

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

KÜÇÜK HAVA YOLU HASTALIĞI HAFİF KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI' NDA EGZERSİZ
YANITINI ETKİLER Mİ?

DR. CİHAN ÖRÇEN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ARİF HİKMET ÇIMRIN

İZMİR-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini esirgemeyen, emek veren;

Asistanlık süresince yaşamı kolaylaştırmaya çalışan, Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Oya İtil' e,

Engin tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Atila Akkoçlu' ya ve Sayın Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan' a,

Bu tezin ortaya çıkmasında sonsuz çabası olan, yaşama sürekli farklı bir noktadan bakabilen, sorgulatmayı öğreten, entelektüel birikiminden çok şey öğrendiğim, tez hocam Sayın Prof. Dr. Arif Hikmet Çımrın' a,

Bilgisi, soğukkanlılığı ve sabrıyla uzmanlık eğitimim süresince çok şey öğrendiğim, Sayın Prof. Dr. Oğuz Kılınç' a,

Her daim kapısını çaldığım, gece nöbetlerinde sayısız defa uyandırdığım, her defasında aynı ilgiyle sorunlara çözüm getiren, yoğun bakım ünitesinin temellerini öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Can Sevinç' e,

Tezimin hazırlanış sürecinde desteğini esirgemeyen Öğretim Üyesi Uz. Dr. Aylin Özgen Alpaydın' a, çok şey paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen başta Uz. Dr. Yelda Kara olmak üzere, Uz. Dr. Serpil Bulaç Kır' a, Uz. Dr. Gökçen Şimşek Ömeroğlu' na,

Göğüs Hastalıkları Kliniği tüm hemşire ve personeline,

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

Varlığından güç aldığım, her daim yanımda hissettiğim anneme, her konuda desteğini hissettiğim ablama ve bütün aileme,

Varlıklarıyla yaşamı güzelleştirenlere; Uz. Dr. Vehbi Özaydın' a, Uz. Dr. Evindar Karabulut' a, Dr. Kıymet Çelik' e, Rojhat ve Gönül Arslan' a, Dr. Nedim Taş' a, Dr. Abbas Tokyay' a,

Sonsuz Teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.KOAH.....	7
2.1.1 Tanım.....	7
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Prevalans.....	8
2.1.4. Morbidite.....	9
2.1.5. Mortalite.....	9
2.1.6. Komorbiditeler.....	9
2.1.7. Risk faktörleri.....	10
2.1.8. Patogenez.....	12
2.1.9. Fiziopatoloji.....	13
2.2. KOAH’ lı Hastalarda Egzersiz Kısıtlanmasında Fiziopatogeneze.....	15
2.2.1. Pulmoner Nedenler.....	16
2.2.1.1. Ventilatuvar kısıtlanma.....	16
2.2.1.2. Solunum kas disfonksiyonu (Dinamik hiperinflasyon)	18
2.2.1.3. Gaz değişimi.....	18
2.2.1.4. Kardiyovasküler nedenler.....	19
2.2.1.5. Periferik nedenler.....	19

2.3. Küçük Hava Yolu Hastalığının Gösterilmesi.....	20
2.4. Semptomlar/Tanı ve Evreleme.....	22
2.4.1.Semptomlar.....	22
2.4.2. Tanı ve Evreleme	23
2.5. Egzersiz Testleri.....	24
2.5.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET).....	25
2.5.2. KPET değerlendirilmesinde kullanılan parametreler.....	30
2.5.3. KOAH ve KPET.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. Çalışma popülasyonu.....	36
3.2. Örneklem Yöntemi.....	39
3.2.1. Olgu grubu.....	39
3.2.2. Kontrol grubu.....	39
3.3. Fonksiyonel değerlendirmeler.....	40
3.3.1. Scnd ve Sacin' in Hesaplanması.....	40
3.3.2. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET).....	40
3.4. İstatistiksel yöntem.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	49
6. KAYNAKLAR	51
7.EKLER.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease/Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına karşı Küresel Girişim Grubu)
BOLD	: Burden of Obstructive Lung Disease / Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü
ATS	: American Thoracic Society
MBW	: Multibreath Nitrogen Washout / Çoklu Nefeste Nitrojen Yıkama
KHYH	: Küçük Havayolu Hastalığı
S	: Alveoler Eğim
S_n	: Normalize Alveoler Eğim
TO	: Lung Turnover / Akciğer Devir Hızı
Sacin	: Asiner Havayolu Ventilasyon Inhomojenitesini Yansıtan Eğim
Scond	: İletici Havayolu Ventilasyon Inhomojenitesini Yansıtan Eğim
N_2	: Nitrojen
O_2	: Oksijen
KPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testi
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
DALY	: Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı
YLD	: Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
EKG	: Elektrokardiyografi
PXT	: Performans egzersiz testi
CXT	: Klinik egzersiz testi
FEV_1	: Forced Expiratory Volume In One Second / Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FVC	: Forced Vital Capacity / Zorlu Vital Kapasite
FEV_1/FVC	: Forced Expiratory Volume In One Second / Forced Vital Capacity (Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volümün zorlu vital kapasiteye oranı)

PEF	: Peak Expiratory Flow / Tepe Akım Hızı
FEF 25	: Forced Expiratory Flow at 25% point of Forced Vital Capacity / Ekspire edilen havanın %25' indeki akım hızı
FEF 50	: Forced Expiratory Flow at 50% point of Forced Vital Capacity / Ekspire edilen vital kapasitenin % 50' sindeki akım hızı
FEF 75	: Forced Expiratory Flow at 75% point of Forced Vital Capacity / Ekspire edilen vital kapasitenin % 75' indeki akım hızı
FEF ₂₅₋₇₅	: Forced Expiratory Flow at 25% point to the 75% point of Forced Vital Capacity / Zorlu Vital Kapasitenin %25 ile %75 Arasındaki Akım Hızı
FRC	: Functional Residual Capacity / Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FRCN2	: Functional Residual Capacity N2 / Nitrojen arınma yöntemiyle ölçülen Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
MVV	: Maksimum Volanter Ventilasyon / Maksimum istemli ventilasyon
EELV	: End Ekspiratuvar Lung Volume / Ekspiryum sonu akciğer volümü
EILV	: End İnspiratuvar Lung Volume / İnspiryum sonu akciğer volümü
VD/VT	: Ölü Boşluk Volümü / Tidal volüm
IC	: İnspiratuvar Capacity / İnspiratuvar kapasite
IRV	: İnspiratuvar Rezidüel Volume / İnspiratuvar rezidüel Volüm
TLC	: Total Lung Capacity / Total akciğer kapasitesi
RV	: Residual Volume / Rezidüel volüm
TV	: Tidal Volume/ Tidal volüm
CV	: Closing Volume / Kapanma volümü
LTB 4	: Lökotrien B 4
IL 8	: İnterlöklin 8
TNF α	: Tümör nekrosis faktor α
ECM	: Ekstrasellüler matriks
Raw	: Hava yolu direnci
PVR	: Pulmoner vasküler direnç
TxA2	: Tromboksan A2
VA/Q	: Alveoler Ventilasyon/ Perfüzyon
SaO ₂	: Oksijen Saturasyonu
VO ₂	: Oksijen Tüketimi
VO ₂ max	: Maksimum oksijen tüketimi
VCO ₂	: Karbondioksit üretimi

ATP	: Adenozin trifosfat
VE	: Dakika ventilasyonu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VE/VC _{O2}	: Karbondioksit için ventilatuvar ekivalanı
VE/VO ₂	: Oksijen için ventilatuvar ekivalanı
PCO ₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
HR	: Heart Rate/ Kalp Hızı
HRR	: Heart Rate Rezerv / Kalp hızı rezervi
CO	: Cardiac Output / Kardiyak debi
VO ₂ /HR (Oksijen pulse)	: Oksijen tüketiminin kalp hızına oranı
AT, AE	: Anaerobik eşik
RER	: Solunum değişim oranı
BR	: Solunum rezervi
PET _{O2}	: Tidal volüm sonu O ₂ basıncı
PET _{CO2}	: Tidal volüm sonu CO ₂ basıncı
VR	: Ventilatuvar rezerv
VO ₂ /WR	: Oksijen tüketiminin iş yüküne oranı
LT	: Laktat eşiği
MMRC	: Modified Medical Research Council / Dispne Skalası

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1: İstirahat maksimum ekspiratuvar ve inspiratuvar akım-volüm eğrisi içinde, maksimum istemli ventilasyon (MVV) eğrisi ve egzersiz sırasındaki tidal akım-volüm eğrisi

Şekil 2 : Atmosfer ve mitokondriler arası O₂ transferi

Tablo 1: MBW testi

Tablo 2: Scond ve Sacin'in Hesaplanması

Tablo 3: GOLD- şiddet derecelendirilmesi

Tablo 4: KPET uygulama endikasyonları

Tablo 5: KPET kontrendikasyonları

Tablo 6: KPET sonlandırma kriterleri

Tablo 7: KPET sırasında ölçülen parametreler

Tablo 8: Kardiyopulmoner egzersiz testinde beklenen normal değerler

Tablo 9: Araştırma akış planı

Tablo 10: Araştırmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

Tablo 11: Egzersiz testinde sonlandırılma kriterleri

Tablo 12: Olguların genel özellikleri

Tablo 13: Sigara içmeye devam eden ve bırakmış olguların karşılaştırılması

Tablo 14: Olguların spirometrik ölçüm sonuçları

Tablo 15: Olguların MBW ölçüm sonuçları

Tablo 16: Olguların KPET parametreleri

ÖZET

KÜÇÜK HAVA YOLU HASTALIĞI HAFİF KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI' NDA EGZERSİZ YANITINI ETKİLER Mİ?

Dr. Cihan Örcen, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.D.

cihan.orcen@deu.edu.tr

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)' nda çapı 2 mm den küçük olan havayollarının, havayolu obstrüksiyonunun temel alanı olduğu ve hastalık şiddetinin artmasıyla küçük hava yollarındaki enflamatuvar ve yapısal değişikliklerin arttığı bilinmektedir. Son yıllarda kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) egzersiz kapasitesini değerlendirmede klinik pratikteki yerini almıştır. Hafif KOAH'lı semptomatik hastalarda KPET parametreleri ile küçük havayolu hastalık belirteçlerinin değerlendirildiği çalışmalar sonucunda egzersiz ile artan ventilatuar gereksinimin, ortaya çıkan küçük havayolu disfonksiyonun kanıtı olduğu ileri sürülmüştür. KOAH tanı ve izleminde en yaygın kullanılan fonksiyonel parametre olan birinci saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV1)' in prognozu tahmin etmede yeterli olmadığı dikkate alındığında; küçük hava yolu hastalığı parametrelerinin KOAH için risk grubu ve hafif KOAH ayırımında kullanılması söz konusu olabilir. Aynı zamanda egzersize yanıt ölçütleri ile küçük hava yolu değerlendirme parametreleri de ilişkili olabilir. Elde edilecek sonuç FEV1 dışında küçük hava yolu ölçütlerinin de KOAH tanısında kullanılmasına olanak sağlayabilir. Bu amaçla çalışmamızda, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına karşı Küresel Girişim Grubu (GOLD) kriterlerine göre KOAH için risk altındaki olgularla hafif KOAH ile uyumlu olgular arasında; küçük hava yolu hastalığının şiddeti arasında bir fark olup olmadığını ve KPET ile ortaya çıkan egzersize yanıt ölçütleri ile küçük hava yolu hastalığına ait değerler arasında fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda her iki grup açısından yaş dışında fizik muayene bulguları, eşlik eden ek hastalıkları ve dispne dereceleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hafif KOAH' lı grupta FRC, FRCN2, FEF50, FEF25 75 % beklenen değerlerde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı. Yaşın etkisi kontrol edildiğinde spirometrik parametrelerdeki anlamlılığın devam ettiği

görüldü. Küçük hava yolu hastalığını ortaya koymak amacı ile yapılan değerlendirmede, KOAH' lı olgularda bir miktar yüksek olsa da hem Scond, hem de Sacin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yaşı kontrol ederek yapılan analizde, iki grup arasında Sacin değerleri açısından anlamlı düzeye ulaşmayan sınırdaki bir farklılık elde edildi. KPET parametrelerini karşılaştırdığımızda, her iki grupta KPET parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Önemli bir gaz değişim parametresi olan VE / VCO2 değerinde de istatistiksel farklılık saptanmamasına rağmen, hafif KOAH' lı grupta normal değer olan 34 ün üzerinde saptandı. Bu bulgu hafif KOAH' lı olgularda gaz değişiminin bozulduğunu desteklemektedir.

Sonuçlarımız, yaştan bağımsız olarak tütün kullanan olguların bir bölümünde anlamlı hava yolu obstrüksiyonu geliştiğini göstermiştir. Bu da genetik yatkınlıkla ilişkili olabilir. Hafif KOAH' lı olgularda egzersize yanıt risk altındaki olgularla benzerdir. Ancak bulgular, KOAH' lı olgularda ortaya çıkan fonksiyonel bozukluğun risk altındaki olgulardan daha belirgin bir küçük havayolu hasarı ile ilişkili olarak görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hafif KOAH, Küçük Hava Yolları, KPET.

ABSTRACT

DOES SMALL AIRWAYS DISEASE EFFECT EXERCISE RESPONSE IN MILD CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE?

**MD. Cihan Örcen, Dokuz Eylül University School of Medicine, Pulmonary Diseases
Department –Izmir, Turkey**

cihan.orcen@deu.edu.tr

It's known that, in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) the airways having a diameter smaller than 2 mm, are the basic areas of airway obstruction; and as disease severity increases, inflammatory and architectural differences increase. Recently cardiopulmonary exercise tests started to be used for evaluating the exercise capacity in clinical practice.

Investigations for evaluating small airways markers by cardiopulmonary exercise test parameters in symptomatic mild cases with COPD, proposed that; increasing ventilatory requirement is the evidence of small airways disfunction. If it's took in consideration that Forced Expiratory Volume In One Second (FEV1) is commonly used for diagnosis and follow up of patients with COPD, but FEV1 is not an effective parameter for estimating the disease prognose,the small airways parameters can be used in COPD risk group cases and in differential diagnosis of mild COPD. Also small airways parameters are in relationship with response parameters to exercise. Results to be obtained except FEV1,can lead to the usage of small airways parameters in COPD diagnosis. For this reason in our investigation, according to GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) criteriae, among risk groups for COPD and cases with mild COPD, we investigated if there are any differences at the severity of small airway disease, and differences in small airways parameters in respond to exercise by using cardiopulmonary exercise tests.

In our investigation we found no significant differences between two groups for physical examination signs, comorbidities, degree of dispne except there were differences in

age. In mild COPD groups predicted FRC, FRCN2, FEF50, FEF25 75 % were statistically different from control group. The effects of age was observed to persist significantly at spirometric parameters. In the evaluation of small airways disease with the aim to demonstrate, although slightly higher in COPD cases, there was no statistically significant differences between sacin an scan. In the analyze differences between ages, a small differency between the two groups did not reach a statistical significant difference in levels were obtained. There was not also statistical significant difference between cardiopulmoner exercise testes parameters. Although it is an important parameter of gas exchange there wasn't also statistical significant difference between VE/VCO2 but it was over the normal value of 34 in group with mild COPD. These findings supports gase exchange is important in mild COPD.

Results showed that, tobacco use regardless of age creates statistical significant airway obstruction in some cases. This might be related to genetic susceptibility. In mild COPD and groups at risk, respons to exercise is similar, but functional impairment in patients with COPD is more related to small airway damage more than cases at risk.

Key Words: Mild COPD, Small Airways, Cardiopulmonary Exercise Testes

1.GİRİŞ VE AMAC

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına maruziyet sonucunda ortaya çıkan enflamasyonun yol açtığı, tam olarak geri dönüşümü olmayan havayolu ve parankimal değişikliklerle seyreden kronik progressif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [1]. Hem pulmoner hem de ekstrapulmoner bozukluklar ve bunların düzeylerindeki farklılıklar, KOAH' ın oldukça farklı ancak henüz sınıflandırılmamış fenotipik tablolarla karşımıza çıkmasına neden olmaktadır [2]. Günümüzde KOAH' da fonksiyonel izlem parametresi olarak, zorlu ekspiryumun 1.saniyesindeki hava volümü (FEV1) kullanılmaktadır. Spirometrik değerlendirmede FEV1 deki azalma ile mortalite arasında hafif-orta şiddetli olgularda zayıf, ağır olgularda ise güçlü ilişkili bulunmuştur [1]. FEV1'e göre benzer fonksiyonel kayba sahip olgularda farklı klinik tabloların görülmesi, fonksiyonel bozukluğun ötesinde bazı mekanizmaların klinik tablodan sorumlu olabileceğini, ya da klinik tablonun oluşmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [3].

KOAH da çapı 2mm den küçük olan havayollarının, havayolu obstrüksiyonunun temel alanı olduğu gösterilmiştir [4]. KOAH da hastalık şiddeti arttıkça küçük hava yollarındaki enflamatuvar ve yapısal değişikliklerin arttığı belirtilmektedir [5]. Küçük hava yollarının ventilatuvar özelliklerindeki değişiklikleri konvansiyonel yöntemlerle tanımlamak güçtür. FEV1 ve FEV1 / Zorlu vital kapasite (FVC) ve rezidüel volüm (RV) hava akımı kısıtlanmasının tanısı ve KOAH şiddetinin sınıflanmasında güvenli bilgi sağlar, ancak küçük hava yolu obstrüksiyonu ya da amfizematöz değişikliklerin obstrüksiyona katkısı hakkında fikir vermez. Küçük hava yolu hastalığını değerlendirilmek için önerilen yöntemler arasında multibreath washout testi (MBW) ile saptanan iletilici ve asiner düzeydeki ventilatuvar inhomojenitenin tanımlanması oldukça duyarlı bir metod olarak görünmektedir. MBW yöntemi hava akımı direncinin bölgesel heterojenitesini niceliksel olara en iyi tanımlayan metoddur. Bu şekilde "Scond" iletilici hava yolları ve "Sacin" asiner hava yolları olmak üzere iki ayrı kompartmandaki ventilatuvar heterojenite tanımlanabilir [6, 7].

Son yıllarda kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) egzersiz kapasitesini değerlendirmede klinik pratikteki yerini almıştır. Egzersiz testleri ile organizmanın metabolik

durumu, kardiyak, pulmoner ve nöromusküler sistemlerin fonksiyonel kapasiteleri değerlendirilebilir ve farklı patolojiler ortaya konabilir [8,9].

Hafif KOAH' lı semptomatik hastalarda KPET parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada [10], risk grubuna göre oksijen tüketiminin %20'den fazla azaldığı ve artan iş yükü ve ventilasyon ile dispne derecesinin arttığı saptanmıştır, bunun da egzersiz ile artan ventilatuvar gereksinim ile ortaya çıkan küçük hava yolu disfonksiyonun kanıtı olduğu ileri sürülmüştür. Halen, KOAH tanı ve izleminde en yaygın fonksiyonel parametre olarak kullanılan FEV1'in prognozu tahmin etmede yeterli olmadığı dikkate alındığında; küçük hava yolu hastalığı parametrelerinin KOAH için risk grubu ve hafif KOAH ayırımında kullanılması söz konusu olabilir. Aynı zamanda egzersize yanıt ölçütleri ile küçük hava yolu hastalığını değerlendirme parametreleri de ilişkili olabilir. Elde edilecek sonuç FEV1 dışında küçük hava yolu ölçütlerinin de KOAH tanısında kullanılmasına olanak sağlayabilir. Egzersize yanıt arasındaki değişikliklerin tanımlanması KOAH ta egzersiz kısıtlılığı mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, amfizem bulguları dominant olmayan, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı' na Karşı Küresel Girişim Grubu (GOLD) kriterlerine göre KOAH için risk altındaki olgularla hafif KOAH ile uyumlu olgular arasında;

- a. Primer sonlanım = Küçük hava yolu hastalığının şiddeti arasında bir fark olup olmadığını
- b. Sekonder sonlanım= KPET ile ortaya çıkan egzersize yanıt ölçütleri ile küçük hava yolu hastalığına ait değerler arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

KOAH hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına maruziyet sonucunda ortaya çıkan enflamasyonun yol açtığı, tam olarak geri dönüşümü olmayan havayolu ve parankimal değişikliklerle seyreden kronik progressif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [1].

KOAH'da hava akımı sınırlanmasının başlıca nedeni, akciğerde oluşan kronik enflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti ve hava yollarının etkilenmesidir [11]. 2009 yılında yayınlanan rehberde; KOAH' ın önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu, hastalığın şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrettiği, eşlik eden hastalıkların (komorbiditelerin) hastalığın doğal gidişini etkilediği belirtilmiştir [12]. Bu tanımlama ile hastalığın şiddetini, yaşam kalitesine etkisini ve uygun tedaviyi belirlemede KOAH' a bağlı sistemik etkilerin ve eşlik eden ek hastalıkların (komorbidite) dikkate alınmasına vurgu yapılmaktadır [12]. Komorbid hastalıkların, KOAH' ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkilemesi, hastaneye yatış sıklığını, sağlık harcamalarını ve mortaliteyi arttırması nedeniyle hastalığın bir bütün olarak ele alınmasını sağlamıştır [13]. Sigara içiminin ve yaşlı popülasyonun artışına paralel olarak KOAH, dünya genelinde yaygınlığı giderek artan önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedenidir [14].

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın genel kabul gören tanımlamasının bulunmayışı, hastalığın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulamaması, hastalıkla ilgili raporlamanın yetersiz kalmasına ve yeterince epidemiyolojik veriye ulaşılamamasına neden olmuştur. 2003 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (GOLD) tarafından hastalığın tanısını ve şiddetini belirlemeye yönelik önerilen spirometrik eşiğin yaygın kabul görmesi ve dünya genelinde birçok ülkede yapılan çalışmalar sonucunda, veri elde edilmesi konusunda önemli

değişiklikler sağlanmıştır. Hasta tarafından önemsenen semptomlar genellikle solunum fonksiyonlarında %50' lere varan kayıp olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Bu durum da tanı ve tedavide gecikmeye yol açmaktadır. Mevcut verilerle elde edilen epidemiyolojik ölçütler sorunun çok küçük bir bölümünü yansıtmaktadır [15].

2.1.3. Prevalans

1990 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan 'Küresel Hastalık Yüğü' (Global Burden of Study) araştırmasında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde binde 9.3, kadınlarda binde 7.3 olarak tahmin edilmiştir [16]. Mevcut tahminin tüm yaş gruplarını kapsaması nedeniyle, ileri yaşlardaki KOAH prevalansının mevcut tahminden daha fazla olduğu belirtilmektedir. 1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir [17].

Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışmada hastalıkla ilgili daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır [18]. Diğerisi ise, 'Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü' (BOLD) girişimi tarafından 18 ülkede yapılan çalışmalardır [19]. Her iki çalışmada KOAH prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelere ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye'de, KOAH' ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır [20].

Son yıllara kadar Sağlık Bakanlığı hastalık kodlamasında kronik bronşit ve amfizem tanılarının yer almasına karşın, KOAH tanısının bulunmaması nedeniyle bakanlık istatistiklerinden KOAH morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili bilgi elde edilememektedir.

Son on yılda yapılan iki çalışma, ülkemizde KOAH' ın yüküne yönelik önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki Sağlık Bakanlığınca yürütülen Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması [21], ikincisi ise Adana ilinde yapılan BOLD-Türkiye çalışmasıdır [22]. Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yüğü yöntemi kullanarak, Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH' ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada KOAH, 'Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı' (DALY)

nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır. Aynı çalışmada, tütün kullanımının KOAH' a bağlı ölümlerin %51.4' ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır.

2.1.4. Morbidite

DSÖ tarafından son yıllarda KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmelerde DALY ve 'Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar' (YLD) parametreleri kullanılmaktadır [23].

DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde on ikinci sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen beşinci, 2030 yılında ise en sık görülen yedinci DALY nedeni olması beklenmektedir [24].

2.1.5. Mortalite

2004 yılında DSÖ tarafından bildirilen tüm yaşlarda en fazla ölüme neden olan hastalıklar arasında KOAH tüm ölümler içinde %5,1 oranıyla iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra 4. sırada yer almıştır [25].

Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD), son 30–40 yılda ölüme neden olan en önemli 6 hastalıktan yalnızca KOAH' ın sıklığı artarken, kalp hastalıkları, inme, kaza ve diabetes mellitusa bağlı ölümler azalmış, kansere bağlı ölüm oranları ise değişmemiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında ise, geçmiş yıllarda KOAH erkek hastalığı olarak kabul edilirken, 2000 yılında ABD'de kadınlarda KOAH ölümlerinin mutlak sayısı erkeklere yetişmiştir [26].

KOAH' a bağlı ölümlerin %90' ı düşük ve orta gelirli ülkelerde olmaktadır. 1990 yılı itibarıyla KOAH tüm dünyada 6. sıradaki ölüm nedeni iken, 2020 yılında 3.sıraya yükselmesi beklenmektedir [16].

2.1.6. Komorbiditeler

Komorbidite, KOAH' la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlamaktadır. Dünyada 65 yaş üzeri bireylerin %25' inde KOAH' ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki hastalığın, %10' unda ise üç veya daha fazla hastalığın bulunduğu bildirilmiştir [27].

Kilo kaybı, beslenme bozukluğu ve iskelet kası fonksiyon bozukluğu KOAH' ın çok iyi

bilinen akciğer dışı etkileridir. Tanımlanmış olan diğer komorbid durumlar; kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. KOAH' lı hastaların %25'i kardiyovasküler, %30'u kanser, %30'u diğer komorbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da arttırdığı bilinmektedir [12].

2.1.7. Risk faktörleri

KOAH ile ilişkili risk faktörlerini tanımlamak, hastalığın önlenmesi ve hastalık yükünün azaltılmasına ilişkin tedavi stratejilerini geliştirmede önemli bir adımdır. KOAH gelişiminde en sık karşılaşılan ve en iyi incelenmiş risk faktörünün sigara olmasına karşın, sigara tek risk faktörü değildir. Sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişebileceğini gösteren epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar mevcuttur [28].

Tütün ve ürünlerinin kullanımı:

KOAH'lı hastaların birçoğunda eşlik eden başka risk faktörleri de olmakla birlikte, olguların %70-80'inden ön planda sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir [29].

Sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülmektedir. Sigara içen ve sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olan kişilerde yıllık beklenen FEV1 değerindeki düşüş sağlıklı bireylere göre daha hızlı olduğundan, ilerleyen yaşla birlikte klinik olarak belirgin KOAH gelişmesi kaçınılmaz olacaktır.

Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin otuz kata kadar arttığı, KOAH nedeni ile gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara öyküsü saptanır [30].

Değişik sigara çeşitleri (nikotini düşük olan sigaralar, ince sigaralar vb.) ve tütün kullanım şekillerinden (nargile, pipo vb.) hiçbirinin KOAH gelişme riskini azaltmadığı bilinmektedir [31].

Pasif olarak sigara dumanına maruziyetin de, akciğerlerin toplam inhale partikül ve gaz yükünü artırarak solunumsal semptomlara ve KOAH gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir [32].

Genetik faktörler; KOAH gelişimine yol açan en iyi bilinen genetik faktör, bir proteaz enzim inhibitörü olan alfa-1 antitripsin eksikliğidir [33].

Alfa-1 antitripsin eksikliği tüm KOAH' lı hastaların sadece %1-3 ünde görülmektedir. Belirgin risk faktörü olmayan ve 40 yaş altında ortaya çıkan amfizem ağırlıklı KOAH' lılarda, alfa-1 antitripsin eksikliği mutlaka düşünülmelidir. Genetik çalışmalarında KOAH patogenezinde farklı birçok genin rolü olduğu ileri sürülmüşse de bu çalışmaların sonuçları genellikle tutarsız olup, KOAH gelişmesinde α -1 antitripsin eksikliği dışında etkili fonksiyonel genetik varyantlar saptanamamıştır.

Mesleki toz ve kimyasallar: KOAH gelişiminde temel risk faktörü sigara içimi olmakla birlikte, mesleki ortamda inhalasyon yolu ile uzun süreli maruziyet de KOAH gelişiminde rol oynamaktadır. ABD de yapılan NHANES III çalışmasında ABD'deki KOAH olgularının %19.2' sinin iş ortamı kaynaklı olduğu gösterilmiştir [29]. Yine aynı çalışmada hiç sigara içmemiş çalışanlarda görülen KOAH olgularının %31.1' inden mesleki maruziyet sorumlu bulunmuştur.

İç ve dış ortam hava kirliliği: Özellikle kırsal kesimde yaşayanlarda, ısınmak veya yemek pişirmek amacıyla yetersiz havalandırılan evlerde odun, tezek veya kömürün açık ateşte, duman yalıtımı kötü olan sobalarda kullanılması, iç ortam kirliliğine neden olabilir.

Biyomas yakıt maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH' dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [34].

Dış ortamdaki hava kirliliğinin tek başına KOAH gelişimine neden olduğuna dair yeterli veri mevcut değildir. Ancak dış ortam hava kirliliğinin solunum ve kalp hastalıklarının alevlenmesine neden olduğu bilinmektedir.

Akciğerlerin büyüme ve gelişimi: Akciğerlerin gelişimi, gebelik sürecinden başlayarak doğum ve çocukluk dönemi ile doğrudan ilişkilidir. Gebelik ve çocukluk çağında akciğerin

büyümesini etkileyen herhangi bir faktör kişide KOAH gelişme riskini arttırmaktadır [35]. Sigara içen gebelerde erken doğum riskiyle beraber çocuklarında düşük doğum ağırlığı sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığına sahip çocuklar sık ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyon geçirmeleri nedeniyle, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacak ve düşük solunum fonksiyonlarına sahip olacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir [36]. Yine yapılmış olan çalışmalarda geçirilmiş akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH' ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur [18].

Kötü beslenme ve düşük sosyoekonomik durumun; KOAH gelişme riskini artırdığına ilişkin görüşler olsa da bu görüşün diğer risk faktörleri olan iç ve dış ortam hava kirliliğine maruziyet, kalabalık ortamda yaşama, beslenme bozuklukları gibi diğer faktörleri kapsayıp kapsamadığı net değildir.

2.1.8. Patogeneze

KOAH; sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonrası akciğerde oluşan enflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarında hasarlanma ile ortaya çıkan bir hastalıktır [37]. KOAH da ortaya çıkan semptomlar, fonksiyonel kayıplar ve komplikasyonlar altta yatan enflamasyon ile açıklanabilmektedir. KOAH' daki enflamasyon normal sigara içenlerdeki enflamasyona, enflamatuvar hücrelerin profili ve belirteçler bakımından çok benzerdir. Ancak KOAH' da normal sigara içicilerine göre daha abartılı bir enflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Sigara içmeyen ancak KOAH olan hastalardaki enflamasyon net olarak açıklanamamaktadır. Bu hastalardaki enflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Sigarayı bırakmış kişilerde enflamatuvar sürecin devam ettiği gösterilmiş olup bu duruma sebep olarak otoimmünite veya persistan enfeksiyonların sorumlu olduğu endojen mekanizmalar suçlanmıştır [38].

KOAH gelişimine yol açan solunan gazlar ve zararlı partiküller akciğerde kronik enflamasyona neden olarak doku harabiyetini başlatır. Harabiyetin sınırlanmasını sağlayan savunma mekanizmalarına zarar vererek ve onarım mekanizmalarını bozar.

KOAH' da enflamasyondan sorumlu başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller ve CD8+T lenfositlerdir. İn hale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları

uyarır. Aktive olan enflamatuvar hücrelerden salınan lökotrien B4 (LTB 4), interlökin 8 (IL 8), tümör nekroz faktör α (TNF α) gibi mediatörler doku harabiyetine ve aşırı mukus salgılamasına neden olur. Akciğerin terminal hava yollarına enflamatuvar hücre göçü olurken, enflamatuvar hücrelerden akciğer ekstrasellüler matriksini (ECM) parçalayan nötrofil elastaz gibi proteinazlar salgılanır ve ECM hasarı ortaya çıkar. Enflamasyonun yanı sıra proteaz-antiproteaz dengesinde bozulma ve oksidatif stres de KOAH patogeneğinde rol oynayarak enflamasyonun şiddetini artırmaktadır [39, 40]. Akciğerde meydana gelen kronik enflamasyon sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankimal hasar ve damar yatağında değişiklikler ortaya çıkar [39, 40].

Bronş duvarının histopatolojik incelemesinde duvar epitelinde yer yer harabiyet, periferik hava yollarında goblet hücre sayısında artış, epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T lenfosit birikimi izlenmektedir. Ayrıca bronş duvarında geçirgenlik artışına bağlı olarak ödem ve düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır [39].

KOAH' da havayolu obstrüksiyonunun temel alanı küçük hava yolları olarak gösterilmiştir [4]. Küçük hava yolları çapları 2 mm den küçük olan ve kıkırdak içermeyen hava yolları olup ağırlıklı olarak respiratuvar bronşiolle ve distalindeki ünitelerden oluşmaktadır. Dolayısıyla hem taşıyıcı hava yolları, hem de gaz değişiminin gerçekleştiği alanlar olarak tanımlanmaktadır [41].

Küçük hava yolları, fonksiyonel bozukluğun temelinde yer alan hava yolu direnci artışından sorumlu tutulmaktadır. Hastalık şiddetinin artmasına bağlı olarak küçük hava yollarındaki enflamatuvar ve yapısal değişikliklerin arttığı belirtilmektedir [5].

Küçük hava yollarında oluşan histopatolojik değişiklikler; submukozal müköz bezlerde ve goblet hücrelerinde genişleme ve sayıca artış, fokal squamöz metaplazi, inflamasyon, intraluminal mukusta ve kas kitlesinde artış, fibrozis, obliterasyon ve hava yollarında daralmasıdır.

Küçük hava yollarında başlayan bu patolojik süreç; hava yolunda direnç artışına ve hava yollarını açık tutan alveoler tutamaların kaybı ile birlikte ekspiryumda gerekli itici basıncın sağlanamaması sonucu gelişen hava akım kısıtlılığına yol açar.

2.1.9. Fizyopatoloji

KOAH' da görülen fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus üretimi, siliyer fonksiyon kaybı, hava akım kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve sonucunda gelişen kor pulmonaledir [37].

KOAH' ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu aşırı eforla artan ekspiratuvar hava akım kısıtlılığıdır. KOAH'da hava yolu obstrüksiyonu; genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollajen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybına ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve enflamasyona bağlıdır [42].

Enflamatuvar hücrelerin rol aldığı kronik inflamasyon ve proteaz-antiproteaz dengesizliği KOAH'lı hastalarda parankimal hasara yani amfizeme neden olur [40, 43].

KOAH' da erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuvar kolunda konkavlaşma gözlenir. Orta-ileri KOAH' da ise başta FEV1 olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında azalma gözlenir [44].

Sağlıklı kişilerin, egzersiz durumunda artan ventilatuvar ihtiyacı karşılamak üzere akciğer volümlerini ve akım hızlarını arttıracak rezervi vardır. İleri dönem KOAH' lı hastalarda ekspiryumda tidal akım maksimum akım hızına eşittir, zaman zaman onu geçebilir. Buna hava akım kısıtlanması adı verilir. Egzersiz sırasında ise bu hastaların tidal volümü sağlamaları için yüksek volümlerde solumaları gerekir ve bu da solunum işini artmasına ve dispneye neden olur [44,45].

KOAH' lı hastalardaki önemli bir fizyolojik mekanizma da pulmoner hiperinflasyondur. Pulmoner hiperinflasyon, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)'nin TLC' sinin üzerine çıkması olarak tanımlanır [44].

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması, alveol duvar hasarı sonucunda destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle kompresyona uğrayarak erken kapanması ve hava hapsi pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ilerleyen dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir [46].

Hiperinflasyon efor sırasında daha da belirginleşir. Pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak yüksek akciğer volümlerinde soluma hastanın ventilatuvar pompası üzerine olumsuz etki gösterir ve mekanik dezavantaja neden olur. Bu hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite (IC) ve inspiratuvar rezidüel volüm (IRV) belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalma meydana gelir [47].

KOAH' da proteaz ve oksidanların parankimde alveol duvarı ile birlikte pulmoner arter kapillerlerine de zarar vermesi sonucu ventilasyona ek olarak perfüzyon da etkilenir [48]. Artan hava yolu direnci ile alveollerin ekspiryumda boşalması zorlaşacağından, alveol duvar geriliminin artması sonucu duvardaki kapillerlere baskı uygulanır. Benzer şekilde bül ve kist alanlarındaki distansiyon da periferindeki pulmoner kapillerlere mekanik baskı yaparak perfüzyonun daha fazla etkilenmesine neden olur [48].

KOAH' ta hipoksi, trombositlerden Tromboksan A₂ (TxA₂) salınımını arttırarak pulmoner arter kapillerlerinde trombüs oluşmasına neden olur. Hipoksi, pulmoner arter kapiller duvarındaki düz kas hücrelerini spazm yönünde etkiler ve 'hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon' oluşur. Pulmoner arter alanlarında hipoksik vazokonstrüksiyon, trombüs ve emboliler nedeniyle meydana gelen kısıtlanmalar da perfüzyonu olumsuz yönde etkiler [49].

KOAH' lı hastalarda alveoler ventilasyon/perfüzyon (VA/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olur [48,45].

VA/Q oranının dağılımı altta yatan patolojiye göre farklılık gösterir. Amfizemde kapiller alanların parçalanması sonucu ile perfüzyon bozulmuştur. Bu durumda VA/Q oranının yüksektir. Kronik bronşit de ise hava yollarında daralma nedeniyle ventilasyon bozulur ve VA/Q oranı belirgin olarak azalır. Yine VA/Q bozukluğuna bağlı olarak fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları normal kişilere göre KOAH' lı hastalarda belirgin olarak artar [50].

2.2. KOAH' lı hastalarda egzersiz kısıtlanmasında fizyopatogenez

KOAH' lı hastalarda hastalık şiddetinin artmasıyla beraber egzersiz kapasitesinde azalma gözlenir. Egzersiz kapasitesindeki azalma sıklıkla nefes darlığı, yorgunluk ve bacak ağrısı şeklinde kendini gösterir [51].

Literatür verilerinde, egzersiz kısıtlanmasında en sık görülen semptom olarak nefes darlığı belirtilmekle beraber, bizim toplumumuzda gerek yaşam tarzı ve koşullar nedeniyle (sedanter yaşam, kondüsyonsuzluk vs.) gerekse hastalığa sekonder olarak gelişen iskelet sistemindeki değişiklikler nedeniyle bacak ağrısı ve yorgunluk şikayetlerinin daha sık görülebileceği belirtilmiştir [52].

KOAH' da egzersiz kapasitesi birçok faktöre bağlı olarak azalmaktadır. Ventilatuvar kısıtlanma başta olmak üzere, solunum kasları ve iskelet kaslarındaki yapısal ve fonksiyonel değişimler, kardiyak fonksiyonlardaki değişiklikler ve nutrisyonel durum egzersiz toleransını etkilemektedir.

2.2.1. Pulmoner nedenler

2.2.1.1. Ventilatuvar kısıtlanma

Koah' lı hastalarda egzersiz kapasitesini kısıtlayan faktörler arasında en önemli faktör solunumun kısıtlanmasıdır [53].

Solunum kısıtlanması, artmış olan ventilatuvar ihtiyacın azalmış olan ventilatuvar kapasite ile karşılanamaması sonucu gelişmektedir [54].

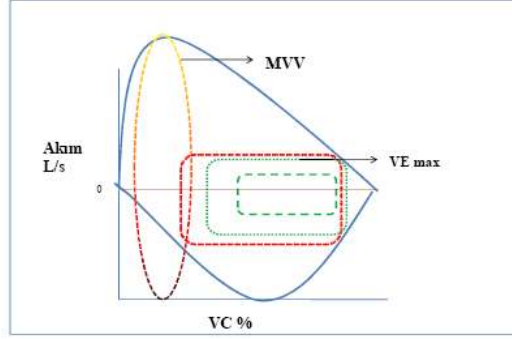
Ventilatuvar kapasiteyi etkileyen iki temel faktör, ventilatuvar talep ve rezervdir. Ventilatuvar talep; hipoksemi, vücut ağırlığı, metabolik hız, kardiyopulmoner fitness düzeyi gibi faktörlerden etkilenir. Ventilatuvar rezerv ise havavayolu direnci , elastik geri çekme kuvveti ve akciğer volümleri başta olmak üzere, solunum kas fonksiyonu, kas kütlesi, yaş ve ilave diğer hastalıklardan etkilenmektedir [55].

Orta ve ileri KOAH' ta egzersizde ventilatuvar kısıtlanmayı en iyi gösteren bulgulardan birisi solunum rezervinin azalmasıdır, bu hastalarda dakika ventilasyonunun maksimum istemli ventilasyona oranı (VEmaks / MVV) %100'e yaklaşır veya geçer [56].

Egzersiz esnasında maksimal ventilatuvar kapasite ve pulmoner mekaniği göstermek için; maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar akım-volüm eğrisinin kullanımı yararlı olmaktadır.

KOAH da tüm akciğer volümlerinde maksimal ekspiratuvar akım hızı azalır, maksimal inspiratuvar akım ise daha az etkilenmekle beraber azalmaktadır [57].

Maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar akım–volum eğrisi içinde egzersiz tidal akım–volum eğrisinin çizdirilmesi, egzersiz sırasında ekspiratuvar akım kısıtlanmasını göstermek için kullanılabilir (Şekil 1).



Sekil 1: İstirahat maksimum ekspiratuvar ve inspiratuvar akım-volüm eğrisi içinde, maksimum istemli ventilasyon (MVV) eğrisi ve egzersiz sırasında tidal akım – volüm eğrisi

KOAH’ da hafif egzersiz sırasında bile ekspiratuvar akım kısıtlılığı gelişmekte ve ekspirum sonu akciğer volümü (EELV) artmaktadır. Bu durum, ventilatuvar kısıtlanmanın önemli bir göstergesidir. Gelişen dinamik hiperinflasyon; inspiratuvar kas uzunluğunu azaltır, solunum işi ve oksijen tüketimini artırır [58]. Pik egzersiz sırasında ise akım kısıtlanması tüm ekspirumu kapsar; aynı zamanda inspiratuvar akım kısıtlanması da görülür. Inspiratuvar akım rezervi önemli ölçüde azalır. EILV, TLC’ ye yaklaşır. EILV’ daki bu artış (EILV/TLC >%90) ventilatuvar kısıtlanmanın önemli bir göstergesidir [55].

KOAH’ da, egzersiz sırasında artan ventilasyon ihtiyacı;

- 1) EELV’ nin artırılarak ekspiratuvar akımda artış ,
- 2) Inspiratuvar akım hızındaki artış ile ekspirum zamanının azaltılması böylece ekspirum zamanının artırılması yoluyla sağlanır.

Ekspiratuvar akım kısıtlılığında EILV' ndeki artış yeterli değilse, bu hastalarda inspiratuvar kas yorgunluğu ve güçsüzlüğü, göğüs duvarı kısıtlanması veya akciğerin artmış elastik yükü aklı gelmelidir [58].

2.2.1.2. Solunum kas disfonksiyonu (Dinamik hiperinflasyon)

Solunum kas gücü, KOAH' da egzersiz toleransını etkileyen önemli faktördür. KOAH' da solunum kaslarında hem yapısal hem de fonksiyonel olarak değişimler olmaktadır. Inspiratuvar kas fonksiyonları, maksimal inspiratuvar basınç ve inspiratuvar kaslar üzerindeki mekanik yüke (elastik recoil ve rezistans ile ilgili) bağlıdır. İstirahatte maksimal ventilatuvar basıncın oldukça azalması inspiratuvar ve ekspiratuvar kas fonksiyon bozukluğu ile birlikte. Bu olgularda solunum kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu sık gözlenen bulgulardır. Egzersiz sırasında inspiratuvar kaslara (özellikle diyafragma) aşırı yük binmektedir. Dinamik hiperinflasyona bağlı olarak bu olgularda egzersiz sırasında görülen ventilasyondaki artış tidal volüm artışı ile değil, frekansın artırılmasıyla sağlanmaktadır. Bunun sonucunda inspiratuvar kaslara ek bir yük binmektedir [59].

KOAH' da hem solunum kas güçsüzlüğünün olması hem de egzersiz sırasında eklenen egzersiz –bağımlı güçsüzlük nedeniyle egzersiz toleransı azalmaktadır.

2.2.1.3. Gaz değişimi

KOAH' da ölü boşluğun tidal volüme (V_d/V_t) oranındaki artış sebebiyle eşit dağılım göstermeyen ventilasyon cevabı, yani dakika ventilasyonunun karbondioksit üretimine oranında artış (VE/V_{CO_2}) vardır. Metabolik asidoza karşı körleşmiş bir dakika ventilasyonu (VE) cevabı nedeniyle alveoler ventilasyon azalmıştır. Bu nedenle parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) artabilir veya normal kalabilir [56].

Orta- ileri KOAH' da egzersizle parsiyel oksijen basıncı (PO_2) azalır, PO_2 azalma nedenleri olarak mikst venöz kandaki oksijenin azalması, V/Q oranı azalması, şantlar, hipoventilasyon ve diffüzyon defekti gösterilmektedir. İleri evre KOAH olgularında arteriyel

hipoksemi kaslarda oksijen dağılımında azalmaya sebep olarak egzersiz performansını etkiler [45].

Egzersizle artan hipoksemi kas kapillerlerine oksijen sağlanmasını ve oksijenin kaslara difüzyonunu belirgin olarak azaltır. Yapılan bazı araştırmalarda KOAH' da egzersiz kısıtlanmasının kan akımı ile kaslara gelen oksijen hacminde azalmaya bağlı olmadığı, daha çok oksijen transportu ve kullanımındaki soruna bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir [60].

2.2.1.4. Kardiyovasküler nedenler

Egzersiz kısıtlanmasının kardiyovasküler nedenleri; atım volümünün azalması, anormal kalp hızı (HR) cevabı, anormal pulmoner ve sistemik dolaşım, dinamik hiperinflasyonun ortaya çıkardığı hemodinamik bozukluklardır.

KOAH' da genellikle kardiyak output (CO) oksijen tüketimi (VO₂) ile paralel artış gösterir. Pik egzersizde VO₂'deki azalma ile beraber CO 'de azalır. Kalp hızı (HR) genellikle sağlıklı kişilere göre daha düşüktür, çünkü kardiyovasküler sistem relatif olarak zorlanmamaktadır. Oksijen pulse oranı (O₂/HR) ventilatuvar kısıtlanma, hipoksemi ve hemodinamik değişiklikler sonucu genellikle azalmaktadır [56].

Egzersizde gelişen periferik vasküler direnç (PVR) artışı nedeniyle pulmoner arter basıncı artar, özellikle orta ve ileri KOAH' da sağ ventrikül fonksiyonu olumsuz yönde etkilenir ve egzersiz kısıtlanmasında etkili olabilir [57].

2.2.1.5. Periferik nedenler

Nutrisyonel durum; direkt olarak aerobik kas kapasitesine ve egzersiz toleransına etkilidir. İskelet kasları; KOAH' da iskelet kaslarında gözlenen değişiklikler egzersiz kapasitesini etkiler.

İskelet kas kitlesinde azalma, kas fibril tiplerinde değişim, oksidatif kapasitede azalma, kas gücünde ve enduransında azalma gözlenir .

Orta ve ileri KOAH' da iskelet kas kitlesindeki ortalama kayıp %30 oranında olup, quadriceps kas gücündeki azalma belirgindir. Egzersiz sırasında azalan kas gücüne bağlı olarak, KOAH olgularının %40-45'inde bacak eforunun algılanmasına bağlı olarak egzersiz erken sonlandırılır. KOAH' da kas fibrilleri hızlı kasılabilme özelliğinde olan, oksidatif kapasitesi

düşük olan tip IIb lehine artış gösterir. Mitokondriyal enzim aktivitesinde ve oksidatif kapasitede azalma meydana gelir. Egzersizde hücre içi düşük Ph, Adenozin trifosfat (ATP) ve fosfokreatinin inorganik fosfata oranında azalma, laktik asitte artma bu olgularda bozulmuş oksidatif kapasite ve erken anaerobik metabolizma gelişimini gösterir [59].

Bunların sonucunda bu olgularda iskelet kaslarında bozulmuş enerji metabolizması ile birlikte periferik kas güçsüzlüğü gözlenir; bu durum da egzersiz kısıtlanmasına neden olur.

2.3. Küçük Hava Yolu Hastalığının Gösterilmesi

Küçük hava yolları; çapları 2 mm' den küçük olan hava yolları olup, hava yolu direncinin küçük bir bölümünden sorumludur. Kesit alanlarının çok büyük olması total hava yolu direnci üzerindeki etkilerini %10 düzeyine indirmektedir. Bu nedenle yaygın küçük hava yolu obstrüksiyonu olması durumunda bile klinik ve fonksiyonel olarak anlamlı bir bulgu ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle küçük hava yolu patolojilerini tanımlamak son derecede güçtür.

Küçük havayolu hastalığı tanısında MBW gibi girişimsel olmayan yöntemlerden faydalanılmaktadır. Küçük havayollarında ventilasyon homojenliğindeki bozukluk, farklı akciğer ünitelerindeki basınç-volüm özelliklerinden kaynaklanan iletilen akımdaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. En az ventile olan, yani en fazla N₂ (nitrojen) konsantrasyonuna sahip ünite ekspiryumda en geç boşalmaktadır. Bu bilgiye dayanarak, MBW testinde, ardışık her ekspiryum havasında nitrojen konsantrasyonundaki değişikliğin analizi ile küçük havayolu düzeyindeki ventilasyon inhomojenitesi hakkında fikir edinilebileceği ileri sürülmüştür [61].

MBW testinin yapılış aşamaları Tablo 1 de belirtilmiştir [63]. Testin değerlendirmesi dört fazda yapılır: Birinci fazda, ekspire edilen hava, tamamen oksijen içeren ölü boşluklardan geldiği için N₂ içermez. İkinci faz, ölü boşluk ve alveollerin gaz karışımından oluşur ve N₂ yükselmeye başlar. Üçüncü faz ise alveoler kompartmandaki nitrojen konsantrasyonunu ifade eder. Alveolar plato bu fazda oluşur ve alveoler platonun eğrisi ventilasyonun inhomojenitesini verir. Dördüncü fazda, düşük akciğer volümlerinde, özellikle orta ve üst zonların alveollerinin boşalmasına bağlı olarak nitrojen konsantrasyonu hızla yükselir. Bunlar inspiryum başında daha fazla nitrojen alan bölgelerdir. Vital kapasitenin son üçte birlik kısmında, nitrojen konsantrasyonunun yeniden artmaya başladığı bu volüm, bize kapanma volümünü (CV) verir. Kapanma volumü, ekspiryum havasında küçük hava yollarının kapanmaya başladığı akciğer

volümü olup yaklaşık olarak vital kapasitenin % 10 u kadardır. Sağlıklı bir insanda tidal volümde yapılan solunumda, ekspiryum sonunda tüm hava yolları açıktır. Zorlu bir ekspiryum yapıp akciğer hacmi, rezidüel volüm düzeyine düşürülürse, periferik havayollarının bir kısmı kapanmaya başlar. Bu kapanma bazallerden apekse doğru olmaktadır. Periferik hava yollarının obstrüksiyonu kapanma volümünün artmasına neden olur. Kapanma volümü, sigara içenlerde ve yaşlı bireylerde, sağlıklı ve genç yaştaki bireylere göre artmıştır [63].

Tablo 1: MBW testi [63].

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

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

1975 yılında *Paiva ve arkadaşları* tarafından, MBW testi ile ardışık ekspiryumlarda saptanan nitrojen konsantrasyonundaki değişikliğin değerlendirilerek, iletici ve periferik havayolu ventilasyonunun özellikleri hakkında bilgi edinilebileceği ileri sürülmüştür [64].

1997 yılında *Verbanck ve arkadaşları* tarafından, aynı teknikle, sağlık sorunu ve sigara öyküsü olmayan bireylerde havayolu hiperreaktivitesi oluşturularak, öncesi ve sonrasında MBW testi yapılmıştır. Scond ve Sacin göstergeleri ile akciğerin iletici ve periferik zonlarındaki ventilasyon inhomojenitesi araştırılmıştır [61].

Araştırma sonucunda ventilasyondaki inhomojenitenin proksimalden distal zonlara doğru ilerlediği ve paralel havayollarında daralma ile havayolu genelinde kalibrasyonda azalma olduğu belirtilmiştir.

Verbanck ve arkadaşlarının çalışmalarında, her soluk için nitrojen konsantrasyonundaki değişimin, volüm ile fonksiyonu alınarak, alveoler eğim (S) hesaplanmış, bulunan alveolar eğim her nefes için, ortalama N_2 konsantrasyonuna bölünerek normalize alveoler eğim (S_n) elde edilmiştir. Soluk sayısı ve volümlerinin standardize edilmesi için akciğer devir hızı (TO) terimi kullanılmıştır. Kişinin her soluğundan elde edilen S_n değerleriyle, $TO_{1.5}$ ($TO_{1.5}$, yaklaşık olarak 5. nefesi karşılamaktadır) ile TO_6 arasında lineer regresyon kurularak S_{cond} 'a ulaşılmıştır (Tablo 2). İletici havayollarında ventilasyonda kısıtlılık olması durumunda, normalize alveoler eğimin artmasına bağlı olarak S_{cond} ' un artacağı vurgulanmıştır. S_{cond} birinci nefesin TO'su ile çarpılıp, elde edilen sonuç, ilk nefesin S_n değerinden çıkarılınca S_{acin} elde edilmiştir (Tablo 2). S_{cond} 'un iletilen zonlardaki, S_{acin} 'in ise asiner zonlardaki ventilasyonun inhomojenitesinin iyi bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışma grubunun, havayolları ventilasyonunun inhomojenitesini gösterme amaçlı yaptıkları başka bir çalışmada [65], 45 yaş üstünde, atopik olmayan, reversibilitesi negatif, sigara paket yılı ≥ 10 olan, 20 stabil KOAH'lı hasta grubu değerlendirilmiştir. KOAH' lılarda, iletilen ve asiner havayollarındaki ventilasyon inhomojenitesini gösteren, yüksek S_{cond} ve S_{acin} değerleri saptanmıştır. Bu değerlerin, KOAH' lı hastalarda, FEV_1/FVC değeri ile korele oldukları gözlenmiştir.

Tablo 2: S_{cond} ve S_{acin} 'in Hesaplanması

S = alveolar eğim= her soluk için faz III'teki N_2 konsantrasyonu değişiminin volüm ile fonksiyonu alınır.
S_n = normalize alveolar eğim= alveolar eğim/ tepe N_2
TO = lung turnover = akciğer devir hızı= kümülatif ekspire edilen volüm /FRC
S_{cond} = S_n değerleri ile $TO_{1.5}$ ile TO_6 arasında lineer regresyon kurulur.
S_{acin} = 1. Soluk S_n – S_{cond} x 1. Soluk TO

2.4. Semptomlar/Tanı ve Evreleme

2.4.1. Semptomlar

KOAH' lı hastaların başlıca yakınmaları, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığıdır. Hastalar genellikle FEV1 değerleri beklenenin %50'si olduğunda hafif egzersizde nefes darlığını hissetmeye başlarlar. Hastalarda sıklıkla sabahları daha da şiddetlenen ve çoğu zaman prodüktif kronik bir öksürük bulunur. Enfeksiyon ile seyreden akut ataklar öksürük, balgam miktarı ve pürülansında artışa, hışıltılı solunum, nefes darlığı ve bazen de ateş gelişimine neden olmaktadır. İleri aşamalarda hipokseminin sonucu olarak siyanoz gelişir . Hipoksik ve hiperkapnik hastalarda sağ kalp yetmezliği ve ödem gelişmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında hemoptizi de görülebilir. Hemoptizi ortaya çıktığında pnömoni, tümör, bronşektazi ya da kalp yetersizliği ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Zaman zaman göğüs ağrısı şikayeti de olabilir. Genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp gelişen bir komplikasyon (pnömotoraks, pulmoner tromboemboli, kardiyak patoloji) nedeniyle ortaya çıkar.

KOAH' ın sistemik etkilerine bağlı olarak iştahsızlık ve kilo kaybı ileri evre hastalıkta sık görülür. Bu durum solunum işindeki ve TNF α yapımındaki artış ile ilişkilendirilmiştir [49].

2.4.2. Tanı ve evreleme

KOAH' da solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı izlemede en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. KOAH tanısının kesinleştirilebilmesi için spirometrik inceleme yapılması zorunludur. KOAH' da spirometrede saptanabilen en önemli değişiklik ekspiratuvar akımlardaki kısıtlanmadır. Bu nedenle spirometre ile FVC, FEV1, FEF%25-75 değerlerinde beklenen değerlere göre azalma saptanır. FEV1/FVC<%70 ise, FEV1 beklenen değerine göre normal kalsa (>%80) bile obstrüksiyon olduğu kabul edilir. Hastalığın şiddeti konusunda eğitsel amaçlı olarak yapılan basit bir sınıflama mevcut (Tablo 3) olup bu sınıflama pratik uygulamaya yöneliktir. Bu sınıflamada yer alan tüm FEV1 değerleri post bronkodilatör değerleri ifade etmektedir. Bu sınıflamaya göre KOAH dört evre olarak değerlendirilir [12].

Tablo 3: GOLD- şiddet derecelendirilmesi

Evre 1 (Hafif KOAH)	Hava akımı sınırlandırılması mevcuttur ($FEV_1/FVC < \%70$ ve beklenen $FEV_1 \geq \%80$). Bu bulgulara öksürük ve balgam çıkarma gibi kronik semptomlar eşlik edebilir.
Evre 2 (Orta KOAH)	Hava akımı sınırlandırılmasında kötüleşme ($FEV_1/FVC < \%70$, $\%50 \leq$ beklenen $FEV_1 < \%80$) ve genellikle semptomların ilerlemesiyle birlikte tipik olarak eforla oluşan dispne ile karakterizedir.
Evre 3 (Ağır KOAH)	Hava akımı sınırlandırılmasında kötüleşme ($FEV_1/FVC < \%70$, $\%30 \leq$ beklenen $FEV_1 < \%50$) mevcuttur.
Evre 4 (Çok ağır KOAH)	Ağır hava akımı sınırlandırılması ($FEV_1/FVC < \%70$, beklenen $FEV_1 \leq \%30$) veya solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliğinin klinik bulgularının varlığı ile karakterizedir.

2.5. Egzersiz Testleri

Egzersiz testi ile organizmanın metabolik durumu, kardiyak, pulmoner, nöromusküler sistemlerin fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesi yoluyla farklı patolojilerin aydınlatılması amaçlanır.

Egzersiz testi, istirahat halinde belirlenemeyen kardiyopulmoner ve nöromusküler kapasitenin ölçümü sonucu hastanın fonksiyonel özelliklerini yansıtarak, egzersiz toleransının ve egzersizi kısıtlayan faktörlerin belirlenmesinde, tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli rol oynar. Kardiyak ve pulmoner kökenli dispnenin ayırımına ve akciğer fonksiyon testleri ile açıklanamayan dispnenin değerlendirilmesine olanak sağlar.

Egzersiz testleri Performans egzersiz testi (PXT) ve klinik egzersiz testi (CXT) olmak üzere iki gruba ayrılır. Performans egzersiz testi; genellikle sağlıklı bireylerde aerobik kapasitenin veya kondüsyonun değerlendirilmesi, egzersiz reçete edilmesi, egzersiz eğitime cevap ve yaşam şeklinin değiştirilmesinin değerlendirilmesinde kullanılır [54, 12].

Klinik egzersiz testleri ise; hastalık semptom ve bulguları olan bireylerde teşhis, risk değerlendirilmesi, hastalık seyrinin takibi ve tedavi girişimlerine cevabın ortaya konulmasında kullanılır [54,12].

Egzersiz cevabı, bir dizi değişken göz önüne alınarak normal ya da anormal olarak değerlendirilir. Değerlendirmenin ölçeği; uygulanan egzersiz testinin tipine, ne kadar verinin elde edildiğine ve beklenen normal cevabın ne olduğuna bağlıdır. Normal cevap, maksimal veya submaksimal efor düzeyinde tanımlanabilir Herhangi bir anormallik tespit edildiğinde bilinen anormal egzersiz cevap modellerine göre değerlendirilme yapılır [12].

Egzersiz testinin kardiyovasküler sebeplerle sonlandırılması normal olabilir, fakat anormal bir kardiyovasküler cevap ya da bozulmuş oksijen taşınması ile ilişkili olduğu zaman, kalp veya dolaşım hastalıklarına veya uygulanmakta olan tedavinin etkisine bağlı olabilir [54].

Solunumsal sınırlama genellikle anormaldir ve solunum kaslarının ya da akciğerin hastalıklarına işaret etmektedir.

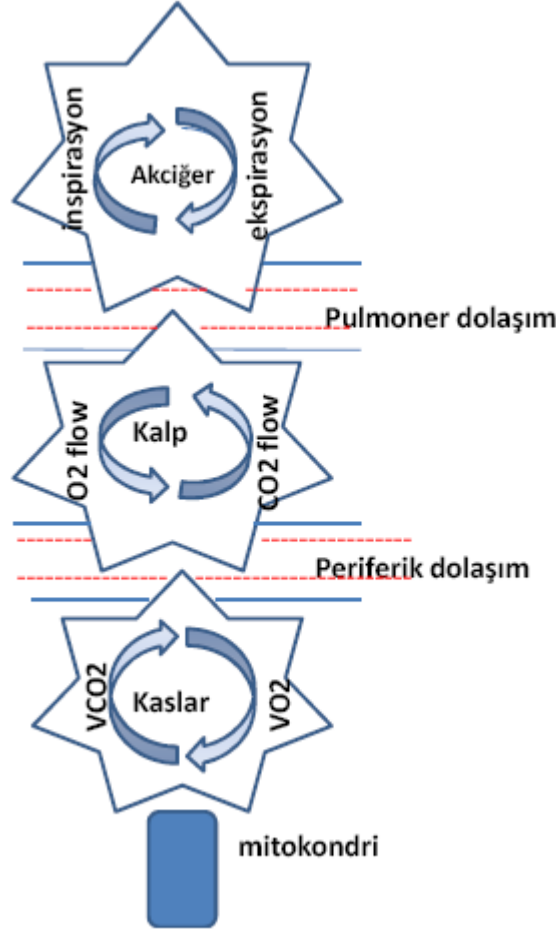
2.5.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET)

Egzersiz sırasında iskelet kaslarının artan enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla, oksijenin atmosferden alınıp mitokondrilere taşınması sırasında oluşan olayların koordineli bir şekilde birbirini takip etmesiyle egzersiz normal bir şekilde tamamlanır.

Maksimal şiddette egzersiz için gerekli olan oksijen (O₂) miktarı O₂ taşıma kapasitesini aşarsa, fonksiyonları bozulmuş organlar bu strese cevap vermekte yetersiz kalıp semptom ortaya çıkarsa egzersiz intoleransından söz edilir. Sonuç da ekstremité güçsüzlüğü, nefes darlığı, anjina veya kladikasyo gibi semptomlar ortaya çıkar [66, 67].

Egzersize cevapta önemli role olan sistemler solunum sistemi, dolaşım sistemi ve kaslardır. Bu testlerin değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında kullanılan birçok parametre özellikle bu organların fonksiyonlarını yansıtmaktadır. *Wasserman*'ın klasik dişliler şemasında (Şekil 2) bu üç organdaki O₂ transferi görülmektedir [68].

Hüresel ve pulmoner solunum için gaz transport mekanizmalarının gösterildiği bu şemada egzersizde rolü olan bu üç sistemin fizyolojik komponentlerinin birbirine ne kadar bağımlı olduğu ifade edilmektedir.



Şekil 2: Atmosfer ve mitokondriler arası O₂ transferi [69].

KPET oluşturulan bilgisayarlı egzersiz sistemi aracılığı ile egzersize katılan organların ayrıntılı fizyolojik değerlendirmelerine imkan veren modern ve gelişmiş sistemlerle yapılmaktadır.

Bu sistemler verilerin kaydedilmesi ve saklanması sağlayan bir bilgisayar, egzersizin yapılacağı yürüme bandı (treadmill) veya bisiklet ergospirometresi, gaz konsantrasyonlarının ölçülebilmesi için metabolik analizör, akım ve volümlerin ölçülebilmesi için flow sensörler, elektrokardiyografinin (EKG) monitörizasyonu için monitörler ve pulse oksimetreden oluşur [56].

Yürüme bandı ile yapılan testlerde hastaya uygulanan iş, istirahat ve ısınma döneminden sonra giderek hızın ve eğimin artırılması ile uygulanmaktadır. Hastanın uyumuna göre seçilebilecek çeşitli hız ve eğim derecelerinde yürüme bandı protokolleri uygulanır. Yürüme bandı ile yapılan KPET’ de bisiklet ergometrisine göre % 7-10 daha fazla pik VO₂ değeri

saptanmaktadır. Böylece maksimum egzersize daha çabuk ulaşılmaktadır. Yürüme bandının bisiklet ergometrisine göre dezavantajı; laboratuvarında daha büyük bir alan kaplaması, test sırasında hastanın cihazın ön kısmından elleri ile destek alması sonucunda metabolik değerlerde yanlışlıklara sebep olabilmesi, testin durdurulması sırasında harekete bağlı olarak denge ile ilgili sorunlar ve test sırasında hastanın düşme riskinin olmasıdır. Yürüme bandı ile iş yükünü birimlendirmek zordur çünkü iş yükü uygulanması eğim ve hız olmak üzere iki farklı parametre ile yapılmaktadır.

Bisiklet ergometrisinde ise yine istirahat ve ısınma döneminden sonra pedallara watt cinsinden giderek artan yük uygulanmakta ve hastanın maksimum egzersiz performansına ulaşması sağlanmaya çalışılmaktadır. Bisiklet ergometrisi ile uygulanacak iş yükü boy, kilo, cinsiyet, istirahatteki tahmini oksijen tüketimi gözönünde bulundurularak standart bir formülle hesaplanabilmektedir.

Genel olarak solunum sistemi hastalığı olan olgularda giderek artan iş yükü (ramp) protokolleri için daha uygun olması, iş yükünün hesaplanabilmesi gibi nedenlerle bisiklet ergometrisi tercih edilmektedir. Avantajları; az yer kaplaması, EKG, kan basıncı ve kolay satürasyon takibi, artefaktın ve düşme riskinin daha az olması, ramp ve endurans testi için daha uygun olmasıdır. Dezavantajı ise iyi bir uyum ve koordinasyon gerektirdiğinden bazı hastalar için yapılması daha zordur [70].

Her iki yöntem sırasında da (VO_2 , VCO_2 , HR, VE, IC, TV, T_i , T_e , T_i/T_{tot} , 12 derivasyon EKG) solunumsal ve kardiyak parametreler monitörize edilebilmekte ve kayıt yapılabilmektedir. Bisiklet ergospirometre protokolleri basamaklı, rampa ve sabit iş yüklü olmak üzere üç çeşittir. Klinik pratikte en çok kullanılan, basamaklı artan protokoldür. Bu test de hastalar üç dakika bazal, sonraki üç dakika pedala herhangi bir direnç uygulamadan ve daha sonra iş yükü dakikada 5-25 watt arasında arttırılarak pedal çevirirler. Bu sırada pedal çevirme hızı 40-70 arasında olmalıdır [56].

Maksimum aerobik kapasiteye 8-12 dakikada ulaşılır ve bu sürenin sonunda parametreler değerlendirilir.

Rampa protokolünde ise iş yükü aynı oranda artar, ancak artış saniyelere homojen olarak bölünebilir. Sonuçta benzer kardiyopulmoner ve metabolik yanıtlar elde edilir. Test öncesi klinik değerlendirmede hastaların öyküleri alınıp muayeneleri yapılmalıdır. Akciğer grafisi, solunum

fonksiyon testleri ve EKG dahil olmak üzere laboratuvar testleri tamamlanmış olup, KPET' in yapılma nedeni belirlenmelidir (Tablo 4).

Hasta test yapılmadan önceki en az 8 saatlik dönemde sigara içmemeli, bilgilendirilmiş olur formu alınmalıdır. Test deneyimli, eğitilmiş, testin kontrendikasyonlarını (Tablo 5) ve ne zaman sonlandırılacağını (Tablo 6) bilen kişiler tarafından yapılmalıdır.

Tablo 4: KPET uygulama endikasyonları [56].

1. Egzersiz toleransının değerlendirilmesi a) fonksiyonel kabın veya kapasitenin değerlendirilmesi b)egzersizi sınırlandıran faktörlerin ve fizyopatolojik mekanizmaların saptanması
2. Tanı konulmamış egzersiz intoleransının değerlendirilmesi a)intoleransa kalp ve akciğerin katılımının belirlenmesi b) istirahatteki kalp ve akciğerleri değerlendiren testlerle uyumlu olmayan egzersiz semptomları c) bir önceki KPET ile tanı konulamayan dispne
3. Kardiyovasküler problemi olan hastaların değerlendirilmesi a) kalp yetmezliğinde fonksiyonel değerlendirme ve prognoz b) transplantasyon yapılacak hastaların seçilmesi c) egzersiz reçetesi ve kardiyak rehabilitasyonun monitörizasyonu
4. Akciğer problemi olan hastaların değerlendirilmesi a) Fonksiyonel bozukluğun değerlendirilmesi b)KOA da egzersiz sınırlanmasının tespiti, egzersiz hipoksemisinin değerlendirilmesi, etdavi yanıtının objektif olarak değerlendirilmesi c)İnterstisyel akciğer hastalıklarında gaz değişiminin erken dönemde değerlendirilmesi d) Pulmoner vasküler hastalıklar e) Kistik fibrozis f) Egzersize bağlı bronkospazm
5. Preoperatif değerlendirme
6. Pulmoner rehabilitasyon için egzersizin değerlendirilmesi
7. Akciğer, kalp transplantasyonları öncesi değerlendirme

Tablo 5: KPET kontrendikasyonları [56].

KPET mutlak kontrendikasyonları	KPET rölatif kontrendikasyonları
Son 4 haftada miyokard infarktüsü	Sol ana koroner arter daralması
Unstabil anjina	Orta derece kalp kapak daralması
Semptomatik ve hemodinamik bozulmaya neden olan aritmiler, senkop	İstirahatte ağır arteriyel hipertansiyon (200>120 mm hg)
Akut myokardit veya perikardit, disekan anevrizma şüphesi	İleri derecede pulmoner hipertansiyon
Semptomatik ileri derecede aort darlığı	Taşiaritmi veya bradiaritmi
Kontrol altına alınamayan kalp yetmezliği, akciğer ödemi	Hipertrofik kardiyomyopati
Akut pulmoner emboli, alt ekstremitte trombozu	İlerlemiş veya komplike gebelik
Kontrol altında olmayan astım	İleri derecede atriyoventriküler blok
FEV1 < %30 beklenen	Ortopedik engel
PaO2 < 50 mmHg PaCO2 >70 mmHg	

Tablo 6: KPET sonlandırma kriterleri [56].

İskemiye düşündüren göğüs ağrısı
İskemik EKG değişiklikleri
Kompleks ektopi
İkinci veya üçüncü derece blok
Sistolik basınçta en yüksek değere göre 20 mmHg'den fazla düşme
Sistolik kan basıncı > 250 mmHg, diyastolik kan basıncının > 120 mmHg
Sol dal bloğunun ortaya çıkması
Beta blokör almayan hastalarda anlamlı kronotropik bozulma olması
Ortaya çıkan supraventriküler taşikardi
Oksijen saturasyonu < % 80
Semptomatik kladikasyo
Ani gelişen solukluk ve terleme, baş dönmesi
Siyanoz
Mental konfüzyon
Şiddetli nefes darlığı hissi
Hastanın teste devam etmek istememesi

Normal kişilerde egzersizi sınırlayan esas faktör, kardiyovasküler sistem olmakla birlikte, kardiyopulmoner hastalıklarda egzersizi sınırlayan en önemli faktör ise nefes darlığıdır [69].

2.5.2. KPET değerlendirilmesinde kullanılan parametreler

KPET ile egzersiz toleransının ve intoleransının nedenlerini açıklayabilecek parametreler elde edilir. Semptomlar (özellikle dispne ve bacak yorgunluğu), kalp hızı, solunum hızı, oksijen saturasyonu, EKG ve kan basıncı yakından takip edilmelidir. Test sırasında ölçülen parametreler (Tablo 7) ve parametrelerin normal değerleri (Tablo 8) tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 7: KPET sırasında ölçülen parametreler

1. Metabolik parametreler: O ₂ tüketimi (VO ₂), CO ₂ üretimi (VCO ₂), Solunum değişim oranı (RER), Anaerobik eşik (AT)
2. Kardiyak parametreler: Kalp hızı rezervi (HRR), O ₂ tüketiminin kalp hızına oranı – oksijen pulse değeri (VO ₂ /HR)
3. Solunumsal parametreler: Solunum rezervi (BR), Dakika ventilasyonu (VE), Tidal volüm (TV), tidal volüm sonu O ₂ basıncı (PETO ₂), tidal volüm sonu CO ₂ basıncı (PETCO ₂)
4. Gaz değişim parametreleri: Oksijen satürasyonu (SaO ₂), Ventilatuvar eşitlikler (VE/VO ₂ , VE/VCO ₂)

Tablo 8: Kardiyopulmoner egzersiz testinde beklenen normal değerler

1) Oksijen tüketimi; VO ₂ max > %84,2, anaerobik eşik > %40 VO ₂ max
2) Kardiyovasküler sistem; O ₂ pulse > %80, kalp hızı rezervi <15/dk, kan basıncı <220/90 mmHg
3) Solunum sistemi; Solunum rezervi (VE max/MVV) > %75 veya MVV- Ve max >11 lt, VT/VC <55, frekans < 60 /dk
4) Gaz değişimi; VE/VCO ₂ (AT' de) < 34, VD/VT < 0,28, PET CO ₂ <0, PaO ₂ >80 mmHg, P(A-a) O ₂ < 35 mmHg

VO₂ pik/max (Maksimum oksijen tüketimi); Dakika başına oksijen litresi olarak ifade edilen oksijen tüketimi olup, ölçülen oksijen tüketimi (ortalama) ile solunum sıklığı çarpımı neticesinde elde edilir. Egzersiz testi sırasında iş yükü arttıkça VO₂ artar ve belli bir yük düzeyinde nabız veya atım volümü sınırına ulaşıncaya iş yükü artsa bile VO₂ artmaz, plato çizer, VO₂ max a ulaşıldığını ifade eder. Eğer egzersiz maksimum düzeye ulaşılmadan sonlandırılırsa ulaşılan maksimum VO₂ düzeyine peak VO₂ denir. Klinikte en sık kullanılan peak VO₂' dir.

VO2 max aerobik kapasitenin en iyi ölçütü olup, kardiyorespiratuvar zindeliği değerlendirmek için altın standarttır [56].

VO2 max yaş, cinsiyet, vücut boyutları ve antremandan etkilenir. Beklenenin % 84 ünden yüksek değerler normal kabul edilir.

Oksijen pulse (O2pulse) (VO2/HR); Her nabız atımı ile pulmoner kan akımına eklenen veya periferik dokulara verilen oksijen miktarını gösterir. Kardiyovasküler ve pulmoner vasküler hastalıklarda atım volümünde azalmayı yansıtan parametrelerden biridir. Maksimal egzersize rağmen beklenen değer %80'inden düşük olması anormal kabul edilir. Düşük kardiyak output, kardiyovasküler hastalıklar, anemi, dishemoglebinemi ve karboksihemoglobinemide oksijen konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olarak VO2/HR azalır.

Oksijen tüketiminin iş yüküne oranı (VO2/WR); Egzersizin metabolik gereksimini yansıtır. Normalde iş yükü arttıkça VO2' de buna paralel olarak artar. VO2/ WR ilişkisi lineer olup yaşla, cinsiyet, boydan bağımsızdır. Egzersizin metabolik gereksiminin arttığı durumlarda eğri yukarı doğru kayar. KOAH'lı hastalarda bu ilişkide bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [71]. Normal değeri 10 ml/kg/watt' dır. Bu değerdeki düşme kalp, akciğer ve dolaşım bozukluğuna bağlı O₂ transportundaki azalmayı, O₂ kullanımında (mitokondriyal myopati) veya O₂ metabolizmasında (kistik fibrozis) problem olduğunu gösterebilir.

Solunum değişim oranı (R veya RER); Karbondioksit üretiminin (VCO₂), oksijen tüketimine oranını ifade eder (VCO₂/VO₂). Maksimum bir egzersiz durumunu yansıtan RER değeri 1.15' ten büyük olmalıdır [72].

Nabız rezervi (HRR); Yaşa uygun beklenen maksimum kalp hızı ile hastanın test esnasında ulaştığı maksimum kalp hızı arasındaki fark nabız rezervi (HRR) olarak adlandırılır. Egzersiz testlerinin maksimum düzeyde yapıp yapılmadığını değerlendirmek için genellikle yaştan maksimum kalp hızının tahmin edildiği formüller kullanılmaktadır.

Beklenen maksimal kalp hızı: 210 – (yaş x 0.65) formülü ile elde edilebilir [73]. Hasta egzersiz sırasında bu kalp hızına ulaştığı zaman maksimum egzersiz yapmış demektir. Sağlıklı kişilerde aradaki fark 15 atım/dk' dan daha azdır.

Nabız rezervi kalp hastalıklarında artmış, azalmış veya normal olabilir. Solunum sistemi problemi olanlarda nabız rezervi genellikle artmıştır. Bir hastada hem nabız hem de solunum rezervinin yüksek olması hastanın yeterli düzeyde egzersiz yapmadığına işaret eder.

Anaerobik eşik (AE, AT); Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemeye başladığı ve laktik asit üretilmeye başlandığı VO₂ değerine anaerobik eşik denir [72]. Sedanter kişilerde VO₂max'ın %50-60'ında, formda kişiler ve sporcularda ise daha yüksek değerlerde olabilir. Anaerobik metabolizmanın başladığının değerlendirilmesinde direkt olarak kan laktat düzeyi ölçümleri altın standart olarak kabul edilmektedir. Egzersiz uyarana karşı kardiyovasküler sistemin verdiği cevabın yeterliliğini noninvaziv olarak değerlendirilmesinde en çok kullanılan V-slope yöntemidir. V-slope yöntemi VCO₂'nin VO₂ ile ilişkisi temeline dayanır [72]. AT, hipoksemi, anemi durumlarında azalır, hiperoksi ve polisitemide hafif artar.

Dakika Ventilasyonu (VE); Tidal volümle solunum sıklığının çarpımıdır. Belli bir iş yükü veya belli bir oksijen tüketimi için dakika ventilasyonu normal değerlerden tahmin edilebilir. Bir iş yükü için aşırı ventilasyon major respiratuvar hastalığa işaret eder.

Ventilatuvar rezerv (SR, VR, VE / MVV, VE –MVV); Maksimum ventilasyon kapasitesini gösterecek altın standart bir parametre olmamakla beraber maksimum volanter ventilasyon (MVV) bu amaçla kullanılır. MVV 12 saniyelik bir testle direkt olarak ölçülebilir veya FEV₁'den hesaplanabilir. FEV₁ x 40 formülüyle de oldukça yakın bir değer tahmin edilebilir. Normal kişilerde solunum sistemi egzersizi kısıtlamaz ve belirli bir solunum rezervi vardır. VR, MVV-VE_{max} veya VE_{max} / MVV formülleriyle hesaplanabilir. Normal değeri %60-70 arasındadır.

Atletlerde bu değer %100' e ulaşabilir ve bu genellikle VO₂'nin maksimuma ulaşması ile beraberdir. Hastalarda ise %100' e ulaşması patolojik olup VO₂ pik/max değerleri çok düşüktür. 11 lt/dk genellikle normalin alt sınırı olarak alınır. VR değerinin düşük olması egzersizi sınırlayan faktörün akciğerler olduğunu gösterir. Kardiyovasküler ve pulmoner vasküler patolojilerde VR normaldir. Formda olmayan kişiler erken başlayan anaerobik metabolizma nedeniyle egzersizi erken bırakırlar ancak bu olgularda VR normaldir. Obezitede ise VR normal veya azalmış olabilir [72].

Gaz değişim parametreleri (VE/VO₂ ve VE/VCO₂) (Karbondiyoksit için ventilatuvar ekivalanı ve oksijen için ventilatuvar ekivalanı):

V/Q oranı dengesizliğini göstermede non-invaziv olarak VE/VO₂ (O₂ için ventilasyon eşdeğeri) ve VE/VCO₂ (CO₂ için ventilasyon eşdeğeri) yani O₂ ve CO₂'in ventilatuvar ekivalanları kullanılır.

Normalde basamaklı artan egzersizlerde VE/VO₂ ve VE/VCO₂' nin düşmeye başladığı noktanın V/Q dengesizliği ile ilgili fikir verdiği düşünülür. VE/VO₂' nin en düşük olduğu nokta laktik asidozun başladığı noktayı, VE/VCO₂'nin en düşük olduğu nokta ise solunumun bu metabolik asidozu kompanse etmeye başladığı noktayı gösterir. Yani bu noktalardan sonra her iki parametre de tekrar artmaya başlar. Pratikte VE/VCO₂' nin minimum değerinin AT' deki VE/VCO₂ değerine eşit olduğu kabul edilir. Ventilasyonun etkinliğinin azaldığını gösteren VE/VCO₂' de artma 2 esas fizyopatolojik mekanizmaya bağlıdır; V/Q dengesizliğine bağlı olarak ölü boşlukta artma (VD/VT' de artma, PETCO₂'de artma, PaCO₂ normal veya artmış) ya da nisbi alveoler hiperventilasyon (PaCO₂' de azalma ile beraberdir). Hastada bu mekanizmalardan bir veya ikisi söz konusu olabilir, fakat esas etki PaCO₂ ölçümü ile belirlenir. VE/VCO₂ herhangi bir akciğer patolojisi olmaksızın sadece hiperventilasyona bağlı ise AE' deki VE/VCO₂ değerleri eş zamanlı ölçülen PaCO₂ veya PETCO₂ ile beraber değerlendirilmelidir. Deniz seviyesinde VE/VCO₂' nin 34' ün üzerinde olması ve buna normal veya artmış PaCO₂ değerlerinin eşlik etmesi akciğerlerde gaz değişiminin anormal olduğuna işaret eder. Bu sırada PETCO₂' de artma saptanması da hiperventilasyonu ekarte eder. Solunum sistemi hastalıklarında VE/VCO₂ daha çok ölü boşluk solunumunda artmaya bağlı olarak artar [50].

PETCO₂ ise; V/Q dengesizliğini yansıtan bir diğer parametredir. Normalde istirahatte hafif pozitif iken egzersizde negatifleşir (Tablo 8). Bu değerin maksimum egzersizde 0' dan büyük olması VD/VT cevabının anormal olduğuna ve ölü boşluk solunumunun arttığına işaret eder [72].

2.5.3. KOAH ve KPET

KOAH' da V/P bozukluğuna ikincil olarak ölü boşluk ventilasyonu artar, PaO₂ ve Ph düşer, oluşan hücre içi asidoz solunumu uyarır. Solunum gereksiniminin artması ile beraber dispne oluşur. Egzersiz kısıtlanması ortaya çıkar. Solunum işinin artması mevcut havayolu obstrüksiyonu

ile beraber egzersiz kısıtlanmasını artırır. End ekspiratuvar akciğer hacminin artması sonucunda inspiratuvar kapasitenin azalması (dinamik hiperinflasyon) da bir başka egzersiz kısıtlamasıdır. Önemli bir nokta da KOAH lı hastalardaki egzersiz kısıtlanmasının istirahatteki solunumsal ve kardiyak göstergelerden yola çıkılarak önceden tahmin edilememesidir. [74].

Bu fizyopatolojik değişiklikler KPET de ekspiratuvar akım hızlarında düşme, Peak VO₂, solunum rezervinde azalma, ölü boşluk solunumunda (PETCO₂) artış ile karakterizedir [73].

3.GEREC ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Populasyonu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı havayolu ve sigara bırakma polikliniklerine Eylül 2011- Ocak 2012 tarihleri arasında başvuran tüm olgular değerlendirildi. Hafif KOAH tanısı ile takip edilen veya yeni tanı konulmuş, bronkodilatatör ve antiinflamatuvar tedavi almayan hastalar (olgu grubu) ile anlamlı sigara öyküsü (10 p/yıl üzerinde sigara içmiş veya içmeye devam eden) ve en az bir tane solunumsal yakınma tarifleyen, solunum fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ve bronkodilatatör, antiinflamatuvar tedavi almayan olgular (kontrol grubu), çalışmaya dahil edildi.

Araştırma akış planı (Tablo 9), araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri (Tablo 10) ile egzersiz testinde sonlandırılma kriterleri (Tablo 11) belirtildi.

Tablo 9: Araştırma akış planı

Eylöl 2011- Ocak 2012 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Polikliniğı'ne başvuran hafif KOAH tanısı olan veya yeni tanı olgular ile risk altındaki (10 p/yıl üzerinde sigara içmiş veya içmeye devam eden ve en az bir tane solunumsal yakınma tarifleyen) olgulara ulaşılması
Olguların tablo (10) da belirtilen araştırmaya alınma ve dışlanma kriterleri doğrultusunda değeriendirilmesi
Araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan olguların araştırmaya alınması , araştırma hakkında ön bilgi verilmesi ,yazılı onam formu alınarak bir hafta içinde ilk vizite çağırılması
Tüm fonksiyonel değeriendirmelerin saat 08.30 – 10.30 arasında gerçekleştirilmesi, Olguların fonksiyonel değeriendirmelerinden 24 saat önce uzun etkili antikolinerjik (LAAC), 12 saat önce uzun etkili beta agonist (LABA) ve kısa etkili bet agonist + kısa etkili antikolinerjik (SABA+ SAAC) kullanmalarının önlenmesi
İlk vizitte Modifiye Medical Research Council (MMRC) dispne skalasına göre [3] dispne derecesinin değeriendirilmesinin ardından tüm olgulara solunum fonksiyon testi (SFT) yapılması, SFT sonrası tüm olgulara 400 mcq salbutamol ile postbronkodilatatör SFT yapılması
SFT tamamlandıktan 30 dakika sonra MBW uygulanması, en az 2 saat dinlenme periyodundan sonra KPET yapılması
Olguların tüm verilerinin olgu kayıt formuna kaydedilmesi (EK-2),

Tablo 10: Araştırmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

Dahil Etme Kriterleri
a. GOLD kriterlerine göre 40-70 yaş grubunda olan, hafif KOAH tanısı olan veya yeni tanı alan olgular
b. Risk altındaki olgular; 40-70 yaş grubunda olan, 10 paket/yıl üzeri sigara içme öyküsü olup, en az bir semptomu olan ve FEV1/FVC > %70, FEV1 > %80 olan olgular
Dışlama kriterleri
a) Eşlik eden ve pulmoner fonksiyonel kapasiteyi etkileyebilecek şiddette sağlık sorunu olması (Kardiyovasküler hastalığı olanlar, kas iskelet sistemi sorunu, nörovasküler sorun, aktif malignite)
b) KOAH dışında eşlik eden diğer pulmoner hastalıklar (bronşektazi, bir hemitoraksın yarısından fazlasını kaplayan hava kisti, interstisyel akciğer hastalığı, malignite)
c) Son 3 ay içinde KOAH alevlenme öyküsü
d) BMI > 30 olan olgular

Tablo 11: Egzersiz testinde sonlandırılma kriterleri

• Uygulanan testleri tolere edemeyen hastalar • Maximum kalp hızı, solunum değişim oranında (RER) başlangıç değerine göre %25'lik artış, • O₂ sat %5'den fazla düşme, dakika ventilasyonunda (VE) %80'lik artış, • Test esnasında EKG'de akut değişiklikler, • Fonksiyonel kısıtlanma ve dispne, göğüs ve bacak ağrısı gibi semptomların ortaya çıkması durumunda test sonlandırılacaktır

3.2. Örneklem Yöntemi

Kesitsel bir olgu kontrol çalışması planlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 21.07.2011 tarihli, 445 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, havayolu ve sigara bırakma poliklinikleri kayıtlarından hafif KOAH' lı 33, risk altındaki 34 olguya ulaşıldı. Olgular çalışma için uygunlukları yönünden değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm olgular bilgilendirilerek imzalı onam formları alındı (EK-1)

3.2.1. Olgu grubu

Hafif KOAH' lı olguların tanısı GOLD 2009 kriterleri doğrultusunda konuldu (Tablo 3). Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre uygun görülen toplam 30 hafif KOAH' lı olgu dahil edildi.

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

SFT tamamlandıktan 30 dakika sonra MBW testi en az 2 saat dinlenme periyodundan sonra olgulara KPET yapıldı.

3.2.2. Kontrol grubu

Risk altında olarak değerlendirilen 34 olgu ayrıntılı sorgulandığında 2 olgu VKI>30, 1 olgu ortopedik engel,1 olgu KKY nedeniyle yakın zamanda hastane yatış öyküsü nedeniyle çalışmaya alınmadı. Kontrol grubuna kabul edilen tüm olgular da olgu grubu ile aynı değerlendirme protokolüne tabi tutuldu.

3.3. Fonksiyonel değerlendirmeler

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

3.3.1. Scond ve Sacin'in Hesaplanması [61].

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

3.3.2. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET)

Artan protokollü bisiklet ergospirometresi (*Ergoline GmbH via Sprint 150 P Master Screen Cpx Ergospirometry V 5.11.0*) ile semptom ya da maksimum kalp hızı sınırlı KPET uygulandı. Tüm olgular testten en az iki saat öncesinden itibaren yemek yememesi konusunda bilgilendirildi. Test sırasında olguların EKG'leri, kan basınçları ve oksijen satürasyonları (*Pulse oximeter™ 53400, California, USA*) monitörize edildi. Her test öncesinde cihaz standart iki gaz karışımı (% 26 oksijen + balans N2, % 4 karbondioksit + % 16 oksijen + balans N2) ile kalibre edildi. Hastalara üç dakikalık bazal periyod ve üç dakikalık 50-60 rpm/dk' lık ısınma periyodunu takiben, iş yükü *Wasserman protokolü* uygulanarak 10-15 watt/dakika arttırılarak KPET yaptırıldı.

Test sırasında bazal periyod, ısınma periyodu ve iş yükü uygulanan dönemlerde maksimum oksijen tüketimi (VO_2 pik/max), pik CO_2 çıkışı (VCO_2), gaz değişim oranı (VCO_2/VO_2 -RER), dakika ventilasyonu (VE), maksimum kalp hızı (HR), kalp hızı rezervi

(HRR), oksijen pulse (VO₂/HR) oranı, ve test sonunda da hastaların testi sonlandırma nedenleri kaydedildi. Her iki grupta da RER değeriinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen bu değerin 1.15'in üzerinde olması maksimum egzersiz durumuna ulaşıldığının göstergesi olarak kabul edildi. Ayrıca her iki grupta da, VO₂ pik/max değerleri, istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analizler, kişisel bilgisayarda, *Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc.Chicago, IL, USA) 15,0 for Windows* Paket İstatistik Programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; normal dağılıma uyan değişkenler için *t test'i* , uymayan değişkenler için ise *Mann-Whitney U test'i* kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart hata) yanı sıra, değişkenler arasındaki korelasyon analizlerinde *Pearson korelasyon test'i* uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar, ortalama ve standart hata, minimum, medyan ve maksimum değerler kullanıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Genel özellikler:

Kabul ve dışlama kriterlerine göre değerlendirildikten sonra 60 olgu (30 olgu, 30 kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Genel özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet, VKI, semptomlar açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak her iki grup yaş özellikleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0.002$) saptandı (Tablo 12).

Dispne skalasına göre dispne derecesi değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.55$). Olgu grubunda 7 olgunun evre 0, 16 olgunun evre 1, 7 olgunun ise evre 2 grubunda yer aldığı saptandı. Kontrol grubunda ise dispne skalasına göre 8 olgunun evre 0, 12 olgunun evre 1, 10 olgunun evre 2 grubunda olduğu saptandı.

Fizik muayene bulgularına göre olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında olgu grubunda 19 olguda fizik muayenenin normal olduğu, 3 olguda ral, 1 olguda ronküs, 1 olguda ekspiryumda uzama, 6 olguda ise solunum sesi şiddetinde azalma olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise, 22 olguda fizik muayenenin normal olduğu, 1 olguda ral, 5 olguda ekspiryumda uzama, 2 olguda ise solunum sesi şiddetinde azalma olduğu saptandı.

Her iki grupta eşlik eden ek hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ek hastalıkların analizinde, olgu grubunda 11 olguda eşlik eden ek hastalık olmadığı, 8 olguda hipertansiyonun, 2 olguda diyabetes mellitus ve hipertansiyonun, 9 olguda diğer hastalıkların (aritmî, tiroid bozuklukları, koroner arter hastalığı) eşlik ettiği saptandı. Kontrol grubunda ise 18 olguda eşlik eden ek hastalığın olmadığı, 4 olguda diyabetes mellitusun, 6 olguda hipertansiyonun, 1 olguda diyabetes mellitus ve hipertansiyonun, 1 olguda diğer hastalıkların eşlik ettiği saptandı.

Sigara öyküsü:

Olgu ve kontrol grubu arasında, sigara (paket/yıl) değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12). Olgu grubunda 10 (%33.3) olgunun kontrol grubunda ise 20 (%66.7) olgunun halen sigara içmekte olduğu belirlendi. Kontrol grubunda sigara

içmeye devam edenler olgu grubunda içmeye devam edenlere göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.020$) (Tablo 13) .

Tablo 12: Olguların genel özellikleri

Özellikler	Olgu n=30	Kontrol n=30	p değeri
Yaş (yıl) (Ortalama +SD)	56.96 ± 8.30	49.93 ± 8.15	0,002
Cinsiyet (K/E)	3/27	9/21	0,53
Sigara (paket/yıl) (Ortalama +SD)	33.36±7.91	30.76±7.78	0,20
Ek Hastalık (var/yok)	19/11	12/18	0,12
VKI (Ortalama +SD)	26.45±2.81	27.20±2.95	0,31
Öksürük (var/yok)	9/21	15/15	0,18
Nefes darlığı (var/yok)	13/17	11/19	0,79
Balgam (var/yok)	15/15	18/12	0,60

Tablo 13: Sigara içmeye devam eden ve bırakmış olguların karşılaştırılması

			Sigara	
			İçiyor	Bırakmış
Grup	Olgu	Sayı	10	20
		Yüzde	33,3%	66,7%
	Kontrol	Sayı	20	10
		Yüzde	66,7%	33,3%

***p:0.02**

Spirometrik ölçüm sonuçları:

Olgu ve kontrol grubu arasında FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF 25, FEF50, FEF75 ve FEF25-75 yüzde beklenen değerlerin ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Olguların Spirometrik Ölçüm Sonuçları

Parametreler (Ortalama +SD)	Olgu n=30	Kontrol n=30	p değeri
FEV1 (lt) (Ortalama +SD)	86.03 ± 6.12	92.90 ± 11.73	0,006
FVC (lt) (Ortalama +SD)	101.93 ± 9.08	95.46 ± 9.98	0,011
FEV1/FVC (medyan)	67.36±3.35	79.83±4.43	=0.000
FEF 25 (lt) (Ortalama +SD)	67.46 ± 13.24	88.36 ± 18.59	=0.000
FEF 50 (lt) (Ortalama +SD)	47.90 ± 9.51	82.20 ± 25.76	=0.000
FEF 75 (lt) (Ortalama +SD)	40.23 ± 11.01	67 ± 28.16	=0.000
FEF 25-75 (lt) (Ortalama +SD)	46.93 ± 8.36	78.56 ± 23.16	=0.000
PEF (lt/sn) (Ortalama +SD)	88.46 ±16.43	90.26±18.46	0,69
MVV (pred %) (medyan)	109.42±20.83	118.62±28.13	0,15

MBW parametreleri:

Her iki grup arasında TLC, RV, IC ve VC açısından anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde Scond ve Sacin değerleri açısından da anlamlı farklılık saptanmadı. FRC ve FRCN2 ise olgu grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 15).

Tablo 15: Olguların MBW ölçüm sonuçları

Parametreler (Ortalama +SD)	Olgu n=30	Kontrol n=30	p değeri
TLC %	109.66 ±18.51	103.20 ±15.85	0,152
VC %	95.96 ±10.36	92.93 ±9.39	0,240
RV %	144.63 ±52.25	129.23 ±41.63	0,212
FRC (lt)	4.40 ±1.50	3.43 ±0.94	0,04
IC (lt)	2.63 ±0.62	2.61 ±0.58	0,90
FRCN2 %	133.63 ±38.26	115.86 ±28.36	0,046
Scond	0.011 ±0.010	0.012 ±0.009	0,653
Sacin	0.048 ±0.023	0.038 ±0.019	0,058

KPET parametreleri:

Ortalama VO_2 (ml/kg/dk) pik/max değeri ve VO_2 (% beklenen) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Benzer şekilde Oksijen pulse oranı açısından da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Gaz değişimini değerlendirmek için kullanılan VE/VCO_2 oranı açısından her iki grup arasında fark yoktu. Ancak her iki grupta da, literatürde normal değer olarak kabul edilen 34'

ün altında bulundu. PETCO₂ ve PECO₂ değerleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Olguların KPET parametreleri

Parametreler	Olgu n=30	Kontrol n=30	p değeri
VO₂ pik/max (Ortalama +SD)	17.00±3.63	17.09±4.21	0,932
VO₂ (%) (Ortalama +SD)	61.46 ±13.25	62.56 ±14.21	0,758
RER (Ortalama +SD)	1.26±0.09	1.22±0.06	0,113
VE (lt/dak) (Ortalama +SD)	57.50±12.68	52.53±13.15	0.142
HRR (Ortalama +SD)	32.43±18.64	39.80±18.07	0,126
VE/VCO₂ (median)	34.84±7.90	32.89±6.33	0.296
PETCO₂ (Ortalama +SD)	4.83±0.65	4.95±0.63	0,453
PECO₂ (Ortalama +SD)	2.89±0.58	2.89±0.50	0,964
O₂HR % (Ortalama +SD)	71.36±20.55	77.60±18.55	0,223

Sigara içmeye devam eden olgu ve kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında;

FVC, FEV1/FVC, FEF25, FEF50, fef75, fef2575, değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile: $p=0.006$, $p=0.000$, $p=0.016$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$) . Scond ve Sacin değerleri olgu grubunda daha yüksek bulunmuş olsa da (Scond; $0,017 \pm 0,01$ / $0,013 \pm 0,01$ Sacin; $0,046 \pm 0,02$ / $0,035 \pm 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.567$, $p=0.312$).

Sigara içen olgu grubunda VE/VCO2 ortalaması $37,80 \pm 12,71$ olarak saptanmış olup, normal değer olan 34 ün üzerinde saptanmıştır. Ancak her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

VO2 % ve O2/HR % değerleri her iki grupta beklenen normal değerlerin altında saptanmış olmakla beraber, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

VE max, HRR, RER açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sigarayı bırakmış olan olgu ve kontrol grubu arasında FEV1/FVC, FEF25, FEF50, FEF75, FEF25-75 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırası ile $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.004$, $p=0.000$).

VO2%, O2/HR yüzde değerleri beklenen normal değerlerinin altında saptanmış olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Scond ve Sacin değerleri karşılaştırıldığında Sacin değeri olgu grubunda daha yüksek saptanmış olup (Sacine; $0,049 \pm 0,2$ / $0,042 \pm 0,2$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırası ile $p=0.53$, $p=0.48$).

VEVCO2, PETCO2, PEO2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Olgu ve kontrol grubunda demografik özelliklerin analizinde yaş parametresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanması üzerine, yaşı kontrol ederek yapılan covaryans analizinde yaşı spirometrik verilere etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Sacin ve Scond değerlerinin ise yaş kontrol edildiğinde; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir farklılığın ortaya çıktığını gördük (sırası ile $p=0.054$, $p=0.077$) .

5.TARTIŞMA

Araştırmamızın sonucunda, hafif KOAH' lı ve risk altındaki olgularda küçük hava yolu hastalığını destekleyen ölçütlerde bir farklılık olmadığını bulduk. Benzer şekilde KPET değerleri arasında da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan farklılık saptamadık.

Çalışmamızda en önemli bulgu, iki grup arasındaki anlamlı düzeyde yaş farkı olması ve içilen sigara miktarının benzer düzeyde olmasıydı. Risk altındaki olguların yaş ortalamaları daha düşük ve içilen sigara miktarları olgu grubu ile benzerdi. Benzer düzeyde tütün tüketmelerine karşın spirometrik KOAH ölçütlerinin dışında kalmışlardı. Yaptığımız değerlendirmede dispne dahil yakınmalar ve fizik muayene bulgularının benzer sıklıkta olması dikkat çekicidir. Yine ek hastalık açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Yaşın etkisini kontrol ettiğimizde ise spirometrik parametrelerdeki farklılığın devam ettiğini gördük. Bu da yaş dışındaki faktörlerin fonksiyonel kayıptan sorumlu olduğunu desteklemektedir.

Scond ve Sacin değerleri arasında farklılık saptamamış olmakla birlikte, KOAH' lı olgularda FRC, FEF50, FEF25-75 % beklenen değerler arasındaki görülen anlamlı farklılık, akciğerde hava hapsine yol açan anlamlı hava akım kısıtlılığının kanıtı gibi görünmektedir. Bu hava hapsinin ortaya çıkışında küçük hava yolu hastalığı etkili gibi görünmektedir. *Verbanck ve ark.* 10 pak. yıl ve üzerinde sigara içenlerde tüketilen sigara miktarı ile küçük hava yolu hastalığına ait patolojik ve değişiklikler ve fonksiyonel düzey arasındaki ilişkiyi göstermiştir [75, 76].

Küçük hava yolu hastalığını ortaya koymak amacı ile yaptığımız değerlendirmede, KOAH' lı olgularda bir miktar yüksek olsa da hem scond, hem de sacin değerleri her iki grupta benzer düzeyde bulundu. Bu benzerlik sigara içme miktarının her iki grupta da benzer düzeyde olması ile açıklanabilir. *Verbanck ve ark. nın* yapmış olduğu çalışmada da sigara paket yılı açısından anlamlı fark olmayan iki grup karşılaştırılmış ve Scond ve Sacin değerleriyle paket yılı arasında anlamlı ilişki ortaya konulmuştur [76].

Yaşın etkisini kontrol ederek yaptığımız analizde ise, iki grup arasında Sacin değerleri açısından anlamlı düzeye ulaşmayan sınırdan bir farklılık elde ettik. Kontrol grubunda aktif sigara içicilerin anlamlı olarak yüksek saptanmasına rağmen, Sacin değerinin olgu grubunda daha yüksek saptanması, olgu grubunda asiner düzeydeki ventilatuvar heterojenitenin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bozulmuş olduğunu göstermektedir. *Verbanck ve ark.* çalışmalarında sigaranın bırakılması sonrasında iletilici hava yollarındaki heterojenitenin sigara bırakıldıktan sonraki 1 yıl içinde % 42 oranında gerilediğini, bu karşın asiner hava yollarındaki heterojenitenin düzelmediğini göstermiştir [77].

Olguların egzersiz sırasında elde edilen sonuçlarına baktığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan herhangi bir farklılık saptamadık. Ancak ventilasyon – perfüzyon dengesizliğini yansıtmada kullanılan VE/VCO₂ değerini iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesine rağmen hafif KOAH' lı grupta normal değer olan 34' ün üzerinde bulduk. Benzer şekilde *O'Donnell ve ark.* da hafif KOAH' lı olgularda VE/VCO₂ oranını >34 olarak saptamıştır [10]. Bu bulgu da hafif KOAH' lı olgularda gaz değişiminin bir miktar bozulduğunu desteklemektedir. Ve bu bozukluğun sebebi de asiner düzeyde daha belirgin olan ventilatuvar inhomojenite gibi görünmektedir.

Çalışmamızda olgu sayısının azlığı yanında, Scnd ve Sacin hesaplamasının kompüterize olarak yapılmamış olması, sonuçlarımızın hassasiyetini kısıtlayan bir faktördür. Benzer düzeyde sigara içmiş olsa da, olgu grubunun yaşlanma ile ilişkili fonksiyonel etkileniminden bağımsız olarak, KOAH' lı olgularda asiner düzeyde anlamlı bir ventilatuvar bir inhomojeniteden bahsedilebilir.

Sonuçlarımız, yaştan bağımsız olarak benzer düzeyde tütün kullanan olguların bir bölümünde anlamlı ekspiratuvar hava akım kısıtlılığının geliştiğini göstermiştir. Bu da genetik yatkınlıkla ilişkili olabilir. Hafif KOAH' lı olgularda egzersize yanıt risk altındaki olgularla benzer bulunmuştur. Ancak bulgular, KOAH' lı olgularda ortaya çıkan fonksiyonel bozukluğun risk altındaki olgulardan daha belirgin bir küçük havayolu hasarı ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

6.KAYNAKLAR

- [1]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Updated 2010.
- [2]. Weatherall M, Shirtcliffe P, Travers J, Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes Eur Respir J 2010; 36: 472–474.
- [3]. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005–1012.
- [4]. Hogg JC. Bronchiolitis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3; 489–493.
- [5]. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350: 2645-53.
- [6]. Dutrieue B, Vanholsbeeck F, Verbanck S, et al. A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes. J Appl Physiol 2000; 89: 1859–1867.
- [7]. Verbanck S, Paiva M. Model simulations of gas mixing and ventilation distribution in the human lung. J Appl Physiol 1990; 69: 2269–2279.
- [8]. Ross R, Katzmarzyk PT. Cardiorespiratory fitness is associated with diminished total and abdominal obesity independent of body mass index. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 204-10.
- [9]. Diaz O, Morales A, Osses R, et al. Six-minute-walk test and maximum exercise test in cycloergometer in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Are the physiological demands equivalent? Arch Bronconeumol. 2010 Jun;46(6):294-301.
- [10]. O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD Stage I Chronic Obstructive Pulmonary Disease Am J Respir Crit Care Med 2008 Mar 15; 177(6): 622–9.

- [11]. Jones PCW, Agusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822 – 832.
- [12]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009 (www.goldcopd.org).
- [13]. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
- [14]. Gross NJ. Outcome measures for COPD treatments: a critical evaluation. *COPD* 2004; 1(1): 41-57.
- [15]. Mannino DM, DE Doherty, A Sonia Buist. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006; 100(1): 115-22.
- [16]. Murray CJ and AD Lopez. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274(5288): 740-3.
- [17]. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
- [18]. Menezes AMB, Parez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
- [19]. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 227-83.
- [20]. Kocabas A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: epidemiyoloji ve doğal gelişim. In: Umut S, Erdiñç E (edit): *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Derneği Toraks Kitapları Serisi No: 2, Ankara 2000, pp: 8-25.
- [21]. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006.

- [22]. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3 (Abstract Issue):A543.
- [23]. Murray CJ, AD Lopez. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349(9064):1498-504.
- [24]. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. Eur Respir J 2008 Oct; 32(4): 844-53.
- [25]. World Health Organization (WHO); http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
- [26]. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. Respir Care 2003; 48: 1185-91.
- [27]. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. Eur J Gen Pract 1996; 2: 17-21.
- [28]. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. Chest 2005; 128: 1239-44.
- [29]. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1-16.
- [30]. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008; 19: 499-504.
- [31]. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
- [32]. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Workshop Report Summary 2006.
- [33]. Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15: 132-40.
- [34]. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.

- [35]. Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.
- [36]. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
- [37]. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
- [38]. Barnes PJ. The Citokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 41: 631-8.
- [39]. Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2): S17-20.
- [40]. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2009; 136(5): 30.
- [41]. Vermeire P. Definition of COPD. Van Herwaarden CLA, Repine JE, Vermeire P, van Weel C. COPD: diagnosis and treatment. Amsterdam. 1996. 1-10.
- [42]. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992-6.
- [43]. Bancalari E and Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volumes. *Eur Respir J* 1998; 12(1): 248-58.
- [44]. Marchand E, Decramer M. Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4): 679-92.
- [45]. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(2): 180-4.
- [46]. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277-85.
- [47]. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
- [48]. Celli BR. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998; 4(3): 359-70.

- [49]. Rossi A, Ganassini A, Polese G, Grassi V. Pulmonary hyperinflation and ventilator-dependent patients. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1663-74.
- [50]. Rodriguez Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3(4): 469-82.
- [51]. Ambrosino N, Porta R. Measurement of dyspnoea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56(1): 39-42.
- [52]. Akkoca O, Oner F, Saryal S, ve ark. Hafif ve orta siddetteki kronik obstruktif akciğer hastalıklarında egzersiz kapasitesi. *Tuberkuloz Toraks* 2001; 49: 5-12.
- [53]. O'Donnell DE. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. In: Weissman IM, Zeballos RJ (eds). *Cardiovascular and Respiratory System Responses and Limitations to Exercise. Clinical Exercise Testing*. Basel: Karger AG, 2002: 138-58. 1.
- [54]. Storer TW. Exercise in chronic pulmonary disease: resistance exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(7): 680-92.
- [55]. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4): 693-704.
- [56]. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
- [57]. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1994; 15: 305-26.
- [58]. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116(2): 488-503.
- [59]. Polkey MI. Muscle metabolism and exercise tolerance in COPD. *Chest* 2002; 121: 131-135.
- [60]. Mascolo MC, Truwit JD. Role of exercise evaluation in restrictive lung disease: new insights between march 2001 and february 2003. *Curr Opin Pulm Med* 2003 Sep; 9(5):408-10.
- [61]. Verbanck, S., Schuermans, D., Van Muylem, A., Paiva, M., Ventilation distribution during histamine provocation. 1997 Dec; 83(6):1907-6.

- [62]. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th edition, 2005;693-695.
- [63]. American Thoracic Society / European Respiratory Society Standardisation of the measurement of lung volumes, task force 2005.
- [64]. Paiva M. Two pulmonary functional indexes suggested by a simple mathematical model. *Respiration* 32: 389–403, 1975.
- [65]. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem, et al. Conductive and Acinar Lung-zone Contributions to Ventilation Inhomogeneity in COPD, *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1573–1577.
- [66]. Brown HV, Wasserman K, Whipp BJ. Strategies of exercise testing in chronic lung disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1977; 13(3): 409-23.
- [67]. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med* 2005; 26 (1): 49-55.
- [68]. Whipp BJ, Wagner PD, Agusti A. Factors determinig the response to exercise in healthy subjects. *Eur Respir Mon* 1997; 6: 3-31.
- [69]. Rampulla C, Baiocchi S, Dacosto E, Ambrosino N. Dyspnea on exercise. Pathophysiologic mechanisms. *Chest* 1992; 5: 248-252.
- [70]. Zeballos RJ, Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15(2): 193-213.
- [71]. Pardy RL, Hussain SN, Macklem PT. The ventilatory pump in exercise. *Clin Chest Med* 1984; 5(1): 35-49.
- [72]. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin Chest Med* 1984; 5(1): 77-88.
- [73]. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. Lippincot Williams&Wilkins, 1999: 62-94.
- [74]. Bauerle O, Younes M. Role of ventilatory response to exercise in determining exercise capacity in COPD. *J Appl Physiol* 1995; 79(6): 1870-7.
- [75]. Burgel PR, VerbanckS, Dusser D. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev* 2011; 20(120):123.

- [76]. Verbanck S, Schuermans D, Meysman M, et al. Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 15;170(4):414-9.
- [77]. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, et al. Small airway function improvement after smoking cessation in smokers without airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 15;174(8):853-7

7.EKLER

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırmamızın adı:

“Küçük Hava Yolu Hastalığı Hafif Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı’nda Egzersiz Yanıtını Etkiler mi?”

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. . Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde mevcut bulgularla KOAH olarak bilinen hava yollarının müzmin iltihaplı hastalığına sahip olmanız ve/veya bu hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşımanızdır. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Müzmin bronşit ismi ile tanınan KOAH hastalığında sigara içiminin en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. Sigara içen kişilerde solunum testi KOAH tanısının konulmasında en öncelikli tetkiktir. Ancak henüz KOAH olmamış risk grubundaki sigara içicilerde ya da hafif KOAH grubunda olan bireylerde erken dönemlerde standart solunum testleri normal bulunabilir. Bu durumda çalışmamızda uygulayacağımız çok nefes ölçüm testi bize yol gösterici olabilir. Aynı zamanda, bisiklet çevirme şeklinde yapacağımız egzersiz testinde basit solunum testi ile saptanamayan veriler elde edilebilir. Böylece mevcut hastalığa erken tanısız yaklaşım yanında hastalığınız hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak mümkün olabilir.

Erken tanı ve tanı almış hastalık hakkında çok nefes ölçüm testi ve egzersiz testlerinin yeri olduğunun gösterilmesi hastalığın seyri açısından bizi yönlendirerek yeni tedavi stratejilerinin gündeme gelmesine yardımcı olabilir. Bu çalışma ile bundan sonraki süreçlerde hastalığın erken tanı ve tedavisi hakkında aydınlatılamamış noktalar ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili konular açıklığa kavuşturulmaya çalışılacaktır.

Araştırma sırasında yapılacaklar:

Öncelikle sizinle yüz yüze görüşerek hastalığınıza ve/veya şikâyetlerinize yönelik önceden hazırlanan sorular yöneltilecektir. Bu sorular ile hastalığınız hakkında geniş bir bilgi edinilecek ve planlanan testlerin yapılmasına engel olabilecek bir durum olup olmadığı saptanacaktır.

Hastalığınızın tanısını gözden geçirmek ve/veya ağırlığını belirlemek amacıyla rutin olarak uygulanmakta olan solunum testleri yapılacak, akciğer kapasiteleriniz ölçülecektir.

Ardından nefes darlığınızın derecesi daha önceden oluşturulmuş nefes darlığı değerlendirme formu ile saptanacaktır. Sonrasında çoklu nefes ölçüm testi adı verilen daha ayrıntılı bir test ile solunum fonksiyonlarınız derinlemesine değerlendirilecektir. Bu işlem sırasında belirli bir protokole göre nefes alıp vermeniz istenecektir.

Son olarak artan yüklerle pedal çevirme – bisiklet testi yapılacaktır. Herhangi bir rahatsızlık (nefes darlığı, bacak ağrısı v.s) durumunda ve işlem esnasında tarafımızca gözlenen değerlerinizde belirli düzeylerde düşme olması halinde işlemi derhal sonlandırarak uygun tedavi ile rahatlamanız sağlanacaktır.

Yapılacak testin getirebileceği olası riskler:

Solunum fonksiyon testinin yol açabileceği durumlar çok nadir olmakla beraber akciğerlerde hava toplanması, kafa içi basınç artışı, baş dönmesi ve bayılma, öksürük, enfeksiyon, hava yolu daralmasıdır Bisiklet testi esnasında bir miktar bacak ağrısı ve sık nefes alıp verme ihtiyacı hissedilebilir. Ancak ortamda deneyimli bir hekim, her türlü acil müdahale ekipmanı bulundurulacak ve bu durumda size gereken tedavi verilecektir.

Yapılacak değerlendirmenin getireceği olası yararlar:

Böyle bir klinik değerlendirme sonunda, belki de bu hastalığın “ERKEN” tanısında yeni adımlar atılmış olacaktır. Hastalığın, bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamış olan

süreçlerine ilişkin değerli bilgiler edinilecektir. Sonuçta hem bilime, hem de bundan sonraki hastalara yararlı bir katkı sağlamış olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

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

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Prof. Dr. Arif Hikmet Çımrın, Uz. Dr. Aylin Özgen Alpaydın ve Dr. Cihan Örcen tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Cihan Örcen'i 05054963134 numarasından, arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

“Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.”

Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

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

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

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

EK-2 :**OLGU KAYIT FORMU**

Ad Soyad
Protokol No
TC Kimlik No
Meslek

Yaş
Tarih
Telefon

YAKINMA

Öksürük
Balgam
Nefes darlığı

Hemoptizi
Göğüs ağrısı

ÖZGEÇMİŞ

Ek hastalık:

İlaç:

Sigara:paket/yıl

.....yıldır içmiyor

Halen içiyor

FM

Solunum Sistemi Raller

Ronkusler

Eksp. Uzama

SS azalma

MMRC**FONKSİYONEL PARAMETRELER****MBW**

FEV1

PETCO2

FVC

PECO2

FEV1/FVC

PETO2

SpO2

PEO2

VO2/kg

V'CO2

RER

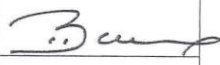
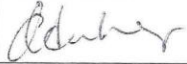
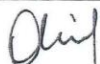
V'O2/V'O2max

V'E

ETİK KURUL ONAYI

	Karar No:2011/25-02	Tarih:21.07.2011
ARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr.Arif Hikmet ÇİMRİN'in sorumlusu Dr.Cihan ÖRÇEM'in proje yürütücüsü olduğu "Küçük Hava Yolu Hastalığı Hafif Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Egzersiz Yanıtını Etkiler mi?" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası -ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	İzinli
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	İzinli
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	İzinli
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	İzinli
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	