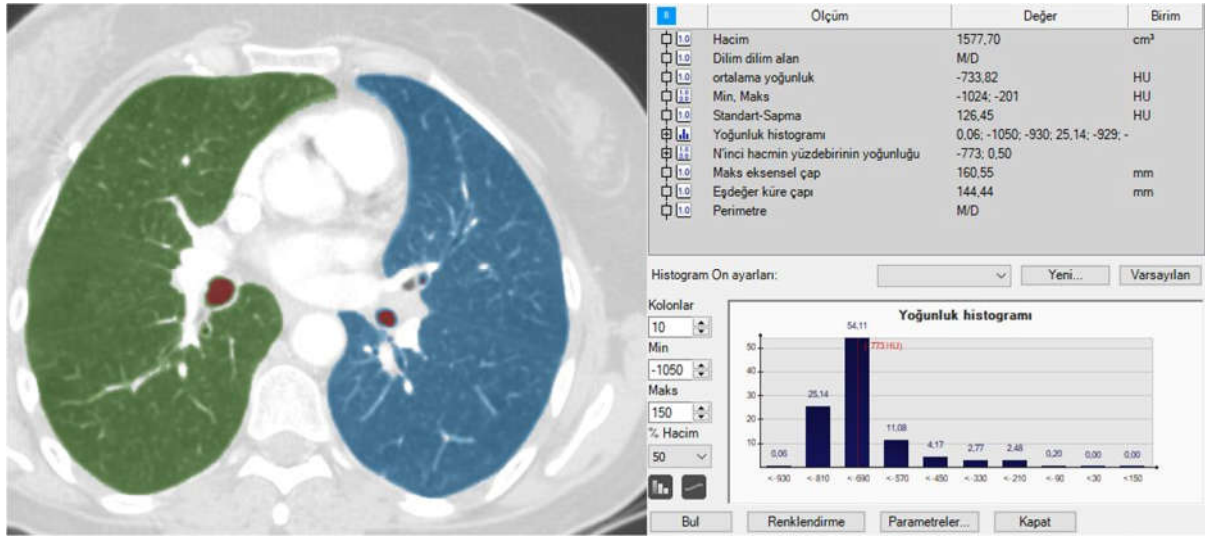
Total akciğer ortalama atenüasyonu ise;

$$Total\ akciğer\ ortalama\ atenüasyon\ (OA) = \frac{(Sağ\ OA * Sağ\ hacim + Sol\ OA * Sol\ hacim)}{Total\ hacim}$$

formülleri ile hesaplandı.

Literatür ile uyumlu şekilde amfizem için -950 HU sınır değeri olarak kabul edilecek bu değerin altı amfizematöz olarak değerlendirildi. Merkezimizde rutin olarak inspiryum sırasında toraks BT çekilmesi ve çalışmanın retrospektif özelliğinden dolayı literatürde hava hapsinin ekspiryum fazında çekilmiş toraks BT’de tanımlanması nedeniyle değerlendirilemeyeceği için, inspiryum BT’de -850 ile -950 HU aralığı geçiş “transizyonel hava zonu” olarak tanımlandı.

Resim 1: Akciğer segmentasyonu ve atenuasyon histogramı örneği



50 HU’luk atenuasyon aralıklarının olgu başı dağılım yüzdesinin aritmatik ortalaması Microsoft® Excel® (Microsoft®, Redmond, Washington, ABD) programında hesaplanarak KOAH ve pre-KOAH gruplarının sağ, sol ve total akciğer için histogram analiz grafikleri elde edilmiştir.

3.3. İstatiksel Analiz

Veri kayıt ve istatistik değerlendirmesi için “Statistical Package for Social Science 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD)” paket programı kullanılmış, tüm karşılaştırmalarda iki uçlu p değeri $<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Çalışmadaki kategorik veriler olgu sayıları ve yüzdelere olarak ifade edilmiş, istatistiksel karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlerin ise öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılımlarının normal olup olmadığı değerlendirilmiş, normal dağılan değişkenler ortalama ve standart sapma (SS)

ile ifade edilip iki grup arasında t-testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılmayan değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) ile ifade edilip Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Histogram analizi, SFT ve klinik sonuçlar arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi ise Spearman Korelasyon analizi ile yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonunun Sosyodemografik Özellikleri ve Klinik Bulguları

Çalışmaya 106 KOAH tanısı alan, 57 pre-KOAH olarak değerlendirilen toplam 163 olgu dahil edildi. Yüz altmış üç olgunun 44'ü (%27,0) kadın, 119'u (%73,0) erkekti. Olguların analize dahil edilen BT'leri çekildiğindeki yaşları ortalaması $62,6 \pm 10,1$, pre-KOAH grupta ortalama yaş $57,2 \pm 9,5$, KOAH grubunda ise $65,6 \pm 9,3$ idi. 97 olgu (% 59,5) aktif sigara içici, 62'sinin (%38,0) ise sigarayı bırakmış, üçünün (%1,8) pasif maruziyeti olduğu olduğu, yalnızca bir olgunun (%0,6) hiç sigara içmemiş olduğu görüldü. KOAH grubunda 38 olgudan meslek anamnezi alındığı ve 22'sinde (KOAH grubunun %20,8'i), meslek anamnezi alınmış 24 olgunun olduğu pre-KOAH grubunda ise sekizinde (pre-KOAH'ın %14'ü) mesleki toz maruziyeti bulunmakta idi. Biomass maruziyeti ise pre-KOAH grubunda üç hastada sorulmuş olduğu görüldü, bu hastaların ikisinde maruziyet var iken, KOAH grubunda 13 olguda biomass maruziyeti sorulduğu ve sekizinde maruziyet bildirildiği görüldü. KOAH grubunda en sık yakınma dispne iken (%75,5), pre-KOAHlarda öksürük (%50,9) olarak görüldü (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma gruplarının sosyodemografik ve klinik bilgilerinin karşılaştırılması

	KOAH Grubu (n=106,%)	n	Pre-KOAH Grubu (n=57,%)	n	p
Yaş	65,6 ± 9,3	106	57,2 ± 9,5	57	<0,001
Cinsiyet		106		57	0,038
Kadın Erkek	23 (21,7), 83 (78,3)		21 (36,8), 36 (63,2)		
Sigara öyküsü		106		57	
Aktif sigara içici	53 (50)		44 (77,2)		0,001
Sigarayı bırakmış	50 (47,2)		12 (21,1)		0,001
Pasif Maruziyet	3 (2,8)		0 (0,0)		
Hiç sigara içmemiş	0 (0)		1 (1,8)		
Sigara (Paket*yıl, ortanca±IQR)	40 (30-60)	103	35 (25-50,5)	54	0,120
Dispne	80 (75,5)	106	25 (43,9)	57	<0,001
mMRC1	35 (33)		18 (31,6)		
mMRC2	29 (27,4)		4 (7,0)		
mMRC3	7 (6,6)		3 (5,3)		
mMRC4	9 (8,5)		0 (0,0)		
mMRC≥2	35 (42,5)	106	7 (12,3)	57	<0,001
Öksürük	70 (66,0)	106	29 (50,9)	57	0,059
Balgam	56 (52,8)	106	24 (42,1)	57	0,192
Hemoptizi	0 (0)	106	2 (3,5)	57	0,121
Göğüs Ağrısı	4 (3,8)	106	2 (3,5)	57	1,000
Oskültasyon bulguları		105		57	
Olağan	27 (25,5)		37 (64,9)		<0,001
Ral	5 (4,7)		3 (5,3)		
Ronküs	42 (39,7)		8(14,0)		
Ral+ronküs	1 (0,9)		2 (3,5)		
Solunum seslerinin azalması/Ekspiryumun uzaması	30 (28,4)		7 (12,3)		

IQR:Çeyrekler arası aralık, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, mMRC: Modified Medical Research Council

Her iki olgu grubunda da dökümente edilmiş en sık komorbidite hipertansiyon olarak saptandı (KOAİ grubunda %42,5, pre-KOAİ %45,6). Karşılaştırılan komorbidler içinde pre-KOAİ grubunda tiroid hastalıkları ($p<0,001$) anlamlı olarak sık saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma popülasyonundaki komorbiditelerin karşılaştırılması

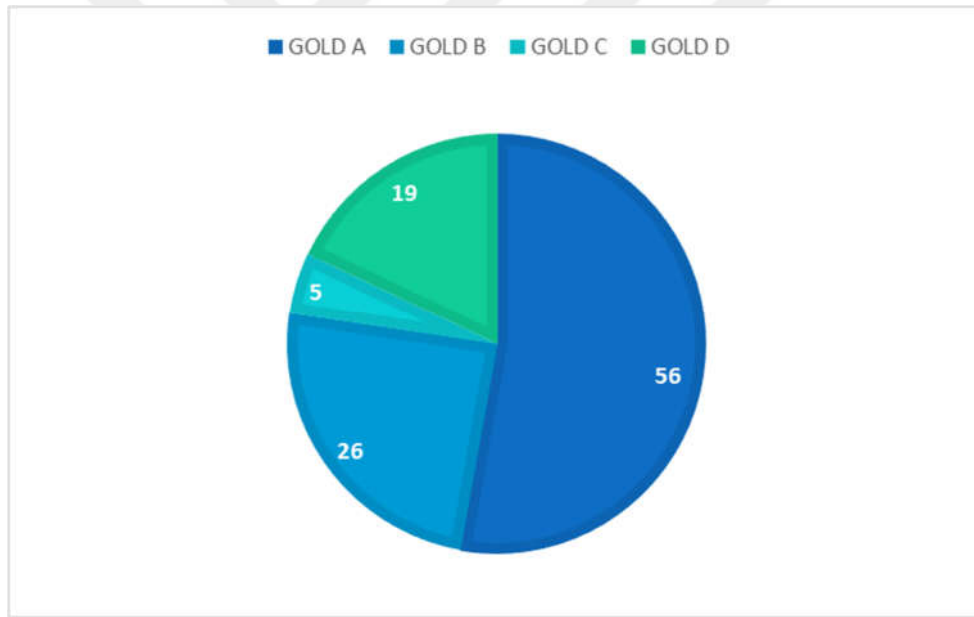
	KOAİ Grubu (n=106,%)	Pre-KOAİ Grubu (n=57,%)	<i>p</i>
Diabetes Mellitus	27 (25,5)	13 (22,8)	0,706
Hipertansiyon	45 (42,5)	26 (45,6)	0,698
Kardiyovasküler hastalıklar	39 (36,8)	15 (26,3)	0,175
Kalp yetmezliği	13 (12,3)	2 (3,5)	0,065
Kalp kapak hastalıkları ve kardiyomyopatiler	3 (2,8)	1 (1,8)	1,000
Koroner arter hastalığı	31 (29,2)	12 (21,1)	0,258
Kardiyak aritmi	10 (9,4)	4 (7,0)	0,772
Kronik böbrek yetmezliği	10 (9,4)	3 (5,3)	0,546
OSA	5 (4,7)	5 (8,8)	0,321
Nörolojik ve serebrovasküler hastalıklar	6 (5,7)	1 (1,8)	0,423
Ekstrapulmoner maligniteler	13 (12,3)	7 (12,3)	0,998
Mesane	4 (3,8)	0 (0,0)	
Kolon	3 (2,8)	1 (1,8)	
Meme	1 (0,9)	0 (0,0)	
Prostat	2 (1,9)	0 (0,0)	
Diğer	3 (2,8)	6 (10,5)	
Tiroid hastalıkları	4 (3,8)	12 (21,1)	<0,001
Karaciğer	6 (5,7)	4 (7,0)	0,741

hastalıkları			
Romatizmal hastalıklar	7 (6,6)	6 (10,5)	0,380

KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, OSA: Obstrüktif Uyku Apnesi

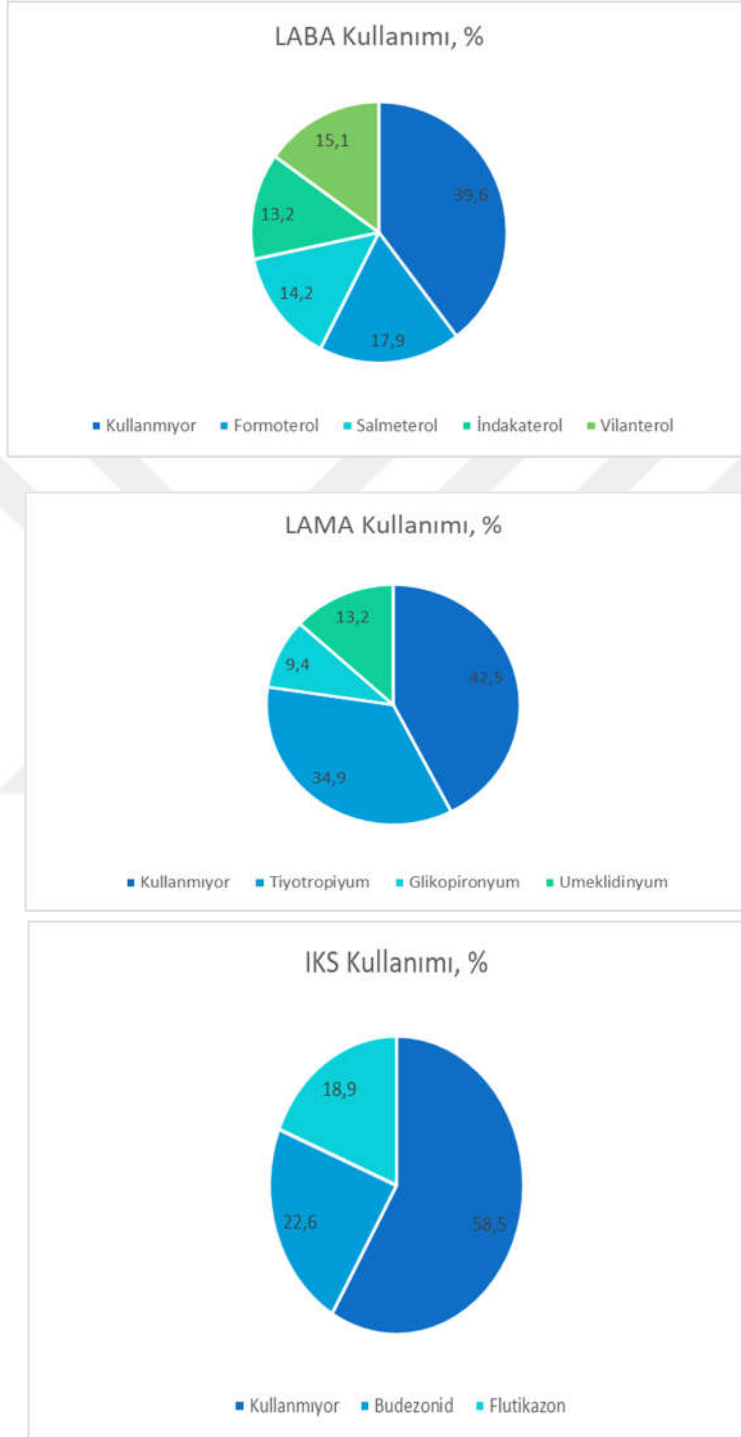
KOAH grubundaki olguların 24'ünün (%22,6) son bir yıl içinde en az bir kez orta-ağır alevlenme geçirdiği saptandı. mMRC sınıflaması ile dispne yakınması ve son bir yıldaki alevlenmelerine göre olguların GOLD sınıflaması yapıldı. Elli altı olgu (%52,8) GOLD A, 26 olgu (%24,5) GOLD B, beş olgu (%4,7) GOLD C, 19 olgunun (%17,9) ise GOLD D olduğu saptandı (Şekil 1).

Şekil 1: KOAH grubunun GOLD sınıflamasına göre dağılımı



Olguların BT değerlendirmesinin olduğu sırada kullandığı inhaler tedaviler incelendi, pre-KOAH grubundaki olguların üçü semptomatik durumda kısa etkili bronkodilatör (SABA)(salbutamol) inhaler kullananlar olmak üzere on üçünün en az bir adet bronkodilatör tedavi aldığı görüldü. KOAH hastalarının kullandıkları inhalerlerin dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir. KOAH grubunun 64'ü (%60,4) LABA, 61'inin (%57,5) LAMA, 44'ünün (%41,5) ise İKS kullandığı görüldü. Altı (%5,7) KOAH hastasında inhaler tedaviye teofilinin eklendiği saptandı.

Şekil 2: KOAH grubunun kullandığı inhalerlerin dağılımı



4.2. Çalışma Popülasyonunun SFT Bulguları

KOAH'ın tanı kriteri gereği anlamlı olarak düşük olması beklenen FEV₁, %FEV₁, FEV₁/FVC'ye ek olarak zorlu vital kapasite (FVC) ve %FVC değerleri de KOAH grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma gruplarının solunum fonksiyon test sonuçlarının karşılaştırılması

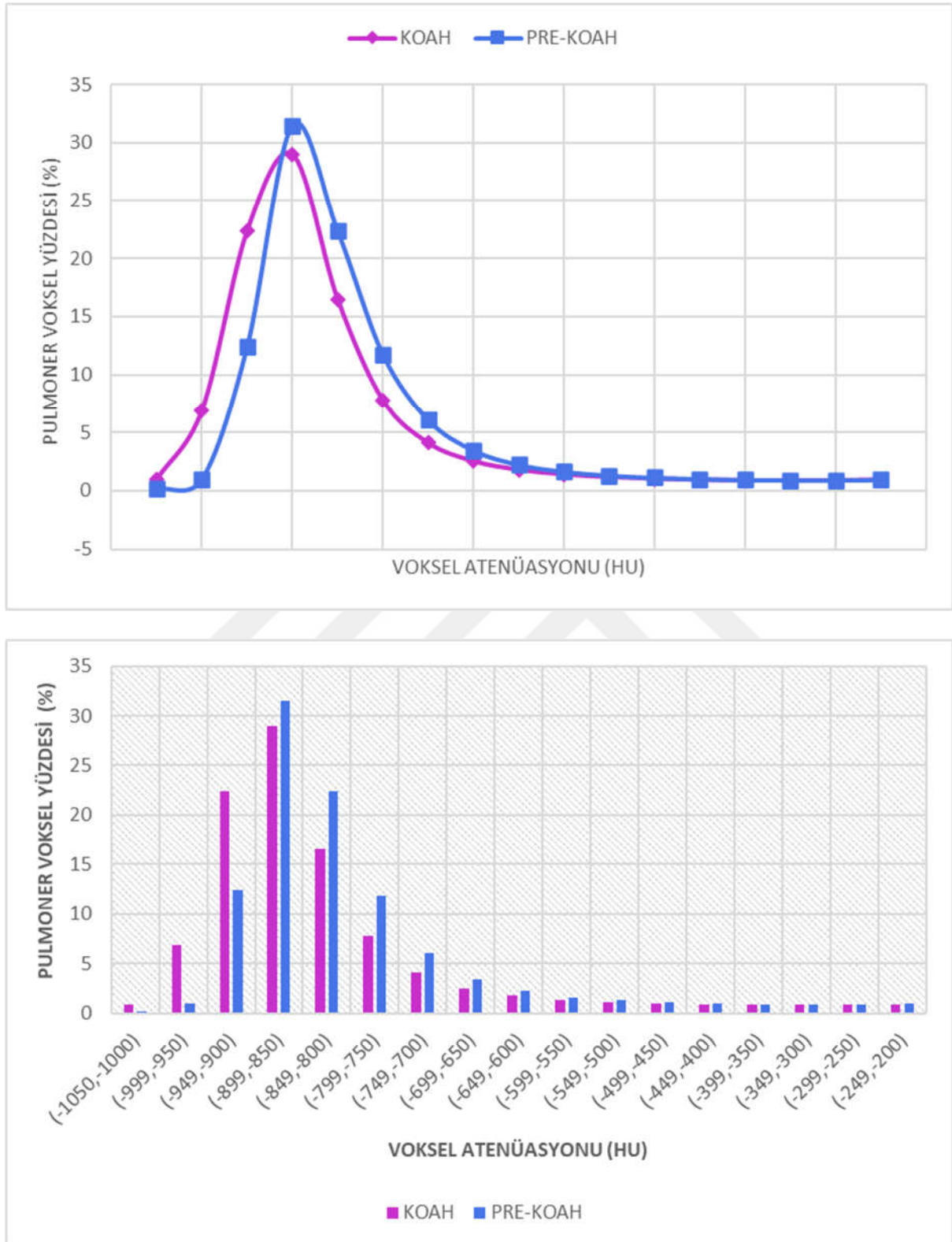
	Pre-KOAH	n	KOAH	n	p değeri
FEV ₁ (ml)	2612,7 ± 730,1	56	1559,0 ± 633,5	106	<0,001
FEV ₁ , %	90,2 ± 12,8	55	56,1 ± 18,7	105	<0,001
FVC(ml)	3256,1 ± 809,7	56	2554,7 ± 847,7	105	<0,001
FVC,%	92,8 ± 12,1	53	72,5 ± 18,4	102	<0,001
FEV ₁ /FVC(%)	78,7 ± 4,9	57	58,9 ± 8,9	106	<0,001

FEV₁: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ml:mililitre

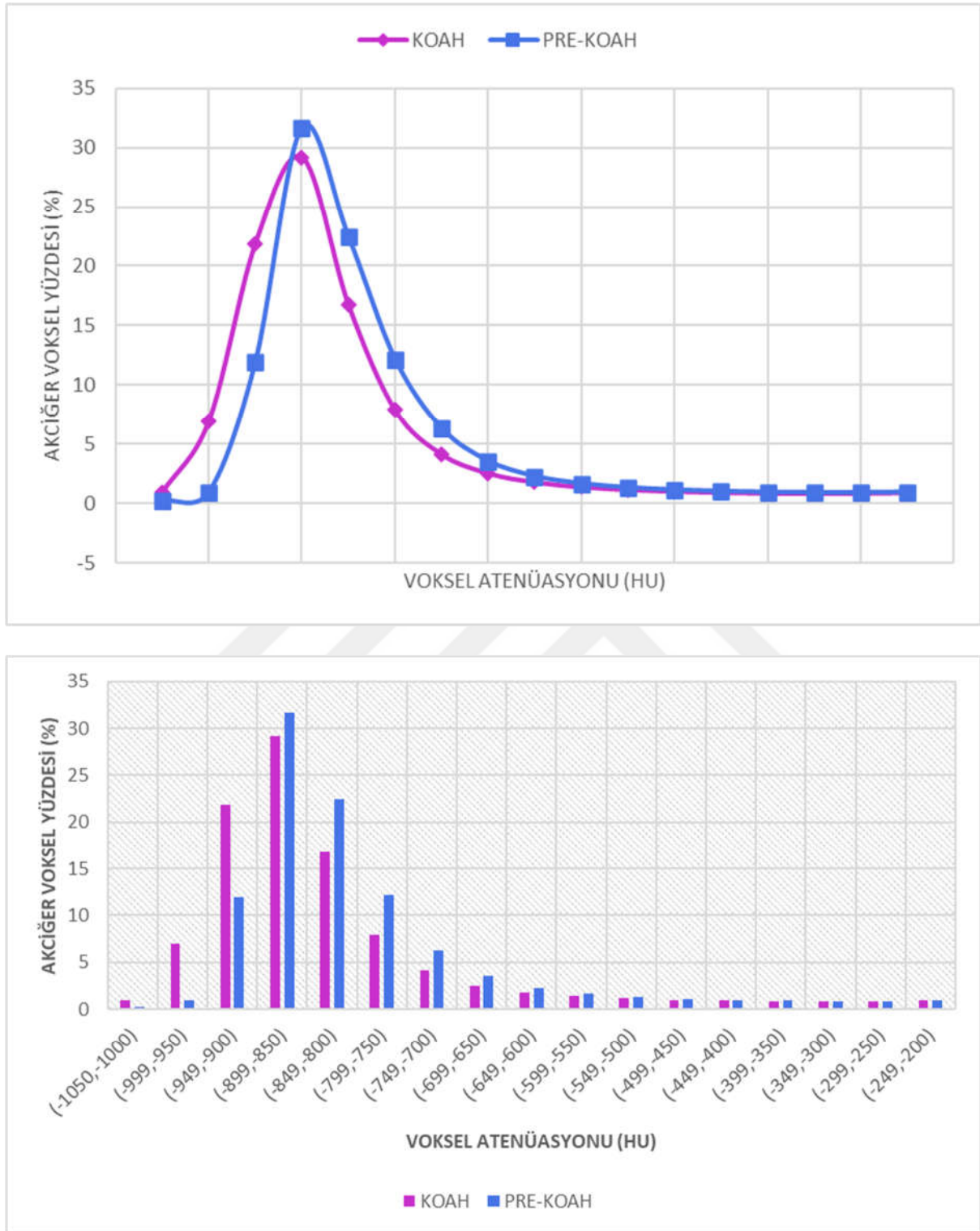
4.3. Çalışma Popülasyonunun Toraks BT Histogram Analizi

Çalışma popülasyonundaki olgularının histogram analizi ile akciğer hacimleri ve sağ akciğer ve sol akciğer ayrı ayrı ve total akciğer atenüasyonu ölçülmüş ve 50 HU'luk aralıklar ile voksel yüzdeleri belirlenmiştir. Her iki çalışma grubunun voksellerin atenüasyon dağılımı ile sağ akciğer, sol akciğer ve total akciğer atenüasyon histogramları çizilmiştir (Şekil 3-5).

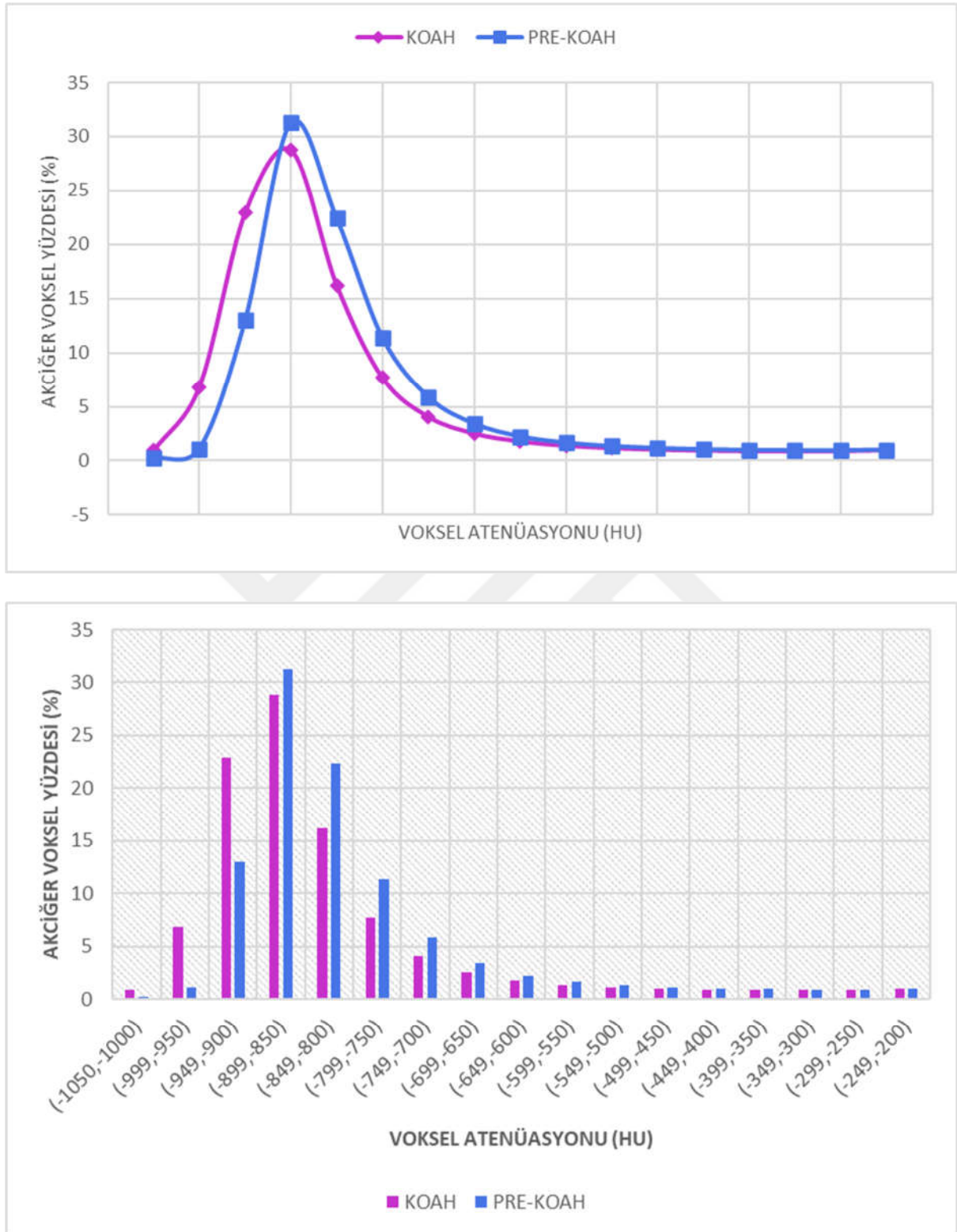
Şekil 3: Çalışma popülasyonunun total akciğer histogram analizi



Şekil 4: Çalışma popülasyonunun sağ akciğer histogram analizi



Şekil 5: Çalışma popülasyonunun sol akciğer histogram analizi



Akciğer hacimleri karşılaştırıldığında sağ, sol ve total akciğer hacimleri KOAH grubunda anlamlı olarak büyük olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Sağ, sol ve total akciğer ortalama vokselleme yoğunlukları karşılaştırıldığında ise KOAH grubunun anlamlı olarak daha düşük vokselleme yoğunluğuna sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4). Minimum vokselleme yoğunlukları karşılaştırıldığında ise KOAH ve pre-KOAH grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışma gruplarında akciğer hacimleri ve vokselleme yoğunluklarının karşılaştırılması

	Pre-KOAH (n=57)	KOAH (n=106)	<i>p</i> değeri
Sağ Akciğer Hacmi (mm ³)	2607,4 ± 697,5	3012,8 ± 744,6	0,001
Sol Akciğer Hacmi (mm ³)	2313,7 ± 619,9	2669,8 ± 759,8	0,003
Total Akciğer Hacmi (mm ³)	4921,1 ± 1299,0	5682,6 ± 1470,3	0,001
Sağ Akciğer Ortalama Vokselleme Yoğunluğu (HU, ortanca±IQR)	-810,6 [(-831,9) - (-768,1)]	-831,6 [(-854,4) - (-803,5)]	<0,001
Sol Akciğer Ortalama Vokselleme Yoğunluğu (HU, ortanca±IQR)	-805,8 [(-829,8) - (-773,9)]	-831,0 [(-855,1) - (-801,2)]	<0,001
Total Akciğer Ortalama Vokselleme Yoğunluğu (HU, ortanca±IQR)	-808,2 [(-830,0) - (-768,5)]	-830,0 [(-855,6) - (-803,3)]	<0,001
Sağ Akciğer Minimum Vokselleme Yoğunluğu (HU, ortanca±IQR)	-1024,0 [(-1103,5) - (-1024,0)]	-1024,0 [(-1110,3) - (-1024,0)]	0,904
Sol Akciğer Minimum Vokselleme Yoğunluğu (HU, ortanca±IQR)	-1024,0 [(-1129,5) - (-1024,0)]	-1024,0 [(-1134,3) - (-1024,0)]	0,751

HU:Hounsfield Unit, IQR:Çeyrekler arası aralık, mm³: milimetre küp

Literatürün ışığında (77) vokselleme yoğunluğunun -950 HU'nun altında olan vokselleme yoğunlukları amfizem olarak belirlenmiş, -856 HU ve altı değerlerin ekspiryum görüntülerde saptanması hava hapsi olarak kabul edilirken bu çalışmada retrospektif olarak inspiryum görüntüleri değerlendirilmiştir. Bu şekilde ekspiryum görüntülemelerindeki “hava hapsi” kavramına karşılık bu çalışmada inspiryum görüntülerdeki -850 ile -950 HU vokselleme yoğunluğu aralığı “transizyonel hava zonu” olarak tanımlanmıştır. Amfizematöz akciğer hacmi ve transizyonel

hava zonu her iki çalışma grubunda karşılaştırılmıştır. Hem transizyonel hava zonu yüzdesi hem de amfizem yüzdesi KOAH grubunda anlamlı derecede belirgin olarak yüksek saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma gruplarının transizyonel hava zonu ve amfizem dağılımlarının karşılaştırılması

	Pre-KOAH (n=57)	KOAH (n=106)	<i>p</i> değeri
Sağ Akciğer Transizyonel Hava Zonu Yüzdesi (%)	43,6 ± 23,5	51,1 ± 15,8	0,034
Sol Akciğer Transizyonel Hava Zonu Yüzdesi (%)	44,3 ± 23,1	51,7 ± 15,7	0,033
Total Akciğer Transizyonel Hava Zonu Yüzdesi (%)	43,9 ± 23,3	51,4 ± 15,6	0,032
Sağ Akciğer Amfizem Yüzdesi (% ,ortanca±IQR)	0,18 (0,11-0,60)	3,26 (0,82-11,39)	<0,001
Sol Akciğer Amfizem Yüzdesi (% ,ortanca±IQR)	0,40 (0,13-1,18)	4,41 (0,87- 10,65)	<0,001
Total Akciğer Amfizem Yüzdesi (% ,ortanca±IQR)	0,28 (0,11-1,11)	3,87 (0,94-11,48)	<0,001

IQR:Çeyrekler arası aralık

4.4. Çalışma Gruplarının Klinik Bulgularının Spirometrik ve Radyolojik Korelasyonu

Hastaların dispne şiddeti mMRC ile derecelendirilip sigara öyküsü, spirometrik verileri ve toraks BT histogram analizi verilerini Spearman testi ile korelasyonu değerlendirildi. mMRC değerlerinde kaydedilen tüm spirometri değerleri anlamlı olarak korele bulundu ($p<0,001$); mMRC derecesi arttığında spirometrik değerlerin azaldığı görüldü (Tablo 6). Akciğer hacmi ve atenuasyon değerlerinde ise dispne şiddeti ile istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmedi. Transizyonel hava zonu oranı ile dispne şiddeti arasında anlamlı korelasyon saptanmasa da *p*-değerleri istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı. Amfizem oranı ise dispne şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı derecede korele bulundu. Ancak amfizem yüzdelerinin korelasyon katsayıları spirometre değerlerinin dispne şiddeti ile korelasyonunun katsayılarına göre mutlak değer olarak daha düşüktü (Tablo 6).

Tablo 6: Tüm çalışma popülasyonunda dispne şiddetinin (mMRC) ile klinik, spirometrik bulgular ve toraks BT histogram verilerinin korelasyonun karşılaştırılması

	Korelasyon katsayısı	<i>p</i> -değeri
Sigara paket-yıl	0,176	0,027
FEV ₁ (ml)	-0,447	<0,001
FEV ₁ , % (%)	-0,454	<0,001
FVC (ml)	-0,390	<0,001
FVC (%)	-0,454	<0,001
FEV ₁ /FVC (%)	-0,411	<0,001
Sağ akciğer hacmi (mm ³)	0,047	0,550
Sağ akciğer ortalama atenüasyonu (HU)	-0,052	0,510
Sağ akciğer minimum atenüasyonu (HU)	-0,089	0,259
Sol akciğer hacmi (mm ³)	-0,027	0,735
Sol akciğer ortalama atenüasyonu (HU)	-0,073	0,357
Sol akciğer minimum atenüasyonu (HU)	-0,086	0,276
Total akciğer ortalama atenüasyonu (HU)	-0,070	0,375
Total akciğer hacmi (mm ³)	0,036	0,653
Sağ akciğer amfizem yüzdesi (%)	0,299	<0,001
Sol akciğer amfizem yüzdesi (%)	0,289	<0,001
Total akciğer amfizem yüzdesi (%)	0,296	<0,001
Total akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	-0,149	0,058
Sol akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	-0,154	0,050
Sağ akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	-0,138	0,079

FEV₁: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, HU: Hounsfield Unit, ml: mililitre, mm³: milimetre küp

Korelasyon analizleri pre-KOAH ve KOAH gruplarında ayrı ayrı olarak yapıldı. KOAH grubunda sigara ile KOAH tanısı üzerinden geçen süre ile dispne şiddeti arasında anlamlı korelasyon izlendi. Tüm çalışma popülasyonu ile benzer şekilde spirometre değişkenleri ve amfizem yüzdesi ile anlamlı korelasyon mevcut olup yine genel çalışma popülasyonu ile benzer şekilde spirometrik değerlerin korelasyon katsayıları amfizem yüzdeslerinin katsayılarından mutlak değerce daha büyük saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: KOAH grubunda dispne şiddetinin (mMRC) ile klinik, spirometrik bulgular ve toraks BT histogram verilerinin korelasyonun karşılaştırılması

	Korelasyon katsayısı	<i>p</i> -değeri
KOAH Tanısı Süresi (yıl)	0,366	<0,001
Sigara paket-yıl	0,215	0,029
FEV ₁ (ml)	-0,377	<0,001
FEV ₁ (%)	-0,435	<0,001
FVC (ml)	-0,358	<0,001
FVC (%)	-0,485	<0,001
FEV ₁ /FVC (%)	-0,264	0,006
Sağ akciğer hacmi (ml)	0,048	0,622
Sağ akciğer ortalama atenüasyon (HU)	-0,037	0,710
Sağ akciğer minimum atenüasyonu (HU)	-0,070	0,473
Sol akciğer hacmi (mm ³)	0,052	0,598
Sol akciğer ortalama atenüasyonu (HU)	-0,077	0,430
Sol akciğer minimum atenüasyonu (HU)	-0,073	0,457
Total akciğer ortalama atenüasyonu (HU)	-0,066	0,500
Total akciğer hacmi (mm ³)	0,043	0,662
Sağ akciğer amfizem yüzdesi (%)	0,193	0,047
Sol akciğer amfizem yüzdesi (%)	0,198	0,042
Total akciğer amfizem yüzdesi (%)	0,194	0,046
Total akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	-0,142	0,147
Sol akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	-0,149	0,128
Sağ akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	-0,130	0,186

FEV₁: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, HU: Hounsfield Unit, ml: mililitre, mm³: milimetreküp

Pre-KOAH grubunda dispne şiddetinin ise tüm çalışma ve KOAH grubundan farklı olarak spirometre değerleri ve amfizem yüzdeleri ile istatistiksel olarak korelasyonun olmadığı saptandı (Tablo 8). Tersine, bu grupta transizyonel hava zonunun yüzdelik değerleri ile dispne şiddeti arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bunlara ek olarak akciğer hacimleri ve ortalama

atenüasyon değerleriyle de pre-KOAH grubunda semptom şiddetinde korelasyon izlendi (Tablo 8).

Tablo 8: Pre-KOAH grubunda dispne şiddetinin (mMRC) ile klinik, spirometrik bulguları ve toraks BT histogram verilerinin korelasyonunun karşılaştırılması

	Korelasyon katsayısı	<i>p</i> -değeri
Sigara paket-yıl	-0,041	0,767
FEV ₁ , ml	-0,236	0,080
FEV ₁ , %	-0,032	0,815
FVC, ml	-0,249	0,064
FVC, %	-0,062	0,659
FEV ₁ /FVC, %	-0,093	0,493
Sağ akciğer hacmi, mm ³	-0,286	0,031
Sağ akciğer ortalama atenüasyonu, HU	0,280	0,035
Sağ akciğer minimum atenüasyonu, HU	-0,189	0,159
Sol akciğer hacmi, mm ³	-0,381	0,003
Sol akciğer ortalama atenüasyonu, HU	0,288	0,030
Sol akciğer minimum atenüasyonu, HU	-0,134	0,319
Total akciğer ortalama atenüasyonu, HU	0,280	0,035
Total akciğer hacmi, mm ³	-0,330	0,012
Sağ akciğer amfizem yüzdesi, %	-0,177	0,187
Sol akciğer amfizem yüzdesi, %	-0,137	0,311
Total akciğer amfizem yüzdesi, %	-0,153	0,255
Total akciğer transizyonel hava zonü yüzdesi, %	-0,366	0,005
Sol akciğer transizyonel hava zonü yüzdesi, %	-0,365	0,005
Sağ akciğer transizyonel hava zonü yüzdesi, %	-0,340	0,010

FEV₁: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, HU: Hounsfield Unit, ml: mililitre, mm³: milimetreküp

Ek olarak tüm çalışma popülasyonu dispne şiddetlerine göre ikiye ayrılmıştır. mMRC 0 ve 1 olanlar ile mMRC $\geq$ 2 olan olgular karşılaştırılmıştır (Tablo 9). Spirometrik parametreler belirgin dispnesi olan olgularda istatistiksel anlamlı derecede düşük, amfizem yüzdeleri ise anlamlı derecede yüksek bulundu. Transizyonel hava zonu yüzdesi veya atenüasyon değerlerinde ise istatistiksel anlamlılık izlenmedi. Sigara paket-yıl ise mMRC 2 ve daha fazla olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,016$, Tablo 9)

Tablo 9: Dispne şiddetine göre sigara öyküsü, spirometre ve histogram parametrelerinin karşılaştırılması

	mMRC<2	n	mMRC $\geq$ 2	n	<i>p</i>
Sigara Paket-yıl (%ortanca$\pm$IQR)	40,0 (25,0-50,0)	105	45,0 (30,0-73,8)	52	0,016
FEV₁ (ml)	2119,5 $\pm$ 748,8	110	1507,9 $\pm$ 861,2	52	<0,001
FEV₁%	74,7 $\pm$ 19,9	109	52,9 $\pm$ 23,7	51	<0,001
FVC (ml)	2999,2 $\pm$ 845,2	109	2378,3 $\pm$ 863,7	52	<0,001
FVC%	85,8 $\pm$ 15,1	105	66,1 $\pm$ 19,7	50	<0,001
FEV₁/FVC %	69,1 $\pm$ 10,7	111	58,8 $\pm$ 12,4	52	<0,001
Sağ akciğer hacmi(mm³)	2809,1 $\pm$ 736,4	111	3003,3 $\pm$ 774,2	52	0,125
Sol akciğer hacmi (mm³)	2481,4 $\pm$ 671,0	111	2681,5 $\pm$ 838,9	52	0,104
Total akciğer hacmi (mm³)	5290,5 $\pm$ 1384,5	111	5684,8 $\pm$ 1575,7	52	0,107
Sağ akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	49,6 $\pm$ 19,4	111	46,0 $\pm$ 18,4	52	0,275
Sol akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	50,2 $\pm$ 19,2	111	46,8 $\pm$ 18,3	52	0,287
Total akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	49,9 $\pm$ 19,2	111	46,4 $\pm$ 18,2	52	0,278
Sağ akciğer amfizem yüzdesi (% ,ortanca$\pm$IQR)	0,8 (0,2-3,2)	111	4,3 (0,5-18,0)	52	<0,001
Sol akciğer amfizem yüzdesi (%ortanca$\pm$IQR)	1,1 (0,4-4,2)	111	4,9 (0,7- 16,8)	52	<0,001

Total akciğer amfizem yüzdesi (% ,ortanca±IQR)	1,0 (0,3-3,9)	111	4,7 (0,7-17,0)	52	<0,001
Sağ akciğer minimum atenüasyonu (HU, ortanca±IQR)	-1024,0 [(-1102,0) - (-1024,0)]	111	-1024,0 [(-1142,5) - (-1024,0)]	52	0,398
Sol akciğer minimum atenüasyonu (HU, ortanca±IQR)	-1024,0 [(-1128,0) - (-1024,0)]	111	-1024,0 [(-1186,0) - (-1024,0)]	52	0,412
Sağ akciğer ortalama atenüasyonu (HU, ortanca±IQR)	-819,2 [(-841,6) - (-794,9)]	111	-831,3 [(-854,3) - (-788,6)]	52	0,200
Sol akciğer ortalama atenüasyonu (HU, ortanca±IQR)	-817,6 [(-842,2) - (-791,9)]	111	-833,9 [(-856,1) - (-787,9)]	52	0,159
Total akciğer ortalama atenüasyonu (HU, ortanca±IQR)	-819,4 [(-841,2) - (-797,2)]	111	-830,2 [(-855,4) - (-786,9)]	52	0,150

FEV₁: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, HU: Hounsfield Unit, ml: mililitre, mm³: milimetreküp, IQR:Çeyrekler arası aralık, mMRC: Modified Medical Research Council

4.5. KOAH'ta Alevlenme Durumuna Göre Spirometrik ve Histogram Değişkenleri

KOAH grubundaki olgular son bir sene içinde alevlenme geçirip geçirmemelerine göre ikiye ayrılıp spirometre ve histogram analiz verileri karşılaştırıldı. Alevlenme öyküsü olan grubun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,042$). Daha uzun süredir KOAH olarak izlenen hastalarda son bir senedeki alevlenme anlamlı olarak daha fazla görülmekle beraber ($p=0,007$) sigara paket-yıl sayısı ile alevlenme durumu arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır ($p=0,108$). Karşılaştırılan beş spirometrik parametrenin hepsi istatistiksel anlamlı olarak alevlenen grupta daha düşük olarak saptandı (Tablo 10).

Histogram verilerinde ise transizyonel hava zone yüzdeleri ve akciğer hacimlerinde gruplar arası istatistiksel anlamlılık bulunmamış, diğer taraftan amfizem yüzdeleri alevlenen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 10). Atenüasyon değerlerine bakıldığında ise, minimum akciğer atenüasyonları alevlenme olan grupta anlamlı düşük iken ortalama akciğer atenüasyonları bu grupta alevlenme olmayan gruba göre anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10: KOAH grubunda alevlenmeye göre klinik, spirometrik ve histogram analiz değişkenlerinin karşılaştırılması

	Alevlenme Öyküsü Olmayanlar	n	Alevlenme Öyküsü Olanlar	n	p
Yaş (yıl)	64,6 ± 9,1	82	68,9 ± 9,1	24	0,042
Cinsiyet		82		24	0,655
Kadın, % Erkek, %	17 (20,7) 65 (79,3)		6 (25,0) 18 (75,0)		
KOAH tanısından geçen süre (yıl, ortalanca±IQR)	2,0 (0-6,0)	82	5,0 (2,0-13,5)	24	0,007
Sigara Paket-yıl (ortalanca±IQR)	40,0 (30,0-55,0)	79	55,0 (30,0-87,5)	24	0,108
FEV ₁ (ml, ortalanca±IQR)	1645,0 (1315,0-2137,5)	82	800,0 (642,5 -1322,5)	24	<0,001
FEV ₁ %	60,3 ± 16,3	82	40,8 ± 19,3	23	<0,001
FVC (ml)	2744,6 ± 768,4	81	1913,8 ± 800,0	24	<0,001
FVC%	76,4 ± 16,2	80	58,1 ± 19,1	22	<0,001
FEV ₁ /FVC (%)	60,7 ± 6,8	82	52,9 ± 12,1	24	0,006
Sağ akciğer hacmi (mm ³)	3006,9 ± 761,7	82	3032,9 ± 698,4	24	0,882
Sol akciğer hacmi (mm ³)	2638,8 ± 753,3	82	2775,7 ± 788,5	24	0,440
Total akciğer hacmi (mm ³)	5645,7 ± 1483,3	82	5808,6 ± 1448,9	24	0,635
Sağ akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	52,2 ± 15,8	82	47,1 ± 15,4	24	0,167
Sol akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	52,9 ± 15,9	82	47,7 ± 14,6	24	0,158
Total akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi (%)	52,6 ± 15,7	82	47,4 ± 14,8	24	0,154
Sağ akciğer amfizem yüzdesi (% ,ortalanca±IQR)	2,9 (0,6 - 8,2)	82	8,2 (3,0 - 24,9)	24	0,001
Sol akciğer amfizem yüzdesi (% ,ortalanca±IQR)	2,9 (0,8 - 7,1)	82	11,3 (3,0 - 21,2)	24	0,001
Total akciğer amfizem yüzdesi (% ,ortalanca±IQR)	2,9 (0,7 - 8,1)	82	10,4 (2,9 - 23,3)	24	0,001
Sağ akciğer minimum atenuasyonu (HU, ortalanca±IQR)	-1024,0 [(-1077,3) - (-1024,0)]	82	-1121,5 [(-1363,0) - (-1024,0)]	24	0,001
Sol akciğer minimum atenuasyonu (HU, ortalanca±IQR)	-1024,0 [(-1095,8) - (-1024,0)]	82	-1140,5 [(-1316,8) - (-1024,0)]	24	0,002
Sağ akciğer ortalama atenuasyonu (HU)	-823,7 ± 35,9	82	-834,7 ± 43,6	24	0,215

Sol akciğer ortalama atenüasyonu (HU)	-822,9 ± 37,5	82	-835,6 ± 39,8	24	0,154
Total akciğer ortalama atenüasyonu (HU, ortanca±IQR)	-828,5 [(-850,1) - (-802,9)]	82	-844,8 [(-861,1) - (-805,8)]	24	0,151

FEV₁: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, HU: Hounsfield Unit, ml: mililitre, mm³: milimetre küp, IQR: Çeyrekler arası aralık

4.6. Histogram verilerinin spirometrik bulgular ile korelasyonu

Spirometrik veriler ile akciğer histogram analiz verilerinin korelasyonu Spearman yöntemi ile test edildi. Total akciğer ortalama atenüasyonu, akciğer hacmi, amfizem yüzdesi ve transizyonel hava zonu yüzdesi ile değerlendirildiğinde tüm değişkenlerin FEV₁/FVC ile anlamlı olarak korele olduğu görüldü (Tablo 11).

Total akciğer amfizem yüzdesi beş spirometrik parametrenin hepsiyle anlamlı korelasyonu bulunurken, transizyonel hava zonu yüzdesinin sadece FEV₁/FVC değeri ile korelasyonu bulunmaktaydı. Spirometreye ek olarak analize eklenen sigara öyküsüyle korele olarak arttığı saptanan değer ise akciğer hacmiydi ($p=0.001$, Tablo 11).

Tablo 11: Sigara öyküsü ve spirometrik parametrelerin akciğer histogram analizi bulguları ile korelasyonu

	Total akciğer ortalama atenüasyonu		Total akciğer hacmi		Total akciğer amfizem yüzdesi		Total akciğer transizyonel hava zonu yüzdesi	
	KK	<i>p</i>	KK	<i>p</i>	KK	<i>p</i>	KK	<i>p</i>
Sigara Paket-yıl	-0,063	0,435	0,274	0,001	0,130	0,104	-0,017	0,836
FEV ₁ , ml	0,234	0,003	0,123	0,119	-0,439	<0,001	0,019	0,810
FEV ₁ , %	0,298	<0,001	-0,120	0,130	-0,557	<0,001	-0,021	0,788
FVC, ml	0,084	0,292	0,320	<0,001	-0,240	0,002	0,112	0,158
FVC, %	0,187	0,020	0,025	0,757	-0,414	<0,001	0,034	0,673
FEV ₁ /FVC, %	0,452	<0,001	-0,331	<0,001	-0,650	<0,001	-0,171	0,029

FEV₁: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, KK: Korelasyon katsayısı, HU: Hounsfield Unit, ml: mililitre

5. TARTIŞMA

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla tanımlanmış bir pre-KOAH grubuyla ile KOAH olgularının klinik değerlendirme, spirometrik veri ve toraks BT dansitometrik ölçümleri sonuçlarına göre karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda KOAH grubu ile pre-KOAH grubunun hem transizyonel hava zonu yüzdeleri hem total akciğer amfizem yüzdesi KOAH grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,032$ ve $p<0,001$). Dispne sıklığı ve şiddeti KOAH grubunda anlamlı olarak yüksek ve yine aynı grupta dispne şiddetinin spirometrik bulgular gibi amfizem yüzdesi ile anlamlı şekilde korele olduğu görüldü. Pre-KOAH grubunda ise dispne şiddetinin transizyonel hava zonu yüzdesi, akciğer hacmi ve akciğer ortalama atenüasyonları ile korele olarak saptandı.

Total akciğerde transizyonel hava zonu yüzdelerini karşılaştırıldığında pre-KOAH grubunun $43,9 \pm 23,3$ KOAH grubunun ise $51,4 \pm 15,6$ $p=0,032$, amfizem yüzdesi ise pre-KOAH grubunda $0,28$ ($0,11-1,11$), KOAH grubunda ise $3,87$ ($0,94-11,48$) $p<0,001$ olarak saptandı. Ortalama total akciğer atenüasyonu KOAH grubunda $-830,0$ [$-855,6$ - $-803,3$]] pre-KOAH grubuna $-808,2$ [$-830,0$ - $-768,5$]] göre anlamlı olarak düşük olarak bulundu ($p<0,001$). Owrangi ve arkadaşları (2013), 44 asemptomatik 53 KOAH tanısı alan sigarayı bırakmış olguların toraks BT'lerinde atenüasyon değerlerini incelediklerinde SFT ile korele -950 , -910 ve -856 HU olmak üzere üç kesim noktası bulmuşlar; bu kesim noktalarının üçünün de altında kalan hacim yüzdesi KOAH grubunda asemptomatik gruba göre anlamlı yüksek olarak raporlamışlardır (80). Biz çalışmamızda inspiryumda çekilmiş toraks BT'lerinde -850 ile -950 aralığını transizyonel hava zonu olarak tanımladık, ancak bahsedilen çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hava hapsi için kestirim noktalarının alt değeri olmayıp -856 HU ve altındaki tüm atenüasyon değerine sahip hacimler analiz edilmiş, bu sebeple -856 HU'dan daha düşük atenüasyon değerine sahip olan hacimler yine KOAH grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olabilir (80).

Amfizem ve transizyonel hava zonu olarak tanımlanan hacimlerin yüzdelerinin klinik ile korelasyonuna baktığımızda, mMRC skoru olarak dispne şiddetinin KOAH grubunda amfizem hacim şiddeti ile korele olarak görüldü (total akciğer için $p=0,046$). Ancak korelasyon katsayılarına bakıldığında, spirometrik değerlerin dispne şiddeti ile korelasyonu amfizem yüzdesine göre daha yüksekti. Şenel ve arkadaşlarının (2021) KOAH olgularını amfizem ve GOLD evrelerine göre ayırdıkları bir çalışmada; bizim çalışmamızın aksine amfizem yüzdesi ile mMRC arasında ilişki bulamazken, sigara öyküsü ve GOLD evreleri ile amfizem arasında

anlamli ilişki bildirilmiştir (83). Çalışmamızda sigara ykwkw ile amfizem ywzdesi arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0,104$), paket-yıl olarak sigara ykwkw ile korele olan BT değerlendirme değeri total akciğer hacmidir ($p=0,001$). Bahsedilen çalışmada ise amfizem değerlendirmesi kalitatif olarak yapılması açısından çalışmamızdan farklılık göstermektedir, sonuçlardaki farklılıkların altında yatan önemli teknik nedenlerden biri bu olabilir (83).

Cheng ve arkadaşlarının toplumdaki normal akciğer atenwasyonu dağılımı ve akciğer hacmini tespit etmek için yaptıkları çalışmada, olguları SFT’si normal olan ve toraks BT çekilip herhangi patoloji bulunmayan olguları derivasyon ve validasyon grupları olarak ikiye ayırdıklarında total akciğer hacminin medyan değerlerini sırasıyla 4423 ve 4586 ml olarak bulmuşlardır (84). Bizim alışmamızda ise pre-KOAH grubunun ortalama total akciğer hacmi $4921,1 \pm 1299,0$ ml, KOAH grubunun ortalama total akciğer hacmi ise $5682,6 \pm 1470,3$ ml olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Pre-KOAH grubunun akciğer hacminin literatwrdaki normal değere göre ywkksek olması ön planda hiperinflasyona bağlı olduğu dşwnwlmekle beraber solunum fonksiyonlarında normal değerlerin toplumdan topluma farklılık göstermesinin de etkisi olabilir (82).

Çalışmamızda bu aşamada dikkat çeken bir başka nokta ise akciğer hacminin pre-KOAH grubunda dispne şiddetiyle korelasyon göstermesidir. Ayrıca pre-KOAH grubunda dispne şiddeti transizyonel hava zonı ywzdesi ve akciğer ortalama atenwasyonları ile ilişkili saptanmıştır. Karimi ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada ise hiç sigara içmemiş sağlıklı kişiler, sigara içenler ve KOAH olmak wze w farklı grubun klinik grwtwlemelerinde atenwasyon ve bölgesel hava hapsi başta olmak wze radyolojik özellikleri karşılaştırılmıştır (85). KOAH olmayıp sigara kullanan olguların bölgesel hava hapsi diğer iki gruba göre daha fazla saptanırken, inspiryum sırasında -950 HU’dan dşwk atenwasyon hacimlerin ywzdesi diğer iki gruba göre anlamli olarak az saptanmıştır (85).

Çalışmamızda ayrıca KOAH tanısında alternatif bir parametre oluşturabilecek histogram verilerinin spirometrik değişkenler ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Buna göre total akciğer amfizem ywzdesinin değerlendirilen beş spirometrik parametre ile korele olduğu grwmwştwr. Total akciğer atenwasyonu ise hava yolu obstrwksiyonunu gösteren parametreler FEV₁, %FEV₁ ve FEV₁/FVC ile korele saptanmıştır. FEV₁/FVC değeri ise değerlendirmeye alınan histogram parametrelerinin twmw ile korele olarak saptanmıştır. Eylw 2022’de yayınlanan ve KOAH’ta açtığı perspektif ile kısa zamanda oldukça ses getiren Lancet

Komisyon Raporunda, özellikle düşük-orta gelirli ülkelerde toraks BT'ye ulaşım spirometreye oranla daha kolay olduğu, spirometrenin KOAH'ın erken patofizyolojik evrelerini tanımakta yetersiz olduğu, bu yüzden KOAH tanısının hemen her zaman akciğerin büyük oranda irreversibl olarak hasarlandığı zaman konulabildiği vurgulanmıştır (24). Komisyon, KOAH tanısında özellikle spirometreye ulaşılamayan durumlarda toraks BT'de amfizem, hava hapsi, hava yolu anomalilerinin değerlendirilmesi, ek olarak kliniği KOAH'ı düşündüren olguların toraks BT ile tetkiki, BT bulguları ile KOAH tanısının konulmasını önermektedir (24). Literatürde Park ve arkadaşları (2014), toraks BT de akciğer parankim atenüasyonuna ek olarak interkostal kas atenüasyonunu da incelemişler, amfizem miktarına ek olarak interkostal kas atenüasyonunun da FEV₁ ve FEV₁/FVC ile korele olduğunu saptamışlardır (86).

Wang ve arkadaşları (2013) amfizematöz KOAH hastalarının yüksek çözünürlüklü BT'lerindeki atenüasyon değerlerini analiz etmişler, amfizem ağırlığı ile St George Solunum Anketi (SGRQ), sigara öyküsü ve FEV₁ değerini anlamlı şekilde korele bulmuşlardır (87). Çalışmamızda ise sigara öyküsü ile anlamlı korele olan histogram parametresi ise total akciğer hacmidir ($p=0,001$). Koo ve arkadaşları SFT'si normal sonuçlanan 600'ü aşkın gönüllüye rutin kontrol amaçlı çekilen toraks BT'deki düşük atenüasyon hacimleri inceleyip, -950 HU dan daha düşük atenüasyona sahip hacim yüzdesinin 10'dan fazla olmasını amfizem varlığı olarak tanımlamışlar, buna göre gönüllüleri amfizem veya amfizem olmayan olarak iki gruba ayırmışlardır. Bu iki grubun başlangıç ve en az üç yıl sonraki SFT'lerini karşılaştırdıklarında FEV₁ ve FEV₁/FVC kaybında anlamlı fark görülmezken FVC kaybının amfizem olarak değerlendirilen grupta belirgin fazla olduğunu saptamışlardır (88). Thomsen ve arkadaşları ise ECLIPSE ve Danimarka Akciğer Kanseri Tarama Çalışması (DLCST)'ndaki olguların toraks BT'leri ile SFT'lerini değerlendirmişler ve her iki kohortta da akciğer dansitesinin SFT değerleri ile korele olduğunu bildirmişlerdir (89).

Lancet Komisyon raporunda GOLD'a 2022'de ilk defa giren "pre-KOAH" kavramı hastalığın başlangıç aşamasının tespitinde farkındalık yarattığı için pozitif gelişme olarak değerlendirilmekle birlikte bu grubu da kapsayacak şekilde risk faktörlerine göre yer yer kesişen beş gruptan oluşan KOAH sınıflamasını hastalığın heterojenitesini gruplayarak azaltmayı ve patofizyolojik süreçlerini daha iyi yansıtmak amacıyla önermektedir (2,24). Bu yaklaşımla spirometrenin hastalığın erken aşamalarını atladığı genç yaş KOAH'larının günlük pratikte tanınırlığının artacağı belirtilmektedir (24). Bizim çalışmamızda da spirometre ile tanı konulmuş KOAH olgularının pre-KOAH grubuna göre anlamlı olarak yaşlı bulunması (KOAH

65,6 ± 9,3 yıl, pre-KOAH 57,2 ± 9,5 yıl, $p < 0,001$) bu komisyon raporunu destekler niteliktedir. Pre-KOAH grubunda aktif sigara içenlerinin oranı KOAH'a göre anlamlı olarak fazla iken KOAH grubunda sigarayı bırakan olguların oranı pre-KOAH grubuna göre anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Karimi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH grubu aktif sigara içiciler ve sigarayı bırakanlar olarak ayrıldığında, sigarayı bırakanları -950 HU'dan düşük atenuasyon yüzdesi aktif içicilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (85).

Diğer bir önemli husus, KOAH grubunda alevlenen grup ile son bir sene içinde alevlenme öyküsü olmayan grup arasındaki farklardır. Tanıdan geçen sürenin yanında alevlenen grupta amfizem yüzdesi anlamlı derecede yüksek minimum akciğer hacimleri (sağ, sol) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. KOAH grubunda transizyonel hava zonu yüzdesinin ise alevlenme durumu ile ilişkisi bulunamamıştır. McAllister ve arkadaşlarının yaptığı akciğer kanseri taraması çalışmasında katılımcıların BT'leri hem görsel hem de kantitatif amfizem açısından değerlendirilmiş, amfizemi olan olguların solunumsal sebeple (KOAH, astım, bronşit) acil başvurusunun daha sık olduğu bildirilmiştir (90). Lim ve arkadaşları ise (2019) KOAH olgularını BT bulgularına göre normal toraks BT, amfizem dominant tip, hava yolu kalınlık artışına göre hava yolu dominant tip ve her iki patternin de olduğu mikst tip olarak dörde ayırıp takip etmişlerdir (91). Hem sağkalım hem alevlenme sıklığı açısından en riskli grubun mikst tip olduğu görülmüş, amfizem dominant tipin ise onu takip ettiği bildirilmiştir (91).

Pre-KOAH tanımının gerekliliği ve pre-KOAH için tedavi gerekliliği tüm dünyada aslında uzun yıllardır üzerinde tartışılan konulardır. Biz bu çalışmayı 2020 yılında planlayıp etik kurul onamını aldık. Daha önce belirtildiği gibi pre-KOAH ismi ilk olarak 2021 yılında Han ve arkadaşları literatüre kazandırdı (44). GOLD'a ise ilk olarak 2022 yılında girdi (2). Yani çalışmanın planı aşamasında "pre-KOAH" literatürde henüz yoktu. Çalışmamızdaki KOAH'ın klinik özellikleri olan ancak fiks obstrüksiyon izlenmeyen grup, veri toplama ve yazım aşamasında hızla gelişen literatür ile şekillenerek pre-KOAH adını aldı. Çalışmamızın verilerinin de yoğun araştırma odağı olan bu konudaki literatüre katkı sağlayacağını ve yeni araştırmalar için yol gösterici olacağını umuyoruz.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle üç farklı BT cihazının inspiryum fazındaki toraks BT'lerinin kullanılması kısıtlılıklarımızdan biridir. Hava hapsi için ekspiryum BT'nin inspiryum BT ile birlikte kullanılamaması bir kısıtlılık olsa da gerçek hayatta hastanın aldığı radyasyon dozu ve maliyet açısından inspiryum BT verilerinin değerlendirilmesi bir avantaj olabilir. Üç farklı BT cihazının kullanılması nedeniyle cihazlar arasındaki teknik farkların sonuçlar üzerinde etki oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra, body pletismografi ölçümleri mevcut olmaması nedeniyle olguların total akciğer kapasitesi ve rezidüel volüm değerleri değerlendirilememiştir. Buna ek olarak retrospektif dosya taraması olarak alınan klinik bilgiler içinde çoğu olgunun detaylı çocukluk çağı enfeksiyonları, biomass maruziyeti, mesleki maruziyet sorgusu değerlendirmeleri mevcut değildir. Bu konuda yapılan yeni çalışmalarda sigara dışı risk faktörlerinin de göz önüne alınması gerekmektedir.

7. SONUÇ

Çalışmamızın bulguları, günlük pratikte spirometrik tanı konulamayan pre-KOAH döneminden spirometrik irreversibl hava yolu obstrüksiyonu ile KOAH tanısına geçişin akciğer yoğunluğunun düşüp hem transizyonel hava zonunun hem amfizemin artmasının ile radyolojik olarak belirlenip takip edilebileceğini düşündürmektedir. Spirometrik hava yolu obstrüksiyonun yokluğunda bile amfizematöz ve transizyonel hava zonu tespit ve takip edilebilir. Ek olarak, KOAH tanısını desteklemek veya spirometreye ulaşamayan durumlarda tanıyı desteklemek için kantitatif BT bulguları kullanılabilir. Pre-KOAH olgularını kliniğe getiren dispne yakınması transizyonel hava zonu yüzdesi, akciğer hacmi ve ortalama atenüasyon ile korele iken KOAH grubunda bunun amfizem ağırlığı ile ilintili bulunması da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Tüm bunlardan yola çıkılarak, spirometrik değerlendirmenin mümkün olmadığı durumlarda toraks BT'deki akciğer yoğunluğu ile transizyonel hava zonu ve amfizem yüzdesinin obstrüktif hava yolu hastalıklarında alternatif tanısal parametreler olabileceği düşünülmektedir. Yakın gelecekte, bu konuda daha geniş popülasyona sahip prospektif tasarımlı, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Kantitatif radyolojik yöntemlerin son yıllarda hızla yaygınlaşan yapay zekaya entegre ederek kullanımı eşik değerlerin saptanması ile KOAH'ın erken tanı ve takibinde etkin kullanılabileceği ön görülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. COPD: Definition and Phenotypes. Clin Chest Med. 2014 Mar 1;35(1):1–6.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2022 Available from: www.goldcopd.org
3. Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, Comellas A, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. Ann Am Thorac Soc. 2015 Mar;12(3):332–9.
4. Agusti A. The path to personalised medicine in COPD. Thorax. 2014 Sep;69(9):857–64.
5. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Vol. 389, The Lancet. 2017. p. 1931–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31222-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31222-9)
6. [No title] [Internet]. [cited 2022 Apr 2]. Available from: https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
7. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Clin Chest Med. 2020 Sep;41(3):421–38.
8. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. Respirology. 2015 Nov;20(8):1160–71.
9. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 2013 Aug 14;310(6):591–608.
10. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 May 10;13:1507–14.
11. Doherty DE. A review of the role of FEV1 in the COPD paradigm. COPD. 2008 Oct;5(5):310–8.
12. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977 Jun 25;1(6077):1645–8.
13. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. Int J Tuberc Lung Dis. 2008 Jul;12(7):703–8.
14. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Hallal PC, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. Int J Tuberc Lung Dis.

2008 Jul;12(7):709–12.

15. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011 Apr;139(4):752–63.
16. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jun 2;10:995–1013.
17. Liu S, Jørgensen JT, Ljungman P, Pershagen G, Bellander T, Leander K, et al. Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of chronic obstructive pulmonary disease: The ELAPSE project. *Environ Int*. 2021 Jan;146:106267.
18. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 15;196(8):1021–30.
19. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2006.
20. Riley CM, Sciurba FC. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA*. 2019 Feb 26;321(8):786–97.
21. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of α_1 -antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review [Internet]. Vol. 29, *European Respiratory Review*. 2020. p. 200014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0014-2020>
22. DeMeo D. The SERPINE2 Gene Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 3, *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006. p. 502–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200603-070ms>
23. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet*. 2002 May;70(5):1229–39.
24. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022 Sep 17;400(10356):921–72.
25. Smith M, Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD [Internet]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014. p. 871. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s49621>

26. Agustí A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010 Sep 10;11:122.
27. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012 Apr 7;379(9823):1341–51.
28. Drummond M, Wise R, Hansel N, Putcha N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management [Internet]. Vol. 36, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. p. 575–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1556063>
29. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186(2):155–61.
30. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD [Internet]. Vol. 22, *European Respiratory Review*. 2013. p. 454–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00008612>
31. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jan 7;10:95–109.
32. de Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax*. 2014 Sep;69(9):799–804.
33. Dou S, Zheng C, Cui L, Xie M, Wang W, Tian H, et al. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Jun 27;13:2041–7.
34. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Aug;54(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00651-2019>
35. Fiorentino G, Esquinas AM, Annunziata A. Exercise and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:355–68.
36. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small Airway Obstruction in COPD [Internet]. Vol. 143, *Chest*. 2013. p. 1436–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1766>
37. Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, Budden KF, Yong VFL, Thomas SS, et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017 May;22(4):634–50.
38. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of

- patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):932–46.
39. Yamasaki K, van Eeden SF. Lung Macrophage Phenotypes and Functional Responses: Role in the Pathogenesis of COPD. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Feb 15;19(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19020582>
 40. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD [Internet]. *Allergy*. 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13760>
 41. Labaki WW, Rosenberg SR. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):ITC17–32.
 42. Price D, Brusselle G. Challenges of COPD diagnosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2013 Nov;7(6):543–56.
 43. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):648–54.
 44. Han MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 15;203(4):414–23.
 45. Huang TH, Hsiue TR, Lin SH, Liao XM, Su PL, Chen CZ. Comparison of different staging methods for COPD in predicting outcomes. *Eur Respir J* [Internet]. 2018 Mar;51(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00577-2017>
 46. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-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. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):443–50.
 47. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, de Oca MM, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 350, *New England Journal of Medicine*. 2004. p. 1005–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa021322>
 48. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 15;171(6):591–7.
 49. Anzueto A, Miravittles M. Considerations for the Correct Diagnosis of COPD and Its Management With Bronchodilators. *Chest*. 2018 Aug;154(2):242–8.
 50. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):598–604.

51. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2007 Dec;4(4):355–84.
52. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 53, *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2017. p. 324–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2017.03.017>
53. Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Aug 9;12:2373–83.
54. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, Barr RG, Boucher RC, Calverley PMA, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 15;197(12):1540–51.
55. Mkorombindo T, Dransfield MT. Pre-chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic process or an opinion term? [Internet]. Vol. 28, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2022. p. 109–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0000000000000854>
56. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 May 15;203(10):1245–56.
57. Roche N, Devillier P, Berger P, Bourdin A, Dusser D, Muir JF, et al. Individual trajectory-based care for COPD: getting closer, but not there yet. *ERJ Open Res* [Internet]. 2021 Oct;7(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00451-2021>
58. Siafakas N, Bizymi N, Mathioudakis A, Corlateanu A. EARLY versus MILD Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Med*. 2018 Jul;140:127–31.
59. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPD Gene 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Nov;6(5):384–99.
60. Young AL, Bragman FJS, Rangelov B, Han MK, Galbán CJ, Lynch DA, et al. Disease Progression Modeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 1;201(3):294–302.
61. Barnes PJ, Vestbo J, Calverley PM. The Pressing Need to Redefine “COPD.” *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Nov;6(5):380–3.
62. Wan ES, Fortis S, Regan EA, Hokanson J, Han MK, Casaburi R, et al. Longitudinal

- Phenotypes and Mortality in Preserved Ratio Impaired Spirometry in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Dec 1;198(11):1397–405.
63. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, Stricker BH, Terzikhan N, Lahousse L, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Jan;55(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01217-2019>
 64. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. *Respirology*. 2016 Feb;21(2):224–36.
 65. Thiboutot J, Yuan W, Park HC, Lerner AD, Mitzner W, Yarmus LB, et al. Current Advances in COPD Imaging. *Acad Radiol*. 2019 Mar;26(3):335–43.
 66. Bansal T, Beese R. Interpreting a chest X-ray. *Br J Hosp Med* . 2019 May 2;80(5):C75–9.
 67. Ram S, Han MK. X-ray dark field imaging: a tool for early diagnosis of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease? *Lancet Digit Health*. 2021 Nov;3(11):e691–2.
 68. Agusti A, Faner R. CT in COPD: To be or not to be. *Respirology*. 2022 Apr;27(4):258–9.
 69. Ezponda A, Casanova C, Divo M, Marín-Oto M, Cabrera C, Marín JM, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology*. 2022 Apr;27(4):286–93.
 70. Hackx M, Ghaye B, Coche E, Van Muylen A, Gevenois PA. Severe COPD exacerbation: CT features. *COPD*. 2015 Feb;12(1):38–45.
 71. Yang T, Chen C, Chen Z. The CT pulmonary vascular parameters and disease severity in COPD patients on acute exacerbation: a correlation analysis. *BMC Pulm Med*. 2021 Jan 20;21(1):34.
 72. Ley-Zapozhan J, Ley S, Kauczor HU. Proton MRI in COPD [Internet]. Vol. 4, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2007. p. 55–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15412550701198719>
 73. Myc L, Qing K, He M, Tustison N, Lin Z, Manichaikul AW, et al. Characterisation of gas exchange in COPD with dissolved-phase hyperpolarised xenon-129 MRI. *Thorax*. 2021 Feb;76(2):178–81.
 74. Casaburi R, Celli B, Crapo J, Criner G, Croxton T, Gaw A, et al. The COPD Biomarker Qualification Consortium (CBQC). *COPD*. 2013 Jun;10(3):367–77.
 75. Mets OM, de Jong PA, van Ginneken B, Gietema HA, Lammers JWJ. Quantitative computed tomography in COPD: possibilities and limitations. *Lung*. 2012

Apr;190(2):133–45.

76. MacNee W. Computed tomography-derived pathological phenotypes in COPD. *Eur Respir J*. 2016 Jul;48(1):10–3.
77. Chen A, Karwoski RA, Gierada DS, Bartholmai BJ, Koo CW. Quantitative CT Analysis of Diffuse Lung Disease. *Radiographics*. 2020 Jan;40(1):28–43.
78. Cui L, Ji X, Xie M, Dou S, Wang W, Xiao W. Role of inspiratory capacity on dyspnea evaluation in COPD with or without emphysematous lesions: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Sep 30;12:2823–30.
79. Mascalchi M, Camiciottoli G, Diciotti S. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis*. 2017 Sep;9(9):3319–45.
80. Owрани AM, Etemad-Rezai R, McCormack DG, Cunningham IA, Parraga G. Computed tomography density histogram analysis to evaluate pulmonary emphysema in ex-smokers. *Acad Radiol*. 2013 May;20(5):537–45.
81. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003 May 22;348(21):2059–73.
82. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* [Internet]. 2022 Jul;60(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
83. Yumrukuz Senel M, Akcali SD, Dilli A, Kurt B. Correlation of the Radiological Emphysema Score of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Clinic Parameters. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 May;30(5):506–10.
84. Cheng T, Li Y, Pang S, Wan H, Shi G, Cheng Q, et al. Normal lung attenuation distribution and lung volume on computed tomography in a Chinese population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Jul 24;14:1657–68.
85. Karimi R, Tornling G, Forsslund H, Mikko M, Wheelock ÅM, Nyrén S, et al. Differences in regional air trapping in current smokers with normal spirometry. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Jan;49(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00345-2016>
86. Park MJ, Cho JM, Jeon KN, Bae KS, Kim HC, Choi DS, et al. Mass and fat infiltration of intercostal muscles measured by CT histogram analysis and their correlations with COPD severity. *Acad Radiol*. 2014 Jun;21(6):711–7.
87. Wang JS, Cherng JM, Perng DS, Lee HS, Wang S. High-resolution computed tomography in assessment of patients with emphysema. *Respir Care*. 2013 Apr;58(4):614–22.

88. Koo HK, Jin KN, Kim DK, Chung HS, Lee CH. Association of incidental emphysema with annual lung function decline and future development of airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jan 29;11:161–6.
89. Thomsen LH, Shaker SB, Dirksen A, Pedersen JH, Tal-Singer R, Bakke P, et al. Correlation Between Emphysema and Lung Function in Healthy Smokers and Smokers With COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 May 19;2(3):204–13.
90. McAllister DA, Ahmed FS, Austin JHM, Henschke CI, Keller BM, Lemeshow A, et al. Emphysema predicts hospitalisation and incident airflow obstruction among older smokers: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014 Apr 3;9(4):e93221.
91. Lim JU, Kim EK, Lim SY, Lee JH, Lee JS, Lee SD, et al. Mixed Phenotype of Emphysema and Airway Wall Thickening Is Associated with Frequent Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Dec 30;14:3035–42.

9.EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın
Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUNUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GAÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43 etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5746-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Toraks Bilgisayarlı Tomografi Histogram Analizinin Klinik Değerlendirmeye Katkısı
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın Göğüs Hastalıkları A.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐