

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



KANTİTATİF BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI FENOTİPİ
BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

DR. SÜMEYYE ALPARSLAN BEKİR

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. EVRİM EYLEM AKPINAR

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecim boyunca , bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, hiçbir zaman desteğini ve hoş görüsünü bizlerden esirgemeyen çok değerli hocam, ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meral Gülhan'a;

Asistanlık eğitimim süresince ve tezimin oluşumu sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Evrim Eylem Akpınar'a;

Asistanlık eğitimimde ve tezimin planlanması ve çalışmaların yapılmasında; destek, teşvik ve emeklerinden dolayı, her aşamada yanımda olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Gökçe Kaan Ataç'a;

Asistanlığım süresince klinikte kendisinden çok şey öğrendiğim, çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman sevgi ve saygıyla anacağım Uzman Dr. Nalan Ogan'a;

Klinikte birlikte zevkle çalıştığım ve birçok şey palattığımız asistan arkadaşlarıma ve Dr. Esra Büyük'e;

Eğitimim süresince aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım Göğüs Hastalıkları Kliniğinin tüm hemşire ve personeline;

Yetişmemde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim değerli aileme ve hep yanımda olan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

I.TEŞEKKÜR	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. KISALTMALAR DİZİNİ	v
IV. ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
V. GRAFİKLER DİZİNİ	viii
VI. TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Tanımı.....	3
2.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi, Yükü ve Ulusal Kontrol Programı..	3
2.2.1.Mortalite.....	3
2.2.2.Morbidite.....	4
2.2.3.Prevalans.....	4
2.2.4.Ekonomik Yük.....	5
2.2.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Önleme Programı.....	5
2.3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Risk Faktörleri.....	6
2.3.1.Sigara.....	6
2.3.2.Genetik Faktörler.....	7
2.3.3.Çevresel ve Mesleki maruz Kalma.....	7
2.3.4.İç ve Dış Ortam Hava kirliliği.....	8
2.3.5.Akciğer Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	8
2.4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Patogenezi.....	9
2.4.1.Enflamatuar Hücreler ve Etkileri.....	9

2.4.2.Yapısal Hücreler.....	10
2.4.3.Oksidan - Antioksidan Dengesizliği.....	10
2.4.4.Proteaz – Antiproteaz Dengesizliği.....	11
2.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fizyopatolojisi.....	11
2.5.1.Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu.....	11
2.5.2.Hava Akımı Kısıtlanması.....	11
2.5.3.Pulmoner Hiperinflasyon.....	12
2.5.4.Solunum Kas Fonksiyonları.....	13
2.5.5.Solunum Kontrolü.....	13
2.5.6.Gaz Alışverişi.....	13
2.5.7.Pulmoner Hipertansiyon.....	14
2.5.8.Sistemik Enflamasyon.....	14
2.6. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fenotipleri.....	14
2.6.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı-Astım Fenotipi.....	15
2.6.2.Alevli Fenotip.....	17
2.6.3.Amfizem-Hiperinflasyon Fenotipi.....	20
2.6.4.Kronik Bronşit Fenotipi.....	24
2.6.5.Miks (Karma) Fenotipi.....	25
2.7. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanı.....	27
2.7.1.Semptomların Değerlendirilmesi.....	27
2.7.2.Öykü.....	29
2.7.3.Fizik Muayene.....	29
2.7.4.Spirometri (Solunum Fonksiyon Testi).....	30
2.7.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	32

2.7.6.Diğer Tetkikler.....	37
2.7.7.Özel Durumlarda Yapılacak Tetkikler.....	38
2.8.Bilgisayarlı Tomografi (BT)	39
2.8.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında BT ile Nasıl Tanı Koyulur ve BT’de KOAH nasıl Okunur.....	43
3. MATERYAL VE METOD	48
3.1.Çalışma tasarımı.....	48
3.2.Çalışma merkezi.....	48
3.3.Olgular.....	48
3.3.1.Çalışmaya alınan kriterler.....	48
3.3.2.Çalışma dışı bırakılma kriterleri.....	48
3.4.Verilerin toplanması.....	49
3.4.1.Toplanan veriler.....	49
3.5.Etik kurul.....	50
3.6.Solunum Fonksiyon Testleri.....	50
3.7.Bilgisayarlı Tomografi Parametreleri.....	51
3.8.İstatistiksel analiz.....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	64
6. ÖZET	74
7. SUMMARY	76
8. KAYNAKLAR.....	78

KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GOLD: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AB: Avrupa Birliği

GARD: Solunum Hastalıklarına Karşı Küresel İşbirliği

MMPs: Matriks Metalloproteinler

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

TGF- β 1: Transforming Growth Faktör-beta1

RV: Rezidüel Volüm

FRC: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite

TLC: Total Akciğer Kapasitesinde

IC: İspiratuar Kapasite

IRV: İspiratuar Yedek Hacim

FVC: Zorlu Vital Kapasite

FEV1: 1. Saniye Zorlu Expirasyon Volümü

PEFR: Pik Ekspiratuar Akım Hızı

DLCO: Karbonmonoksit Transfer Kapasitesi

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörlerinin

V /Q: Ventilasyon/ Perfüzyon

CRP: C-Reaktif Protein

NO: Nitrik Oksit

ATS: American Thoracic Society

YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

MMFR: Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı

mMRC: Modified British Medical Research Council

CAT: KOAH Değerlendirme Testi

mA: mili amper

EMİ: Emergency Medical Information

HU: Hounsfeld Units

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

İK: İnhaler Kortikosteroid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü

Şekil 2:Bronşun seyri akciğer periferine kadar izlenebilmektedir

Şekil 3:Bir blue bloater hastasının düz göğüs filmi

Şekil 4: Bir “pink puffer”ın iki yönlü düz göğüs grafileri

Şekil 5:Spirometride Zaman-Volüm eğrisi

Şekil 6: Akım- Volüm eğrisi şekilleri

Şekil 7: Güncellenmiş KOAH Semptomatik Değerlendirilmesi

Şekil 8: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Değerlendirme Testi (CAT)

Şekil 9: Bronşun seyri akciğer periferine kadar izlenebilmektedir

Şekil 10: 81 yaşındaki KOAH tanısı mevcut olan erkek olguya ait aksiyel YÇBT görüntüsü

Şekil 11: Sentrilobüler amfizemin Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü

Şekil 12: Panlobüler amfizemde Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü

Şekil 13: Panlobüler amfizemin ayrıntılı görünümü

Şekil 14: Paraseptal amfizemin Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü.

Şekil 15:Histogram

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

Grafik 2: Hasta Grubunun GOLD Evrelerine Göre Dağılımı

Grafik 3: FEV1/ FVC Değişkeninin %70'in Altında Olma Durumu ve Amfizem Yüzdesi Değişkeni ile Elde Edilen ROC Eğrisi

Grafik 4: FEV1/ FVC Değişkeninin %70'in Altında Olma Durumu ve Bronş Duvar Kalınlığı Değişkeni ile Elde Edilen ROC Eğrisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Tekrarlayan Alevlenmelerle İlişkili Risk Faktörleri

Tablo 2.2: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanısını Düşündüren Başlıca Göstergeler

Tablo 2.3: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Evrelemesi

Tablo 2.4: mMRC Dispne Skalası

Tablo 2.5: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Semptom/Risk Değerlendirme Modeli

Tablo 3.1: Çalışmada Kullanılan Bilgisayarlı Tomografi Parametreleri

Tablo 4.1: Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımları

Tablo 4.2: Hasta Grubunun GOLD Evrelerine Göre Dağılımı

Tablo 4.3: Hasta ve Kontrol Grubunun Spirometri Bulguları

Tablo 4.4: Hasta Grubunda mMRC Dispne Skalası, Yıllık Atak Sayısı ve CAT Skorları

Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol Grubunda Toplam Akciğer Kapasitesi ve Toplam Akciğer Hacminin Ortalama Yoğunluk Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.6: Hasta ve Kontrol Grubunda Akciğer Amfizem Hacmi Değerleri

Tablo 4.7: Hasta ve Kontrol Grubunda Akciğer Hacimleri (Sağ ve Sol Akciğer Hacimleri) ve Bronş Duvar Kalınlıkları

Tablo 4.8: Spirometri Değerleri ile Amfizem Hacimleri ve Bronş Duvar Kalınlığı Değerleri Arasındaki Korelasyon

Tablo 4.9: Amfizem Yüzdesi ile FEV1/FVC Değerinin %70'in Altında Olma Durumuna Ait ROC Eğrisi Tablosu

Tablo 4.10: Amfizem Yüzdesi ve FEV1/FVC Değeri Arasında Yapılan ROC Analizinden Elde Edilen Eşik Değerler

Tablo 4.11: Bronş Duvar Kalınlığı ile FEV1/FVC Değerinin %70'in Altında Olma Durumuna Ait ROC Eğrisi Tablosu

Tablo 4.12: Amfizem ve Kronik Bronşit Hastalarının Yaş, Cinsiyet, Sigara Kullanma, VKİ ve Mortalite Durumlarının Değerlendirilmesi

Tablo 4.13: Amfizem ve Kronik Bronşit Hastalarının Spirometri, mMRC Dispne Skalası, Yıllık Atak Sayısı ve CAT Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.14: Amfizem, Kronik Bronşit ve Kontrol Gruplarının Bronş Duvar Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünya çapında en önemli mortalite ve morbidite sebeplerinin başında gelmektedir. Hastalığın etiolojisinde bilinen en önemli faktör sigaradır. Bunun dışında mesleksi maruziyet, ev içi ve ev dışı hava kirliliği ve sosyo-ekonomik durum hastalığın ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (1,2). İki bin dört yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilen verilere göre tüm yaşlarda en fazla ölüme yol açan hastalıklar arasında KOAH %5.1 ile 4.sırada yer almaktadır (3). Türkiye'de ise 3.sıradadır. Diğer önde gelen ölüm nedenlerinde ciddi bir düşüş olmasına rağmen KOAH mortalitesinde % 163'lük bir artış görülmektedir (4). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı dünyada en sık sakat bırakan hastalıklar arasında 11.sırada yer alırken, 2030'da 5. sırada yer alacağı ön görülmektedir (3).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) “GOLD” tarafından KOAH 'ın tanısını koymaya ve şiddetini belirlemeye yönelik olarak önerilen spirometrik eşik yaygın kabul görmüştür. Postbronkodilatör FEV1 / FVC<70 kullanıldığında KOAH prevalansının % 20 düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (5).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda klinik seyir heterojendir. Hastalar arasında klinik olarak anlamlı bireysel farklılıkların ortaya çıkmasına neden olan tek nitelik veya niteliklerin kombinasyonuna fenotip denir. Tedaviye yanıt ve prognozda farklılık gösteren üç klinik fenotip sık atak geçirenler, astım-KOAH overlap sendromu ve amfizem-hiperinflasyon olarak tanımlanmıştır. Spirometri KOAH tanısında altın standarttır. Ancak fenotiplerin ayırımında spirometrinin rolü yoktur (6).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı kliniği heterojenite gösterdiği için bu hastalığın çok yönlü değerlendirilmesi, fenotiplerinin belirlenmesi, hastalığın yönetimine farklı bir yaklaşım sağlayacaktır. Fenotiplerinin belirlenmesi yaşam kalitesini, mortaliteyi, prognozu olumlu yönde etkiler. Hastalığın erken tanı ve tedavisinde yol göstericidir. Fenotiplerinin belirlenmesi KOAH'ın etkin tedavisi, ataklarının azaltılması, hospitalizasyon ve evde bakım şartlarının ayarlanmasında en önemli etkidir. Radyolojik bulguların hastalığın fenotiplerini belirlemede yol gösterici olduğu bildirilmiştir (7).

Amfizem ve kronik bronşitin vizüel ve çeşitli skorlama yöntemleriyle yarı kantitatif değerlendirilmesine yönelik çalışmalar, kantitatif bilgisayarlı tomografinin (kantitatif BT) amfizem ve kronik bronşit tanısında yararlılığını ve konvansiyonel radyografilere üstünlüğünü ortaya koymuştur.

Günümüzde radyolojik incelemelerin süresinin kısılması ile radyasyona olan maruziyet azalmış, özellikle kantitatif BT ile parankim hasarının yaygınlığı ve anatomik dağılımı kolay değerlendirilmeye başlanmıştır. Ayrıca KOAH'lı hastalarda ek parankim patolojilerinin (enfeksiyonlar, soliter nodül, pulmoner emboli vb.) erken tanısı ve tedavisi için radyolojik incelemeler artık seçenek olmuştur (9).

Yapılan çalışmalarda amfizemli ve kronik bronşitli hastalarda semptomlar gelişmeden akciğerdeki morfolojik değişikliklerin kantitatif toraks BT ile saptanabilmesinin klinik uygulamalarda anlamlı olduğu kanısına varılmıştır (10).

Çalışmamızda ocak 2007- eylül 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Kliniğinde KOAH tanısı konmuş ve toraks BT çekilmiş hastalarda kantitatif toraks BT değerlendirmesi ile amfizem baskın, kronik bronşit baskın ve mikst fenotiplerin belirlenerek klinik ve fonksiyonel bulgularla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Tanımı

Yaygın bir hastalık olan KOAH önlenmesi ve tedavi edilebilmesi mümkün olan, hava yollarında ve akciğerde toksik partikül ya da gazlara karşı güçlü bir kronik enflamatuvar cevapla ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlamasıyla karakterizedir. Hastalarda alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın ağırlığına katkı yapar (11).

2.2. KOAH Epidemiyolojisi, Yükü ve Ulusal Kontrol Programı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı dünya çapında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir ve önemli boyutlarda ve giderek artan bir ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır (14,15). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı yıllar boyunca maruz kalınan faktörlerin kümülatif sonucudur. Tütün içmenin yanısıra KOAH için önde gelen risk faktörleri dış ortamdaki, mesleki ortamdaki ya da yakıt olarak odun ya da diğer biomassların kullanılmasına bağlı iç ortamdaki hava kirliliğidir (16). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı risk faktörlerine maruz kalmanın devam ettiği ve dünya nüfusunun yaş dağılımının değiştiği göz önünde tutularak, önümüzdeki on yıllar boyunca KOAH prevalansının ve yükünün giderek artacağı tahmin edilmektedir (15).

2.2.1. Mortalite

Mortalite verileri kolaylıkla elde edilebilir olmasına karşın, KOAH terminolojisinin farklı kullanımları ve genel kabul gören tanısal standartların olmayışı, bu verilerin güvenilirliklerini sınırlamaktadır. "ICD" kodlamasının 1970'lerden sonra yapılan 9.ve 10. gözden geçirmelerinden sonra, KOAH tanımlaması doğru bir şekilde uluslararası hastalık sınıflandırmasında kullanılmaya başlanmıştır. Ancak KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilememiş olması, halen mortalite verilerinin güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemeye devam etmektedir (17-19).

Küresel Hastalık Yükü Çalışması'nda 1990'da 6. ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2020 yılında dünya çapında başı çeken 3. ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir; daha yeni bir tahminde 2030 yılında KOAH'ın 4. ölüm nedeni olacağı hesaplanmıştır (15). Mortalitedeki bu artış esas olarak sigara içme salgınının giderek yayılmasına (iskemik kalp hastalığı,

enfeksiyon hastalıkları gibi) diğer yaygın nedenlere bağlı mortalitenin azalmasına ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlıdır.

2.2.2. Morbidite

Morbidite ile ilgili elde edilen veriler genellikle poliklinik sayıları, acil poliklinik başvuruları ve hastane yatışları gibi ölçütlerin kullanılmasından oluşmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına ait solunum semptomları ve fizik muayane bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmaması nedeniyle bazen hastalar tanı alamamaktadır (4). Bazen de KOAH'ın ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların yeterince bilinmemesi nedeniyle "kurtarıcı tanı" olarak KOAH kullanılabilir (20). Bu nedenle, hastalığın morbiditesi ve prevalansı için toplanan verilerin güvenilirliği zayıflamaktadır.

2.2.3. Prevalans

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısında spirometrinin gerekliliğini vurgulayan ve epidemiyolojik çalışmaları standardize eden GOLD rehberlerinin ve uluslararası rehberlerin yaygın kullanımı ile verilerin güvenilirliği artmasına rağmen, yapılan pek çok araştırmada, KOAH hastalarının sadece %25'inin bir sağlık kuruluşu tarafından tanı konduğu gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan NHANES III çalışmasında, hava akımı obstrüksiyonu saptanan yetişkinlerin %70'inin KOAH tanısı almadığı görülmüştür. Yine Latin Amerika kentlerinde yapılan PLATINO çalışmasında obstrüktif spirometri bulguları saptanan kişilerin %88,7'sinin KOAH tanısı almadığı tespit edilmiştir (21).

Bin dokuz yüz doksan altıda, 16 milyon KOAH hastasının bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, gerçek sayının 22 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bin dokuz yüz seksen iki-bin dokuz yüz doksan yedi yılları arasında KOAH hastalarında % 41 artış olduğu bilinmektedir. Son raporlara göre, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişkin bireylerdeki genel prevalansın % 4- 10 arasında olduğu bildirilmiştir (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 25-75 yaş arası bireylerden oluşan grupta 1988- 1994 yılları arasında yapılan NHANES III çalışmasında, hafif KOAH prevalansı (FEV1/FVC <%70 ve FEV1 beklenenin \geq %80) %6,9, orta şiddette KOAH prevalansı ise (FEV1/FVC <%70 ve FEV1 beklenenin <%80) %6,6 olarak bulunmuştur (22). Avusturya'da yapılan BOLD çalışmasında Evre I KOAH oranı %26,2, Evre II-IV %10,7 iken bunların sadece %5,6'sı doktor tanılıdır (23).

Bin dokuz yüz doksan ile iki bin dört yılları arasında 28 ülkede gerçekleştirilen araştırmaları kapsayan bir sistematik inceleme ve meta analizde (24) ve Japonya’da yapılan diğer bir çalışmada elde edilen sonuçlar (25), KOAH prevalansının sigara içmeyenlere göre geçmişte ya da halen sigara içenlerde, 40 yaşın altındakilere göre 40 yaşın üzerindekilerde ve kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizde KOAH prevalansını araştırmaya yönelik çalışma sayısı az olmakla birlikte 1976 yılında Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan ilk çalışmada KOAH prevalansı 40 yaş üstünde %13,6 (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) bulunmuştur (26). Adana ilinde yapılan BOLD Türkiye çalışmasında da bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, sabit oran ölçütü kullanıldığında %19,1 saptanmıştır (21). Ülkemizde KOAH prevalansını gösteren güncel bir çalışmada, Günen ve arkadaşları Malatya ilinde KOAH sıklığını 18 yaş üzeri nüfusta % 6,9, 40 yaş üzeri nüfusta ise % 9,1 olarak saptamıştır (27). Bu bilgiler ışığında ülkemizde 3,5-4 milyon civarı KOAH hastası olduğu ve bu hastaların da %10’undan azına teşhis konulduğu tahmin edilmektedir (28).

2.2.4.Ekonomik yük

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı dikkat çekici boyutlarda bir ekonomik yüküyle bağlantılıdır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde yapılan bir araştırmada KOAH’ın genel sağlık harcamalarının %6’sından sorumlu olduğu, bunun da ABD için yıllık 32 milyar dolar, AB için ise toplam 50 milyar dolar olduğu bulunmuştur (29). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının yol açtığı bu ekonomik maliyetin özellikle az gelişmiş ülkelerde ve bizim gibi gelişmekte olan ülkelere önümüzdeki dönemde artış göstereceği tahmin edilmektedir (28).

2.2.5.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Önleme Programı

Dünya Sağlık Örgütü 53. Dünya Sağlık Genel Kurulunda, kronik solunum yolu hastalıklarından 2005 yılında 4 milyon kişinin öldüğü belirlenince, bu alanda özellikle gelişmekte olan ülkelere yönelik, hükümetlerin öncülüğünde ve uluslararası destekle çalışmalar başlatılmasını kararlaştırmıştır. Bu amaçla 2005 yılında DSÖ çatısı altında, kronik solunum yolu hastalıkları alanında çalışan 17 hükümet ve hükümet dışı kuruluşun katılımıyla Solunum Hastalıklarına Karşı Küresel İşbirliği (Global Alliance Against Respiratory Diseases) "GARD" adında bir küresel organizasyon oluşturulmuştur (www.who.int/gard).

Türkiye’de kronik hava yolu hastalıklarına (Astım ve KOAH) yönelik bir kontrol program oluşturulması için ilgili tüm resmi ve sivil örgütlerin temsilcilerinin katılımıyla Ekim 2007’de ilk genel kurul yapılmış, kontrol programı ve eylem planı oluşturulmuştur (30). Hazırlanan programın amacı, bu hastalıkların gelişimini önlemek, morbidite ve mortalitesini azaltmak ve böylece astım ve KOAH’ın neden olduğu hastalık ve ekonomik yükü azaltmaktır. Bu eylem planı ile; 2009-2013 yılları arasında astım ve KOAH gelişiminin %15 azaltılması, ikincil korumada %20, üçüncül korumada %15 iyileştirme yapılması öngörülmüştür.

2.3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Risk Faktörleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı oluşumunda sigara tek başına en önemli role sahip olmakla birlikte sigara içenlerin %10-15’inde KOAH gelişiyor olması sigaraya başlama yaşı, zamanla içilen kümülatif doz ve içilen sigaranın özelliği gibi faktörlerin KOAH oluşma riskini etkilediği gösterilmektedir (31). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı risk faktörlerine ilişkin kanıtların çoğu, neden-sonuç ilişkileri üzerinden değil, bağlantıları saptayan kesitsel epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmektedir. Dolayısıyla, günümüzde KOAH risk faktörlerine ilişkin bilgilerimiz birçok açıdan yetersiz olmaya devam etmektedir.

Sigara araştırılmış en iyi risk faktörü olmakla birlikte epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de KOAH gelişebileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (11,32). En iyi bilinen genetik risk faktörü olan kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği de KOAH ile ilişkisi kesinleşmiş risk faktörlerindedir (11). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri 5 ana başlık altında toplanabilir:

1. Sigara
2. Genetik faktörler
3. Çevresel ve mesleki maruziyet
4. İç ve dış ortam hava kirliliği
5. Akciğer gelişimine etkili faktörler

2.3.1. Sigara

Sigara içme dünya çapında KOAH açısından en sık rastlanan risk faktörüdür. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içen kişilerde solunum yolu semptomları ve akciğer fonksiyonu anormallikleri prevalansı daha yüksektir, FEV₁ değerindeki yıllık düşüş daha hızlıdır ve KOAH mortalitesi daha yüksektir (37).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde; sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı gibi faktörler önemlidir (38). Değişik sigara çeşitleri (nikotini düşük olan sigaralar, ince sigaralar vb.) ve tütün kullanma şeklinin (nargile, pipo vb.) hiç birisinin KOAH gelişme riskini azaltmadığı belirtilmiştir. (39-41). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu saptanmıştır (42,43). Pasif olarak tütün dumanına maruz kalma da (çevresel tütün dumanı olarak da adlandırılmaktadır), akciğerlerle solunan toplam partikül ve gaz yükünü artırarak solunum yolu semptomlarına (44) ve KOAH'a (45) katkı yapabilir (46,47).

Ülkemizde, çok net rakamlar olamamakla birlikte Sağlık Bakanlığınca 2003 yılında 13-15 yaş grubunda yapılan Küresel Gençlik Tütün Araştırması'na göre bu yaş grubunun %60'ı evde, %86'sı halka açık alanlarda pasif sigara dumanına maruz kalmakta idi (48). Aynı çalışma 2009 yılında tekrarlandığında ise pasif sigara dumanına evde maruziyetin %52'ye, halka açık alanlarda maruziyetin ise %80'e düştüğü görülmüştür (49).

2.3.2. Genetik Faktörler

En iyi belgelenmiş genetik risk faktörü, dolaşımdaki başlıca serin proteaz inhibitörlerinden biri olan şiddetli doğumsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir (35). Alfa-1 antitripsin eksikliği dünya nüfusunun görece küçük bir bölümünü ilgilendirse de, genler ile maruz kalınan çevresel etkenler arasındaki etkileşimin nasıl KOAH'a yol açtığını ortaya koyan bir örnek oluşturmaktadır.

Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili genler, transforming growth faktör-beta1 (TGF- β 1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozom anomalilerinin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (34-36).

2.3.3. Çevresel ve Mesleki Maruz Kalma

Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz, buhar, kimyasal madde ve tozlara (organik ve inorganik) inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 30-75 yaş arasında bulunan 10.000'e yakın bireyin katıldığı NHANES

III çalışmasında, KOAH'ta işle ilişkili faktörlerin genel nüfusta %19,2 iken, hiç sigara içmemiş kişiler arasında %31,1 olduğu belirtilmiştir (22).

2.3.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedeni olup iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biomass maruziyetinin tanımı “ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınması” olarak yapılmaktadır. Biomass yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biomass yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir.

Dünya genelinde 3 milyara yakın insanın ısınma ve yemek pişirme amacı ile değişen oranlarda biomass ürünlerini kullandığı tahmin edilmektedir (16). Biomass maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH'dan büyük oranda sorumlu olduğu saptanmıştır (50). Ülkemizin bazı kırsal kesimlerinde özellikle kadınlar arasında yoğun biomass maruziyetinin halen devam ettiğini gösteren yeni çalışmalar mevcuttur (27). Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomass maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir (51-53).

2.3.5. Akciğer Gelişimini Etkileyen Faktörler

Akciğerlerin gelişimi gestasyon ve doğum sırasındaki süreçlere bağlı olmakla beraber, çocukluk çağı ve ergenlikte maruz kalınan faktörler ile ilişkilidir (12,54). Gestasyon ve çocukluk çağında akciğerlerin gelişimini etkileyen her etmen, söz konusu bireyde KOAH gelişme riskini artırma potansiyeli taşımaktadır. Lawlor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada doğum ağırlığı ile erişkin yaştaki KOAH arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir (55).

Sigara içimine bağlı olsun veya olmasın düşük doğum ağırlığı ile doğan çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu geçireceklerinden, erişkin dönem için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları güçleşecektir. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı saptanmıştır (12).

2.4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Patogenezi

Sigara dumanı ve biyoyakıt dumanının solunması gibi sebeplerle ilişkili diğer zararlı partiküller akciğerde enflamasyona neden olur, aslında normal olan bu cevabın KOAH hastalarında değişikliğe uğradığı düşünülmektedir. Bu kronik enflamatuvar yanıt parankim dokusunda harabiyete neden olabilir (sonucunda amfizem gelişir) ve normal onarım ve savunma mekanizmaları bozulur (bu da küçük hava yollarında fibroze yol açar) (56).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında karakteristik patolojik değişiklikler hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda gözlemlenir (57). Bu patolojik değişiklikler arasında akciğerin farklı bölümlerindeki özgül enflamatuvar hücre tiplerinin sayısında artışa neden olan kronik enflamasyon, tekrarlayan hasar ve onarım sonucu oluşan yapısal değişiklikler yer alır. Hava yollarındaki enflamatuvar ve yapısal değişiklikler, genellikle hastalığın şiddetiyle artar ve sigaranın bırakılmasına rağmen varlığını sürdürür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki kronik enflamasyonun başlıca sorumlusu olan enflamatuvar hücreler, akciğerin farklı anatomik bölgelerinde farklı oranlarda bulunur. Enflamatuvar hücreler salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar.

2.4.1. Enflamatuvar Hücreler ve Etkileri

Makrofajlar: Makrofaj sayısı hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda artmıştır. Makrofajlar KOAH enflamasyonunun temel hücrelerinden biri konumundadır. Salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemotraktan mediyatörler ile nötrofilik enflamasyonu artırmaktadır (58,59).

Nötrofiller: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında nötrofil sayısı hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynar (58).

T lenfositler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8+ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur (58).

B lenfositler: Küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir (60).

Eozinofiller: Eozinofiller bazı hastaların balgamında ve hava yolu duvarında artar. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir. Enflamatuvar hücrelerden makrofaj, nötrofil ve T lenfosit sayısı ile hava akımı kısıtlanması ve hastalığın ağırlığı arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiştir (61).

2.4.2. Yapısal Hücreler

Hava yolu epitel: Önemli bir sitokin kaynağı olan epitel, sigara dumanı ve iritanlarla aktive olur.

Fibroblastlar: Fibroblastların aşırı üretimi ve aktivasyonu “Transforming Growth Factor Beta” (TGF- β) gibi büyüme faktörleri aracılığı ile ekstrasellüler matriks artışına ve fibrozise neden olur (7).

2.4.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir. Oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen türleri (ROS), ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır.

Oksidanlar;

- 1) Akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak,
- 2) Mukus hipersekresyonu yaparak,
- 3) Antiproteazları inaktive ederek,
- 4) Direkt proteazların etkinliğini arttırarak,
- 5) Plazma eksudasyonuna neden olarak,
- 6) Redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer enflamasyonunu artırarak,

KOAH patogenezinde katkıda bulunurlar. Oksidatif stress, ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da enflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (63).

2.4.4. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında proteaz-antiproteaz dengesizliğinin iki nedeni;

- 1) Antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu,
- 2) Proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışıdır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, nötrofilik elastaz dışında, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matriks metalloproteazlar (MMPs) da rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu arttırır. Dokulardaki başlıca antiproteaz proteinler; alfa-1 antitripsin (A1AT), sekretuar lökoproteinaz inhibitörü (SLPI), Oku MMP inhibitörü (TIMP)'dür (64).

2.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fیزیopatolojisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına özgü fiziopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğer hiperinflasyonu, gaz alış- verişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (11,65).

2.5.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu

Kronik prodüktif öksürüğe yol açan aşırı mukus salgılanması kronik bronşitin bir özelliğidir ve mutlaka hava akımı kısıtlanmasıyla bağlantılı değildir. Ayrıca, KOAH'lı bütün bireylerin semptomatik aşırı mukus salgılanması yoktur. Mevcut olduğunda bu sigara dumanı ve diğer zararlı maddelerle kronik hava yolu iritasyonuna cevap olarak goblet hücre sayısındaki artışa ve submukozal bezlerdeki genişlemeye bağlıdır. Aşırı mukus salgılanmasını birkaç mediyatör ve proteaz uyarır ve bunların çoğu epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin (EGFR) aktivasyonu yoluyla etki gösterir (65).

2.5.2. Hava Akımı Kısıtlanması

Enflamasyonun, fibrozisin ve küçük hava yollarındaki lüminal eksüdanın boyutları FEV1'deki ve FEV1/FVC oranındaki azalmayla, ayrıca FEV1 değerinde KOAH'ın ayırt edici özelliği olan hızlı düşüşle bağlantılıdır (66). Bu periferik hava yolu obstrüksiyonu ekspirasyon

sırasında ilerleyici hava hapsine yol açar, bu da giderek aşırı havalanmayla sonuçlanır. Amfizem FEV1 azalmasından çok gaz değişimi anormallikleriyle bağlantılı olsa da, ekspirasyon sırasında gaz hapsine katkı yapar.

Ekspiratuar hava akım kısıtlılığı; mukoza enflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda hava yollarını açık tutan alveolar tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar (65).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı 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 (67-69).

2.5.3. Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir (59). Hava yollarında hava akımına karşı direncin artması, hızlı ve yüzeysel solunum nedeniyle normal ekspirasyon tamamlanmadan bir sonraki inspirasyonun başlaması, hava hapsi gibi faktörler dinamik hiperenflasyona yol açar. Bu etki efor sırasında daha da belirginleşir. Her bir solukla alınan hava volümünün ekspirasyonda yeterince atılamaması nedeniyle, ekspirasyon sonu alveol içi basınç (intrensek PEEP- PEEPi) yükselir. Pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak yüksek akciğer volümlerinde soluma, hastanın ventilatuar pompası üzerine olumsuz etki gösterir ve mekanik dezavantaja neden olur. Bu hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuar kapasite (IC) ve inspiratuar yedek hacim (IRV) belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur (68,70).

2.5.4. Solunum Kas Fonksiyonları

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastalarda solunum işinde artma, akciğer hiperinflasyonunun yarattığı mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik enflamasyona bağlı kas kütle kaybı, elektrolit dengesizlikleri, gaz alışverişinde bozulma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas fonksiyon bozukluğu gelişir ve özellikle inspiratuar kas gücü azalır. Orta-çok ağır KOAH'lı hastaların yaklaşık yarısında maksimal inspiratuar ve ekspiratuar ağız basıncında azalma gözlenebilir.

2.5.5. Solunum Kontrolü

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle orantılı olarak solunum dürtüsü artar, solunum frekansında artma ve tidal volümde (VT) azalmayla karakterize hızlı yüzeysel solunum biçimi ortaya çıkar. Hızlı ve yüzeysel solunum; solunum kasları, göğüs kafesi ve abdomen mekaniğini olumsuz etkiler.

2.5.6. Gaz Alışverişi

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir (69). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, V/Q dengesizliğidir. Ventilasyon/perfüzyon oranı yüksek ve düşük alveoler birimler bulunabilir ve gaz alışverişini etkiler. Fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları da normal kişilere göre belirgin olarak artar (71,72). Birinci saniye zorlu expirasyon volümünün %50'nin üzerinde olduğu hastalarda V/Q dengesizliği kısmen vardır ve hafif dereceli bir hipoksemiye neden olur. Bundan periferik hava yollarında ortaya çıkan yapısal değişmeler sorumludur. Hastalığın orta-çok ağır evrelerinde ise, V/Q dengesizliği ve ölü boşluk oranı çok daha belirgin bulunmuştur (71,73). Alevlenmeler sırasında V/Q dengesizliği daha da artar, ancak birkaç haftalık tedavi sonrasında düzelir. Bu bulgu alevlenmeler sırasındaki V/Q dengesizliğinin bir bölümünün geri dönüşümlü olduğunu, mukus tıkaçları, bronş duvarı ödemi, bronkokonstrüksiyon ve hava hapsi gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (72).

2.5.7. Pulmoner Hipertansiyon

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkilidir. Sigara dumanı ve enflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu, vazoaaktif faktörler ve büyüme faktörleri arasında dengesizliğe yol açarak damar düz kas hücresi proliferasyonunu tetikler. Endotelin-1 (ET-1), anjiotensin gibi vazokonstrüktörler ve nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi vazodilatatörler arasındaki denge bozulur. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodelling) yol açar (73).

2.5.8. Sistemik Enflamasyon

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akciğerler ve hava yollarındaki enflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir enflamasyon geliştiği de saptanmıştır. Akciğer periferindeki enflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu artış alevlenmeler sırasında daha da belirgindir. Sistemik enflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmakta, komorbid durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik enflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV1, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri) arasında korelasyon bulunmaktadır (11).

2.6. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fenotipleri :

Son yıllarda fenotip terimi KOAH hastalarının klinik tiplerini adlandırmak için kullanılmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına eşlik eden birçok pulmoner ve

ekstrapulmoner komorbiditeleri bulunması nedeniyle hastalığın klinik görünümünde, fizyolojisinde, radyolojik görünümde, tedavi cevabında, akciğer fonksiyonlarındaki kayıpta ve sağkalımda anlamlı derecede heterojenite mevcuttur (74,75).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı fenotipi terimi, hastalığın farklı görünümünü açıklamak için genetik etkenleri belirleme çalışmaları ile gündeme gelmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı fenotipi tanımı şu şekilde yapılabilir; KOAH'lı hastalar arasındaki klinik açıdan anlamlı sonuçlara (semptomlar, alevlenmeler, tedavi cevabı, hastalığın progresyon derecesi veya ölüm) etki edebilecek farklılıkları tanımlayan tek veya kombine bir hastalık etkisidir (6). Bu nedenle "fenotip": hastalarda en iyi klinik sonuçları alabilmek için en iyi tedavinin belirlenebilmesine olanak sağlayan prognostik değerle hastaları altgruplara sınıflandırabilmelidir (6,74).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında klinik öneme göre fenotipler için yapılan çalışmalar analiz edildiğinde klinik, prognostik ve terapötik etkiye göre en az 3 farklı fenotip olduğu kanıtlanmıştır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı fenotiplemesinde kullanılacak parametreler ise şöyle sıralanabilir :

- Klinik görünüm (yaş, cinsiyet, sigara hikayesi, etnik köken, anksiyete ve depresyonun eşlik edip etmemesi klinik görünümü etkileyebilir.)
- Fizyolojik parametreler (FEV1, FVC, havayolu hiperreaktivitesi, diffüzyon kapasitesi, hipoksi, hiperkapni, hayat kalitesi skorları)
- Radyolojik görünüm (amfizem, havayolu duvar kalınlaşması, bronşektazi bulunması ve bunların dağılımı)
- Alevlenmeler
- Sistemik enflamasyon şiddeti
- Komorbiditelerin varlığı

2.6.1. Astım-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Overlap Sendromu (AKOS) :

Hasta birden fazla obstrüktif hava yolu hastalığının özelliğini taşıyorsa bu duruma çakışık ya da astım-KOAH overlap sendromu denir. Bin dokuz yüz doksan beşten bu yana ATS (American Thoracic Society) klavuzları obstrüktif hastalıkları tanımlamıştır ve 11 farklı

sendrom tariflemiştir, 6 tanesi çakışan sendromlardır (75). Bu altgruplarda en sık birlikte görülen kronik hava akımı obsrüksiyonu ve astım'dır.

Astım-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Overlap Sendromu tanımı:

Tamamen geri dönüşümlü olmayan, artmış obstrüksiyon reversibilite semptomlarıyla birlikte olan hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanır (76).

Patogenez ve prevalansı:

Kronik hava yolu obstrüksiyonu spektrumu: sigara içen astımlı bireyler, tamamen geri dönüşümlü olmayan hava yolu obstrüksiyonu gelişen astımlılar ve kronik havayolu obstrüksiyonu gelişen sigara içmeyen bireylerden oluşmaktadır. Sigara içen astımlılar; kortikosteroidlere daha az yanıt, daha az eozinofilik enflamasyon ve havayolunda daha çok nötrofili gibi KOAH taklidi özellikleri taşırlar (77,78). Diğer yandan, KOAH insidansının araştırıldığı bazı epidemiyolojik çalışmalarda KOAH gelişen genç astımlı bireylerde astımı olmayan KOAH'lılara göre hastalığın farklı özellikleri olduğu gösterilmiştir. Birinci durum: allerjik rinit, nonspesifik bronşiyal hiperaktivite, wheezing olmaması ve plazma IgE konsantrasyonlarının daha yüksek olması gibi astım-KOAH overlap sendromunu göstermektedir (79).

Astım-KOAH overlap sendromu prevalansı bilinmemektedir, fakat önemine dair tahminler mevcuttur. Yapılan ilk çalışmalardan birinde KOAH hastalarının %25'inin önemli reversibilite gösterdiği ve inhale kortikosteroidlere yanıt verdiği gösterilmiştir (80). Soriano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (81) 50-59 yaşları arasındaki KOAH hastalarının yaklaşık %23' ü astım-KOAH overlap sendromudur ve bu oran 70-79 yaşları arasında %52' ye yükselmektedir. Astım-KOAH overlap sendromunun kesin özelliklerini taşıyan (balgam ya da periferik eozinofili, atopi/astım öyküsü, sık alevlenme, positif bronkodilatör test ya da hırıltı) hastalar, akciğer fonksiyonları ne olursa olsun İK tedavisine iyi cevap verir.

Astım-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Overlap Sendromu tanısı:

Astım-KOAH overlap sendromu tanısında klinik öykü ; çocukluk ve gençlik döneminde astım ve atopi öyküsü bulunması, daha az yoğun sigara maruziyeti, alevlenme sıklığı ve weezing gibi ana belirtiler rehber alınır. Fakat KOAH'lı bir hastaya AKOS tanısı koyabilmek için bir dizi teste tabi tutulması da gereklidir. Spirometre; hastalığa tanı koymaya ek olarak şiddetini ölçmeye olanak sağlamaktadır. Ayrıca bronkodilatör testte reversibilitenin

büyükülüğü olası AKOS tanısına yönlendirir. Kan analizi çalışmalarında eozinofili varlığı açığa çıkmıştır. Balgamın sitolojik analizi de eozinofilik inflamasyon yoğunluğunu belirtebilir. Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda açığa çıkmış nitrik oksit AKOS tanısını ayırt ettirebilir (8).

Kısaca, AKOS tanısı şu faktörlerin kombinasyonu varlığında konulabilir: Astım ve-veya atopi öyküsü, bronkodilatör testte reversibilite, respiratuar ya da periferik sekresyonlarda belirgin eozinofili, yüksek Ig-E, pnömoallergene pozitif prick testi ve yüksek konsantrasyonlarda açığa çıkmış nitrik oksit (8).

2.6.2. Alevli Fenotip:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının klinik seyrinde “alevlenme” diye adlandırılan klinik instabilite durumu sıklıkla görülmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında her yıl 1-4 arası alevlenme periyodu görüldüğü tahmin edilmektedir (82). Buna karşın görünüşleri normal bir dağılım göstermemektedir. Bazı hastalarda hiç alevlenme görülmezken bazılarında tekrar tekrar görülür.

“Sık Alevlenme” tanımı: Her yıl 2 ya da daha fazla alevlenme gösteren KOAH’lı hastaları tariflemektedir. Alevlenmelerin, önceki alevlenme sonrası tedaviden en az 4 hafta sonra ya da tedavi almamış vakalarda alevlenme başlangıcından en az 6 hafta sonra olup olmadığı ayrılmalıdır. Bu durum yeni vaka ile önceki tedavi başarısızlığını ayırt etmeye olanak sağlar (83). Ayrıca kronik bronşiyal enfeksiyon ya da bronşektazi varlığı da araştırılmalıdır, çünkü bu hastalarda antiinflamatuvar ve-veya antibiyotik tedavisi faydalı olacaktır.

Sık alevlenme geçirenlerde bireysel duyarlılık:

Tablo 2.1’de tekrarlayan alevlenmelere işaret eden ana risk faktörleri derlenmiştir (8,84-88). Hava akımı kısıtlılığı şüphesiz ki en çok bilinen risk faktörüdür. (84,85,89,90,91). Ancak, FEV1 ve alevlenme sayıları arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Aslında şiddetli ve çok şiddetli hastaların %40’a yakınında alevlenme görülmezken, ılımlı hastaların % 20’den fazlasında sık alevlenme görülür (84,89). Bu durum diğer faktörlerin varlığını düşündürür. Literatüre bakıldığında bunlar arasında en yüksek risk faktörünün önceden geçirilmiş

alevlenme öyküsü olduğu görülmektedir. Bu durum kalıtsal ya da sonradan kazanılmış belirgin bireysel duyarlılığın varlığını düşündürür (84,85,92-97).

Tablo 2.1: Tekrarlayan Alevlenmelerle İlişkili Risk Faktörleri (8)

İleri yaş
KOAH şiddeti
Başlangıç seviyesinde dispne
Düşük FEV1
Düşük PaO2
Önceki alevlenme öyküsü
İnflamasyon
Ağır hava yolu inflamasyonu
Ağır sistemik inflamasyon
Bakteriyel Yük (stabil faz)
Kronik bronşiyal hipersekresyon
Komorbidite / Ekstrapulmoner manifestasyonlar
Kardiyovasküler
Anksiyete - depresyon
Myopati
Reflü hastalığı

Bireysel kazanılmış duyarlılık:

Kronik bronşit-kronik mukus hipersekresyonu: Öksürük ve kronik alevlenmelerin varlığı tekrarlayan alevlenmeler için yüksek risk faktörleriyle ilişkilidir (98). Başka bir çalışmada kronik mukus hipersekresyonu ile geçirilmiş iki ya da daha fazla alevlenme arasında ilişki bulunmuştur (82). Sık alevlenme ile kronik bronşiyal hipersekresyon arasındaki ilişki tekrarlayan alevlenmeler için bilinen diğer risk faktörlerinden (FEV1, yaş, kardiyovasküler ek hastalık ya da aktif sigara içiciliği) bağımsızdır.

Bronşiyal hipersekresyon daha fazla hava yolu enflamasyonu ve alevlenmelere neden olan solunum yolu enfeksiyonunda daha yüksek risk ile ilişkilidir (99).

Enflamasyon, kronik bronşiyal enfeksiyon, bronşektazi:

Bazı çalışmalarda, stabil dönemler arasında, sık alevlenme geçiren hastalarda daha çok hava yolu enflamasyonu olduğu gösterilmiştir ve herşeye rağmen tütün alışkanlığının KOAH'lı eski içicilerde devam ettiğini düşündürmektedir (94,95,100). Ağır enflamasyonun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bazı hastalarda hava yolunda potansiyel patojenik mikroorganizmaların varlığı gösterilmiştir. Daha ağır enflamasyon ve altta yatan yapısal değişikliklerin (bronşektazi gibi) alevlenme için uygun bir ortam oluşturduğu düşünülmektedir. Eradike edilmemiş potansiyel patojen mikroorganizmalar (kronik bronşiyal enfeksiyon) havayolunda bir virüs siklusunun sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (101). Bu bulgulara göre enfeksiyöz alevlenmelere duyarlılığın temel eksenini olan enfeksiyon-enflamasyon teorisi ileri sürülmüştür.

Kardiyovasküler hastalıklar ve tekrarlayan alevlenmeler:

Enflamatuvar hipoteze karşı farklı kardiyovasküler patolojiler ile sık alevlenmeler arasında ilişki bulunmuştur (83,106,89,102). Ağır KOAH'lı hastalarda, alevlenme geçirenlerde kardiyovasküler olayların önemli ölçüde daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Bireysel genetik duyarlılık:

Sık alevlenme geçirenlerde bazı polimorfizmlerin saptanması belirgin bir genetik duyarlılığın varlığını düşündürmüştür. Monosit ve makrofajlar için bir kemotaktik faktör olan CCL1 proteininin genotip bağımlı ekspresyonlarındaki farklılıklar, solunum enfeksiyonlarına karşı doğal immün sistem aktivasyonunda değişim sağlar. Benzer şekilde MBL2 (mannoz bağlayıcı lektin) de polimorfizm sık hospitalizasyonla ilişkili bulunmuştur.

Morbidite ve mortalite için yüksek risk:

Hastaların önemli miktarının alevlenme sonrası tamamen iyileşemedikleri bilinmektedir. Ve bu durum sonraki pulmoner ve sistemik sonuçlara neden olmaktadır. Çok sayıda çalışmada alevlenme sıklığıyla, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bozulma arasında ilişki saptanmıştır (84,85,103-105). Benzer durum alevlenmeli hastalarda daha sık görülen depresyon, miyopati, miyokard enfeksiyonu ya da gastroözofageyal reflü hastalığı gibi farklı extrapulmoner durumlarda da geçerlidir (97,102,106).

Sık alevlenme geçirenlerde akciğer fonksiyonlarında yılda yaklaşık 8 ml'lik bozulma (100), hatta BODE indeksinde (vücut kitle indeksi, obstrüksiyon derecesi, dispne derecesi, 6

dakika yürüme mesafesi) kalıcı gerileme olduğu gösterilmiştir (107). Bütün bunların sonucu olarak alevlenme sıklığı arttığında prognozun kötü olduğu düşünülmektedir (85,108). Böylece alevlenmeli hastalarda mortalite ve morbitide riskinin yüksek olduğu söylenebilir.

2.6.3.Amfizem-Hiperinflasyon Fenotipi:

Son yıllarda bir çok çalışmada dispne (109,110), egzersiz kapasitesi (111,112) ve hiperinflasyon (113) gibi değişkenlerin akciğer fonksiyonundan bağımsız olarak mortaliteyi tahmin ettirdiği hatta tek başına FEV1'den daha iyi yorumlayıcı oldukları gösterilmiştir. Bu durum tedavi klavuzlarına göre belirgin farklılıklar gösteren, mortalitede yüksek riske sahip bir grup hastayı Amfizem-Hiperinflasyon KOAH fenotipi olarak tanımlamayı gerektirmiştir.

Pulmoner amfizem, terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında kalıcı hasar olarak tariflenen anatomopatolojik bir terimdir (92). Elastik retraksiyon kaybı ve ekspiratuar akımda kısıtlılık gelişmesi hava hapsi ve hiperinflasyon nedeniyle alveolar boşalmayı zorlaştırır. Bu fenomen KOAH hastalarında fonksiyonel kapasitede kısıtlılık ile ilişkilidir (114,115).

Amfizemli hastalarda hiperinflasyon sıklıkla statik ve dinamik olarak ayrılır. Statik hiperinflasyon amfizemli hastalarda pulmoner parankimde retraksiyon kaybı nedeniyle oluşur. Dinamik hiperinflasyon bağımsız olarak ya da statik hiperinflasyonla ilişkili oluşabilir ve hastalığın herhangi bir derecesinde görülebilir (116). Dinamik hiperinflasyon tamamen ekspirasyona ulaşmadan inspirasyonun başlamasıyla oluşur, bu durum her nefeste akciğerde bir miktar hava hapsine neden olur.

Amfizem-hiperinflasyon fenotip tanımı:

Amfizem-hiperinflasyon fenotipi ; dispne ve egzersiz intoleransı gibi hiperinflasyonu düşündüren predominant semptomları olan hastaları tanımlamaktadır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının klinik formu; fonksiyonel hiperinflasyon varlığı, Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çalışmalarında amfizem varlığı ve-veya difüzyon testinin referans değerden düşük olması ile karakterizedir.

Amfizem varlığını en iyi değerlendiren akciğer fonksiyon parametresi karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)' dir. Ek olarak son çalışmalarda pulmoner amfizem büyüklüğünü ölçmede dansitometre parametrelerini kullanmak spesifik ve sensitif bir değerlendirme sağlamıştır (117). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide pulmoner parankim dansitesinin analizinin, doku örneklerinde patolojik değişiklikler ve akciğer fonksiyon yetersizliği ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (118,119).

Hiperinflasyon statik akciğer volumünün belirlenmesi ile değerlendirilir. İnspirasyon kapasitesi KOAH hastalarında dispne ve egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir (120). İnspirasyon kapasitesindeki azalmanın; dispneden artma ve egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür (121).

Amfizem Tipleri:

- a) Değişmemiş ikincil lobül
- b) Yaygın alveol duvarı kaybı ile oluşan tüm boşlukların homojen genişlemesiyle seyreden primer amfizem
- c) Terminal bronşiyolde daralma sonucu lobülün ortasından itibaren başlayan obstrüktif amfizem

Belirgin obstrüksiyon olmayan amfizem formları şunları içerir:

- Primer atrofik amfizem
- Senil atrofik amfizem
- Kompansatuvar amfizem
- Skar dokusuna komşu görülen amfizem

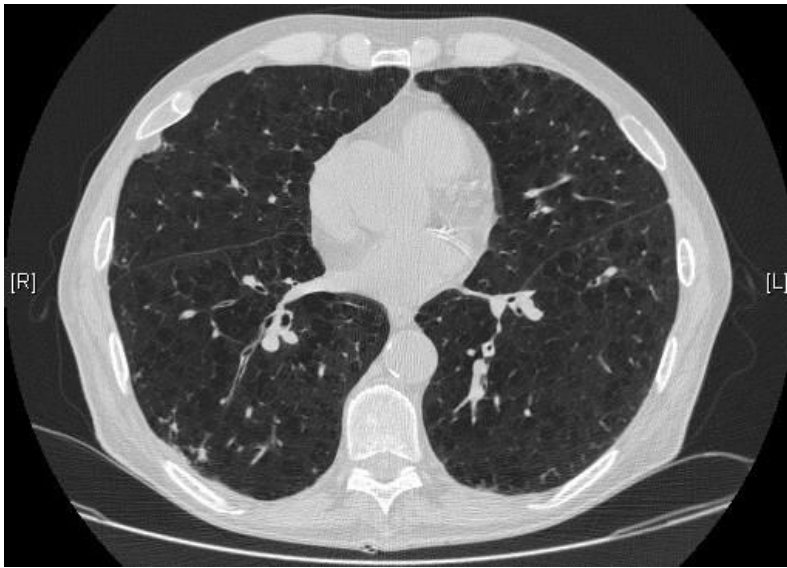
Amfizemin bulguları şunları içerir:

- a) Artmış akciğer volümü
- b) Azalmış damarlanma
- c) Büller

a) Amfizemde artmış akciğer volümü aşağıdaki kriterlerle tanımlanır.

- Düşük diyafram
- Düzleşmiş diyafram
- Diyafragmada basamak görüntüsü
- Artmış interkostal mesafe
- Sternumda sagittal eğim
- Fıçı göğüs oluşumu

b) Özellikle akciğerin periferal segmentlerinde pulmoner kan damarlarının sayısı ve çapında azalma amfizemin önemli ve doğrudan bulgusudur. Ancak, ciddi vakalarda amfizemi göstermek hiç de kolay değildir. Damarlar, kaymış ve uzamış görünümündedir, bifurkasyonları vardır, ara sıra örümcek ağına benzeyen bir tablo oluşturur. (Şekil 1) Klasik sigara içicisi amfizeminde değişiklikler apikal segmentlerde daha şiddetli görünür.



Şekil 1:Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü: Azalmış damarlanma ve sentrilobüler amfizem alanları izlenmekte, sigara içicisi amfizemi

c) Büller akciğer grafilerinde gösterilebilen başka bir doğrudan amfizem bulgusudur. Yaygın amfizemde sık karşılaşılır ve saç kılı inceliğindeki ince çeperlerle çevrili damarsız alanlar olarak görülür. Ara sıra büyük subplevral bülleri pnömotorakstan ayırt etmek zor olabilir.

Genetik duyarlılık:

Sigara içen akciğer hastalarında farklı gen ekspresyonları fenotipi belirlemede kısmen tanımlanmıştır (123). Son çalışmalarda akciğer tomografisinde düşük yoğunluklu alanlarla ilişkili tek nükleotid polimorfizmi belirlenmiştir (124).

Önemli başka bir durum ise alfa 1 antitripsin proteinini kodlayan gende mutasyona bağlı konjenital amfizemdir. Homozigot olanlar erken başlangıçlı amfizem için daha yüksek risk taşırlar (125).

Morbitide ve mortalitede yüksek risk:

Amfizem-hiperinflasyon fenotipinde klinik önem; obstrüksiyonun şiddetinden bağımsız olarak dispne (126,127,128), egzersiz intoleransı (129,130) ve hiperinflasyon (113) derecesinin mortaliteyi öngörebileceği düşünülmektedir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile ölçülen amfizem büyüklüğü ile hiperinflasyon ve BODE indeksi arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (131). Yapılan çalışmalar sonucu; KOAH hastalarında amfizem ve muhtemel bronşektazi varlığının değerlendirilebilmesi için YÇBT çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında dinamik hiperinflasyon egzersiz kapasitesini önemli ölçüde azaltarak kötü prognoza neden olur (132).

Kardiyovasküler hastalık ve amfizem:

Pulmoner hiperinflasyon, kalp boyutu ve fonksiyonunu etkilemektedir. Bazı çalışmalarda hiperinflasyon ile diyastolik disfonksiyon ilişkili bulunmuştur. Jörsengen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ağır amfizemli hastalarda sağ ve sol ventrikül boyutlarının daha küçük olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda hiperinflasyonu azaltmaya yönelik tedavi yaklaşımı kardiyak fonksiyonu ve egzersiz kapasitesini etkileyerek mortaliteyi azaltacağı düşünülebilir (133-135).

Radyolojik görünüm olarak KOAH 3 önemli fenotipe ayrılır: Amfizem-Hiperinflasyon fenotipi, havayolu duvar kalınlığı ile birlikte seyreden Kronik Bronşit fenotipi ve bu ikisinin birlikte izlendiği Miks (Karma) fenotip'tir.

2.6.4.Kronik Bronşit Fenotipi:

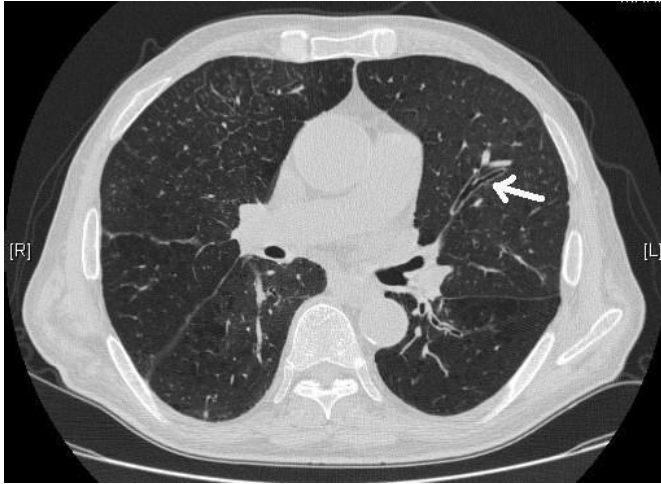
Radyolojik görünüm açısından Amfizem hiperinflasyon fenotipinden farklılık gösteren ve klinikte de tedavide de en çok karşılaştırılan diğer bir fenotip hava yolu duvar kalınlaşması ile seyreden kronik bronşit fenotipidir (8).

“Kronik Bronşit” tanımı: Ard arda iki yıl içinde yılda en az üç ay öksürük ve balgam olmasıdır (75). Neoplazmlar ya da kronik konjesyon gibi öksürük yapan diğer nedenler dışlanmalıdır. Kronik obstrüktif bronşit ile amfizemin ortak tablosu KOAH olarak adlandırılır.

Bronş duvarlarında kronik inflamatuvar süreçler duvarların kalınlaşmasına yol açar. Buna Akciğer Grafisinde :

- a) Peribronşiyal şişme ve
- b) Tramvay hattı gölgeleri eşlik eder.

Bilgisayarlı Tomografi çalışmalarında, bronş duvarı kalınlaşmasına ilave bir belirleyici bulgu da bronşların seyri periferik kadar takip edilmesidir (Şekil 2).



Şekil 2: Bronşun seyri akciğer periferine kadar izlenebilmektedir (beyaz ok). Bu görünüm bronşiyal duvar kalınlaşmasıyla birlikte bir kronik bronşit bulgusudur.

Bu fenotip genellikle YÇBT ile görüntülenebilen havayolu hastalığıyla ilişkilidir (136). Yine de bu fenotip daha önce belirtilen astım-KOAH overlap sendromu, alevli ve amfizem fenotiplerine eşlik edebilir. Bundan dolayı diğer üç ana fenotipin modifiye faktörü olarak tanımlanması tercih edilmektedir.

2.6.5. Miks (Karma) Fenotipi:

Kronik bronşit ve pulmoner amfizem farklı hastalık antiteleridir ama genellikle bir arada görülürler. Dar anlamıyla amfizem terminal bronşiyollerin distalindeki hava dolu boşlukların geri dönüşsüz (yani anatomik yeniden yapılandırmayı içeren) genişlemesi olarak tanımlanır.

Kronik bronşit ve amfizem sıklıkla KOAH klinik tablosunda birlikte görülür. Kronik bronşitli hastalar iki klinik ve radyolojik alt tipe ayrılır (122).

- * Sağ kalp yetmezliği bulgularıyla daha bronşitik, daha az obstrüktif (blue bloater)
- * Obstrüktif baskın olan (pink puffer)

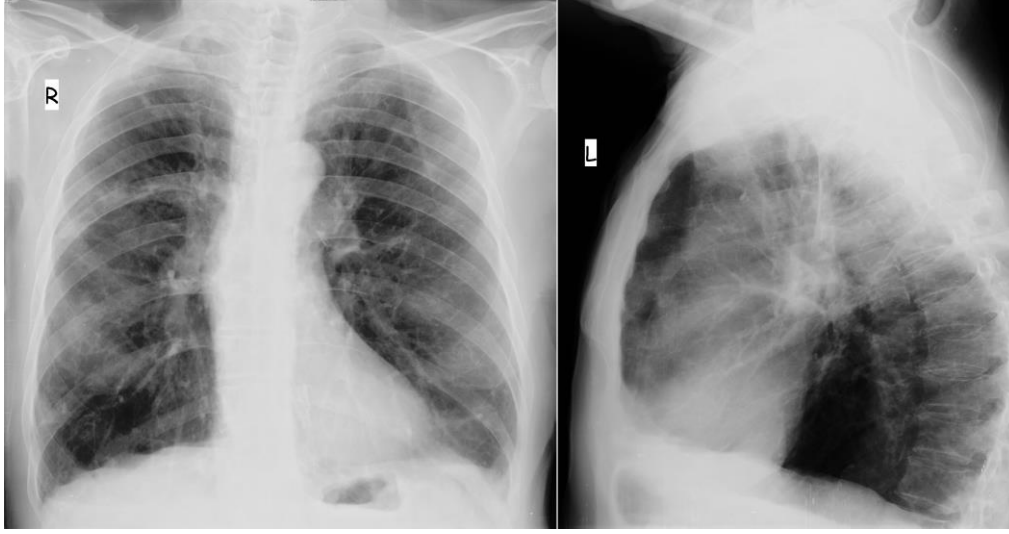
Genellikle fazla kilolu olan blue bloater hastalarında balgamlı öksürük, enfeksiyonlarla kötüleşen ataklar, bronkospazm ve kan gazı değerlerinde değişiklikler görülür (hipoksi ve hiperkapni). Pink puffer hastalarından farklı olarak, hasta en hafif nefes darlığıyla hastalığa yakalanmış gibi görünür. Gizli hipoventilasyon, siyanotik mavi müköz membranlarla birlikte soluk bir görüntüye yol açar. Hastalarda pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale gelişimine eğilim vardır (Şekil 3). Bu durumda bulgulara sıklıkla periferik ödemle sağ kalp yetmezliği bulguları da eklenir (122).



Şekil 3: Bir blue bloater hastasının düz göğüs filmi

Pink puffer grubundaki hastalarda hastalığın baskın semptomu amfizemdir (Şekil 4). Balgamsız öksürük ve istirahatte normal kan gazı değerlerine eşlik eden dispne vardır. Bu hastalar zayıf hatta sıskadır ve kemikli fıçı göğü ve belirgin pektoral kaslara sahiptirler

(solunuma yardımcı olan). Pink puffer grubu nefes darlığına karşı mücadele eden savaşçılardır. Ten renkleri hafif hiperventilasyondan dolayı pembemsi olma eğilimindedir (122).



Şekil 4 a,b: Bir “pink puffer”ın iki yönlü düz göğüs grafileri

a) Bilateral diyafragmalarda itilme, hava hapsi, saydamlık artışı, kot aralıklarında genişleme, sağ diyafragmada basamak görüntüsü izlenmekte.

b) Yan grafide retrosternal ve retrokardiyak saydam alanlarda belirgin düzeyde genişleme ve sternum açılanmasında artış var.

Son on yılda kantitatif BT giderek artan bir şekilde akciğer yapısının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (137) ve amfizeme yönelik önemli sayıda çalışma vardır. Ayrıca, çeşitli araştırma grupları büyük hava yolu duvar morfolojisinin ölçülmesi için çeşitli araçlar üzerinde çalışmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarının amfizem baskın ve hava yolu duvar kalınlaşması baskın grupların kantitatif BT ile ayrılabiliceğine dair güçlü öneriler vardır. Yakın zamana kadar, çok az çalışmada küçük hava yollarının KOAH hava akımı obstrüksiyonunda çok önemli yeri olduğu gösterilse bile, küçük hava yolları hastalığın ölçülmesinde kullanılmıştır (138).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava akımı obstrüksiyonunun en önemli tarafı 2 mm'den küçük hava yollarıdır (139,140). Yapısal olarak, bu hava yolu duvar kalınlaşması, hava yolu daralması, peribronşial fibrozis ve lümen iltihaplı mukoza eksüdasını içerir (141). Bu küçük hava yolları mevcut BT tarayıcıları kullanılarak doğrudan görüntülenemez ama ekspiratuar BT'de hava hapsi varlığı küçük hava yolları disfonksiyonunu değerlendirmek için dolaylı bir işaret olarak da kullanılabilir. Hava hapsi, normalden daha az akciğer atenüasyon artışı ve ekspirasyondan sonra hacim azaltma yetersizliği olarak tanımlanır (142).

2.7. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanı

Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma ve/veya KOAH risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan hastada klinik KOAH tanısı dikkate alınmalıdır (Tablo 2.2). Bu klinik bağlamda tanı koyabilmek için spirometri zorunludur; bronkodilatör sonrası FEV₁ /FVC'nin <0,70 olması durumunda kalıcı hava akımı kısıtlanması olarak KOAH tanısı doğrulanır (11).

Tablo 2.2: KOAH Tanısını Düşündüren Başlıca Göstergeler (11)

Kırk yaş üzerindeki bir kişide şu göstergelerden herhangi birinin varlığı durumunda KOAH'ı düşünün ve spirometri yapın. Bu göstergeler kendiliklerinden tanı koydurucu değildir, ancak birden fazla önemli göstergenin varlığı KOAH tanısı olasılığını artırır. KOAH'ın kesin tanısı için spirometri yapılmalıdır.

Dispne: İlerleyici (zaman içinde kötüleşen)

Genellikle egzersizle kötüleşen

Kalıcı

Kronik öksürük: Aralıklı olabilir ve prodüktif olmayabilir

Kronik balgam çıkarma: Herhangi bir kronik balgam çıkarma durumu KOAH göstergesi olabilir

Risk faktörlerine maruz kalma öyküsü:

Tütün dumanı (yaygın kullanılan yerel preparatlar dahil)

Evde yemek pişirme ve ısınmada kullanılan yakıtların dumanı

Mesleki toz ve kimyasallar

Ailede KOAH Öyküsü

Bronkodilatör sonrası sabit bir oran olarak FEV₁ /FVC değerinin <0,70 olması hava akımı kısıtlanması için spirometrik ölçüt olmaya devam etmektedir. Bu ölçüt basittir, referans değerlere gerek duymaz ve tedavi tavsiyelerimizin dayandığı kanıt tabanını sağlayan çok sayıda klinik çalışmada bu tanım kullanılmıştır. Uzman olmayan yoğun klinik hekimleri için tanısal basitlik ve tutarlılık belirleyici önem taşımaktadır (11).

2.7.1. Semptomların Değerlendirilmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında, öksürük genelde ilk başlayan ve uyarıcı olan semptomdur. Hastalığın hafif evrelerinden itibaren bulunan bu semptom hastalar

tarafından pek önemsenmediğinden hafif evrede tanı alan hasta sayısı azdır. Öksürük refleksi iritan gaz ve tozların akciğerlerde oluşturduğu enflamasyon ve yapısal değişiklikler nedeniyle oluşur. Bu yapısal değişikliklerden biri olan mukus bezlerinin artışı ve hiperplazisi öksürüğün fizyopatolojik nedenidir. Beyaz-gri mukoid özellikte ve günlük 40-50 ml kadar balgam oluşur. Balgam çıkarma başlangıçta sabahları oluşur, ancak hastalık ilerledikçe gün içine yayılabilir. Balgam miktarının artması ve renginin sarı veya yeşile dönmesi havayollarında enflamatuvar mediyatörlerin artışı gösterir ve alevlenmenin bir bulgusu olarak değerlendirilir. Balgam çıkarma semptomları, kronik bronşit komponentinin ön planda olduğu KOAH'lılarda daha sık görülür. Öksürük semptomu başlamış olan kişilerin risk faktörlerinden uzaklaştığı takdirde zaman içinde tama yakın düzelebileceği belirtilmiştir (123,124).

Dispne, solunum işinin anormal olarak bilinç düzeyine çıkmasıdır. Hastaların eforla oluşan dispne şikayeti ile doktora başvurmalarına neden olur (143). Hastalar, nefes darlığı başlamış olsa bile bu duruma yaşam şekillerini adapte ettiklerinden dolayı şikayetçi olmayabilirler. Nefes darlığı ile başvuran hastaların büyük çoğunluğu bu yüzden hafif evreyi geçmiş, FEV1 değeri beklenenin %50'sinden düşük olan ağır-çok ağır evrede tanı alırlar. Egzersizle başlayan dispne şikayeti progresifdir, hastalık ilerledikçe efor kapasitesi azalır, zamanla istirahatte de oluşur (124,144). İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV1 genellikle %30'un altındadır. Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar alevlenmelere bağlı olabilir. Obstrüksiyon derecesi arttıkça alevlenme sıklığı da artar (123).

Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti olabilir. Hemoptizi genellikle enflamasyonlu hava yollarından kaynaklanır. Hemoptizi ortaya çıktığında ayırıcı tanıda bronşektazi, tümör, pnömoni veya kalp yetmezliği düşünülmelidir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp pnömotoraks veya pulmoner emboli gibi komplikasyonlar sonucu ortaya çıkar (7).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bazen akut alevlenme dönemlerinde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir (7).

Özellikle yaşlı ve kadın hastalarda anksiyete ve depresyon oldukça sıktır. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif bozukluklar meydana getirir (145).

2.7.2. Öykü

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı düşünülen her olguda detaylı bir tıbbi öykü alınmalı ve aşağıdakiler mutlaka sorgulanmalıdır:

- Kronik semptomlar
- Sigara içme, mesleki maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği
- Kronik akciğer hastalıklarına ilişkin aile öyküsü
- Alevlenmeler, hastane yatışları
- Komorbiditeler ve komplikasyonlar
- Kullandığı ilaçlar
- Atopi öyküsü
- Hastanın yararlanabileceği sosyal destek ve aile desteği
- Risk faktörlerini azaltma olanakları (ör: sigarayı bıraktırma)

2.7.3. Fizik Muayene

Hastalığın erken evrelerinde genelde hava akım kısıtlamasının fizik muayene bulguları yoktur, saptansa bile bunların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Fakat hastalık ilerledikçe klasik bulgular görülmeye başlar. Özellikle ileri evredeki hastalarda inspeksiyonda santral siyanoz görülebilir. Hava hapsine bağlı olarak göğsün ön-arka çapı artmıştır ki buna fiçi göğüs deformitesi denir. Solunumsal şikayetler arttıkça solunum hızıda artar ve ekspirasyonda büyük dudak solunumu gözlenir. Yardımcı solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Alt interkostal aralıklarda paradoksal içe çekilmeyi ifade eden Hoover Belirtisi görülür. Hastalar yardımcı solunum kaslarından daha fazla faydalanabilmek için oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Yine ileri evre hastalarda korpulmonalenin inspeksiyon bulgularından periferik ödem, juguler venöz dolgunluk görülebilir, palpasyonla karaciğerde büyüme ve hassasiyet fark edilebilir (7,13,123,124,143,144).

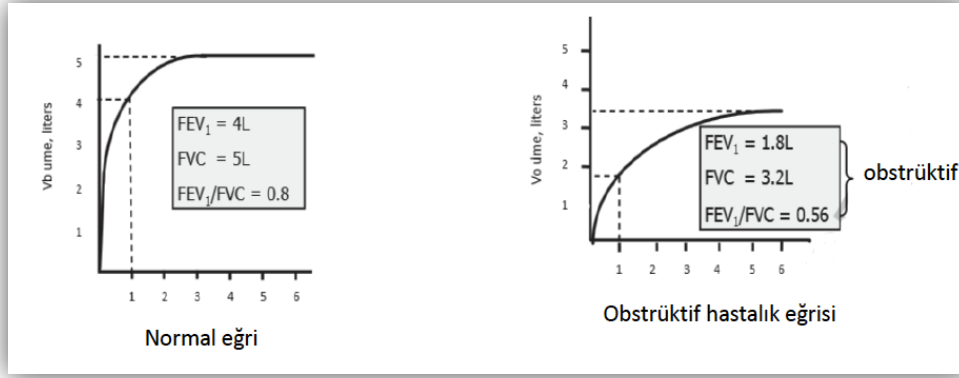
Palpasyonda göğüs ekspansiyonunun kısıtlandığı görülür ve vokal fremitus azalmıştır. Göğüs perküsyonu ile hipersonorite fark edilebilir. Oskültasyon bulguları daha kıymetli veriler sağlayabilir. Amfizem derecesine bağlı olarak normal solunum sesi olarak tanımlanan veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. Zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır, 5 saniyenin altında olması önemli bir havayolu kısıtlanması bulunmadığını gösterir ki KOAH'lıların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarının oskültasyonunda ral ve ronküs duyulabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

hastaları için duyulan ronküslerin havayolu obstrüksiyonunun derecesiyle ve bronkodilatatörlere yanıt ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Ronküsler KOAH için spesifik değildir ve yokluğunda da önemli derecede obstrüksiyon bulunabilir. Raller sekresyonlara veya basınçların ani eşitlenmesi sırasında küçük havayollarının ani açılmasına bağlı olarak ortaya çıksa da sıklıkla KOAH'daki raller sekresyon artışıyla ilgilidir (7,143,144).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında kalp muayenesinde tamamen normal bulgular olabileceği gibi hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmış olarak da alınabilir. Bu hastalarda kalp oskültasyonu en iyi ksifoid alt ucundan yapılır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bir kişide spirometrik parametreler değişmediği halde dispnede artış görülüyorsa, pulmoner hipertansiyon akla gelmelidir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri kor pulmonale gelişmiş olgularda duyulabilir (7,123). Sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında aritmi multifaktöriyel nedenlerle gelişebilir, hipoksemi, asidoz, azalmış FEV1, kullanılan ilaçlar buna neden olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında multifokal atriyal taşikardi (MAT) siktir ve özellikle de alevlenmelerde sıklığı daha da artmıştır. Bu durumun akılda tutulması KOAH ve MAT birlikteliği olan hastalarda yüksek mortalite oranları bildirilmesi nedeniyle önemlidir (146). Sağ kalp yetersizliğine bağlı periferik ödem, boyun venöz dolgunluğu ve hepatomegali saptanabilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir (7,123).

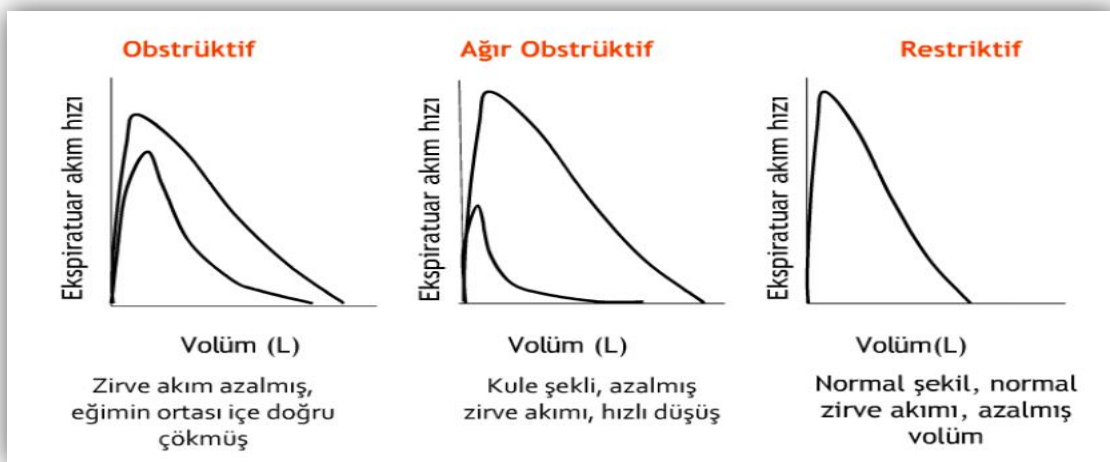
2.7.4. Spirometri (Solunum Fonksiyon Testi) :

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şüphesi olan bütün olgulara kesin tanı için spirometri yapılmalıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde FEV1 değeri yıllık 30-180 ml arasında düşüş gösterirken normal bireylerde bu değer 30 ml'nin altındadır. Bronkodilatatör sonrası yapılan testte FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 ve FEV1/FVC parametrelerinin ölçülmesi gereklidir. Zorlu vital kapasite, maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmini, FEV1 de bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmini ifade etmektedir. Spirometri ölçümlerinde yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleri kullanılmalıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında tipik olarak hem FEV1, hem de FVC azalmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı teşhisi için FEV1/FVC değeri, ister pre-bronkodilatatör, isterse de post-bronkodilatatör olsun 0,7'nin altında olmalıdır. Ayrıca diğer ekspiratuvar akım hızları da (PEF, FEF25, FEF50, FEF25-75, FEF75) standart ölçümler sırasında hesaplanmaktadır ve FEV1 ile uyumlu olacak şekilde KOAH'lılarda düşük bulunur (123,124).



Şekil 5: Spirometride Zaman-Volüm eğrisi (11)

Solunum Fonksiyon Testi (SFT) hastalığın tanısı, şiddetinin belirlenmesi, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılır. SFT’de değerlendirilen önemli parametreler şunlardır; FVC, FEV₁, FEV₁/FVC oranı (Tiffeneau oranı), Maksimum ekspiryum ortası akım hızı (MMFR) veya FEF %25-75 olarak bilinen değer. Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıttığı için KOAH erken dönemlerinde hassas değildir. FEV₁/FVC oranı havayolu obstrüksiyonu varlığının saptanmasında anahtar rol oynar. Persistan hava yolu obstrüksiyonunu ortaya koymak için postbronkodilatör FEV₁/FVC < %70 olmalıdır (11). Maksimum ekspiryum ortası akım hızı (MMFR) veya FEF %25-75 olarak bilinen değer, orta ve küçük havayollarını yansıtır.



Şekil 6: Akım- Volüm eğrisi şekilleri (11)

SFT değerlendirilmesinde iki eğri tipi kullanılır: Akım-volüm ve zaman-volüm eğrileri (şekil 5, şekil 6). Yorumlama sırasında şekillerin değişimleri de patoloji hakkında fikir vermektedir. Sağlıklı kişide zorlu ekspirasyon manevrası yaklaşık 3 saniyede tamamlanır. Obstrüksiyonu olan kişide ise ekspirasyon yavaş ve daha uzundur. Bu nedenle volüm-zaman eğrisi daha basık ve uzun bir görünüm alır (şekil 5).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akım hızları, akciğer volümlerine kıyasla daha azalmış olduğundan maksimal akım noktasından sonra hızla azalma göstererek eğrinin iç bükey olmasına neden olur (Şekil 6).

2.7.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastalığın tanısında kullanılan FEV1/FVC için kabul gören 0,70 değeri ile hastalığı derecelendirirken FEV1 için kullanılan oranlar basit yaklaşım elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Tiffeneau oranı için 0,70 sabit oranının kullanılması tanısal kolaylık sağlamakla birlikte 70 yaş üstü popülasyonda yanlış KOAH teşhisine yol açabilmektedir. Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü/zorlu vital kapasite değeri için prediksyon değeri olarak normalin alt sınırını göz önüne almak yanlış tanının önüne geçebilse de bu yöntem henüz kullanılmamaktadır. Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümünün azalması hava yollarının obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV1/ FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Bronkodilatör sonrası FEV1 değeri normal olmakla birlikte FEV1/FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusudur ve hafif şiddetteki olguları tanımlamaktadır. Orta ve ileri olgularda ise FEV1/FVC'nin %70'in altında olmasının yanı sıra postbronkodilatör FEV1 değeride %80'den düşüktür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında spirometrik incelemeler ilk değerlendirmenin yanı sıra fonksiyonlarda zaman içindeki değişimin izlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Genellikle KOAH'lı hastalarda yılda bir ya da iki kez spirometrik izlem yapılması önerilmektedir. Seri ölçümlerde FEV1'in yılda 50 ml'den fazla azalması akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. Bu kaniya varmak için en az 4 yıllık seri ölçümlere ihtiyaç vardır (7,13,123,143,147).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı fonksiyonel evrelendirmesinde FEV1 değerleri ve FEV1/FVC oranları kullanılmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 5 evrede değerlendirilir.

Evre 0: Risk Altında; kronik öksürük ve balgam çıkarma ile karakterizedir. Spirometre ile ölçülen akciğer fonksiyonları normal sınırlardadır.

Tablo 2.3: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Evrelemesi (11)

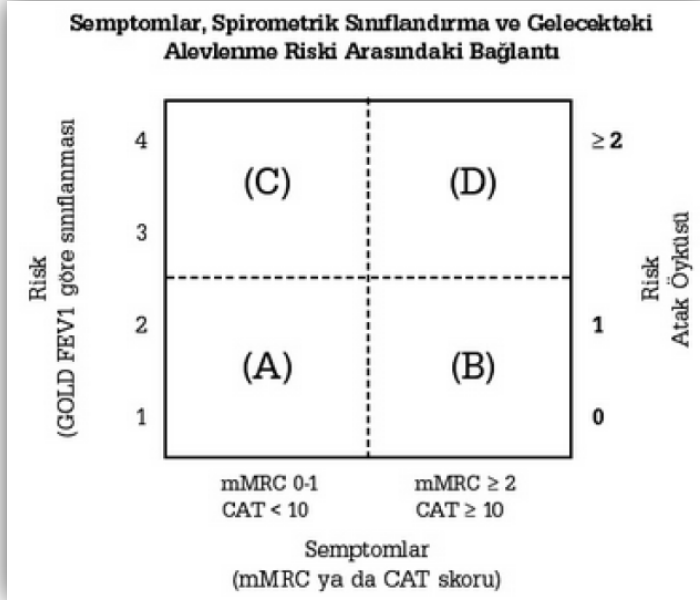
GOLD'a göre	Hastalık şiddeti	FEV1	FEV1/FVC
Evre 1	Hafif	%80 üzeri	%70 altında
Evre 2	Orta	%50-80	%70 altında
Evre 3	Ağır	%30-50	%70 altında
Evre 4	Çok ağır	%30 altında	%70 altında

İki bin on bir GOLD güncellemesi yapılana kadar KOAH tanımı ve sınıflamasında tek başına FEV₁ değeri kullanılıyordu. Ancak sadece FEV₁'e göre yapılan değerlendirme dispne ağırlığı, egzersiz kısıtlanması ve sağlık durumu ile ilgili bilgi vermemektedir. Bu amaçla hastaları evrelerken, FEV₁ değerlerinin yanında yıllık alevlenme sayıları ve semptom durumları da dahil edilmiştir. Semptom skorlaması için GOLD, “Modified British Medical Research Council (mMRC)” anketi ve/veya KOAH değerlendirme testi CAT (COPD Assessment Test)’in kullanımını önermekte ve hastalığın ağırlığının derecelendirilmesinde bu ölçeklerden birinin mutlaka kullanımı gerekmektedir (Tablo 2.4 ve Şekil 7)

Tablo 2.4: mMRC Dispne Skalası (11)

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

mMRC skorunun 2 ve 2'nin üzerinde ve CAT skorunun 10 ve 10'un üzerinde olması hastanın semptomatik olduğunu gösterir.



Şekil 7: Güncellenmiş KOAH Semptomatik Değerlendirilmesi (11)

Tablo2.5: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Semptom/Risk Değerlendirme Modeli (11)

Hasta Kategorisi	Özellikler	Spirometrik Sınıflandırma	Yıl Başına Alevlenmeler	mMRC	CAT
A	Düşük Risk, Az Semptom	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Düşük Risk, Çok Semptom	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Yüksek Risk, Az Semptom	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Yüksek Risk, Çok Semptom	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Grup A hasta; düşük risk, az semptom içerir. Eski GOLD 1 veya 2' ye denk gelir. Hafif veya orta akım kısıtlaması ve/veya yılda 1'den az atak ve mMRC skoru 2'nin altında veya CAT skoru 10'un altında olan hastalardır.

Grup B hasta; düşük risk, çok semptom olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 1 veya 2.evreye denk gelir. Hafif veya orta akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 1'in altında, mMRC skoru 2 ve 2'nin, CAT skoru 10 ve 10'un üzerinde olan hastalardır.

Grup C hasta; yüksek risk, az semptom olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 3 veya 4.evreye denk gelir. Ağır veya çok ağır akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 2 ve 2'nin üzerinde veya yılda 1 yada daha fazla hastanede yatış gerektiren atak öyküsü, mMRC skoru 2'nin altında ve CAT skoru 10'un altında olan hastalardır.

Grup D hasta; yüksek risk, çok semptom olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 3 veya 4.evreye denk gelir. Ağır veya çok ağır akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 2 ve 2'nin üzerinde veya yılda 1 yada daha fazla hastanede yatış gerektiren atak öyküsü, mMRC skoru 2 ve 2'nin üzerinde ve CAT skoru 10 ve 10'un üzerinde olan hastalardır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirme testi, KOAH'da sağlık durumunu ölçen dünya genelinde pek çok dilde geçerlilik ve güvenilirliği sağlanarak kullanılan sekiz sorulu bir ölçektir (Şekil 8). Bu kısa ölçeğin çok iyi ölçüm özellikleri bulunmaktadır ve hastalığındaki durum değişikliklerine çok duyarlıdır. Tüm dünyada KOAH'da sağlık durumunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ölçeğin semptomlarla, hayat kalitesiyle yüksek korelasyon gösterdiği pek çok çalışmada saptanmıştır (11,148). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

değerlendirme testi ölçeğinin türkçe olarak uygulanmasının geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği 321 hastayı kapsayan bir çalışmada CAT'in diğer ölçeklerle korelasyon katsayıları da orta-iyi düzeyde elde edilmiştir (149). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirme testi toplam skorunun farklı hastalık evreleri, şiddetleri ve düzeylerine göre ayırt ediciliğine bakıldığında, tüm kriter düzeylerini anlamlı olarak ayırt ettiği ve solunum fonksiyon testleriyle anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak CAT Türkçe formu, günlük klinik uygulamada güvenilir ve geçerli biçimde kullanılacak bir değerlendirme aracı olarak kabul edilmektedir (11).

Ayrıca hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde; semptomların ağırlığı, hava akımı kısıtlılığının şiddeti, alevlenme sıklığı, komplikasyonların ve eşlik eden hastalıkların varlığı, solunum yetmezliğinin varlığı, hastanın genel sağlık durumu ve KOAH için kullanılan ilaçların sayısının da önemi vardır.

							SKOR
ÖKSÜRÜĞÜNÜZ VAR MI?							
HİÇ ÖKSÜRÜMÜYORUM	0	1	2	3	4	5	SÜREKLİ ÖKSÜRÜYORUM
BALGAMINIZ VAR MI?							
AKCİĞERLERİMDE HİÇ BALGAM YOK	0	1	2	3	4	5	AKCİĞERLERİM TAMAMEN BALGAM DOLU
GÖĞSÜNÜZDE HİÇ TIKANMA/DARALMA HİSSEDİYOR MUSUNUZ?							
GÖĞSÜMDE HİÇ TIKANMA/DARALMA HİSSETMİYORUM	0	1	2	3	4	5	GÖĞSÜMDE ÇOK DARALMA VAR
YOKUŞ VEYA BİR KAT MERDİVEN ÇIKTIĞINIZDA NEFESİNİZ DARALYOR MU?							
YOKUŞ VEYA BİR KAT MERDİVEN ÇIKTIĞIMDA NEFESİM DARALMIYOR.	0	1	2	3	4	5	YOKUŞ VEYA BİR KAT MERDİVEN ÇIKTIĞIMDA NEFESİM ÇOK DARALYOR.
EVDEKİ HAREKETLERİNİZDE ZORLANIYOR MUSUNUZ?							
EVDEKİ HAREKETLERİMDE HİÇ ZORLANMIYORUM.	0	1	2	3	4	5	EVDEKİ HAREKETLERİMDE ÇOK ZORLANIYORUM
EVİNİZDEN DIŞARI ÇIKMAYA ÇEKİNİYOR MUSUNUZ?							
AKCİĞERLERİMİN DURUMUNA RAĞMEN EVİMDEN DIŞARI ÇIKMAYA ÇEKİNMIYORUM.	0	1	2	3	4	5	AKCİĞERLERİMİN DURUMU NEDENİYLE EVDEN DIŞARI ÇIKMAYA ÇEKİNİYORUM.
RAHAT UYUYABİLİYOR MUSUNUZ?							
RAHAT UYUYORUM.	0	1	2	3	4	5	AKCİĞERLERİMİN DURUMU NEDENİ İLE RAHAT UYUYAMIYORUM.
KENDİNİZİ ÇOK GÜÇLÜ/ENERJİK HİSSEDİYOR MUSUNUZ?							
KENDİMİ ÇOK GÜÇLÜ/ENERJİK HİSSEDİYORUM	0	1	2	3	4	5	KENDİMİ HİÇ GÜÇLÜ/ENERJİK HİSSETMİYORUM

I. Şekil 8: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Değerlendirme Testi (CAT)

2.7.6. Diğer Tetkikler

Akciğer Radyografisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik bronşit ve amfizem genellikle birlikte dir. Kronik bronşit hastalarının yaklaşık %50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Kronik bronşit patolojisinde de anlatıldığı üzere bu hastalıkta submukozal bezlerde hiperplazi ve hipertrofi, duvarda hücre infiltrasyonu ve kaslarda da hipertrofi mevcuttur. Bu patolojiler perihiler bölgede duvarı kalınlaşmış bronşlara bağlı "tren rayı" görünümüne ve parankimde artmış lineer izlere -bronkovasküler dallanma artışı, kirli akciğer görünümü- yol açmaktadır (150,151).

Amfizemde radyografik bulgular; minimal derecedeki amfizemli vakalarda sensitive değildir. İleri derecedeki amfizemli vakalarda duyarlı olmakla birlikte bu olgularda dahi tanı koyduruculuk oranı 2/3'lerde kalmaktadır (152). Amfizemdeki hava hapsine bağlı olarak oluşan radyolojik bulgular:

- *Radyolusens görünümde artış*: Bilateral diyafragmalarda itilme, hava hapsi, saydamlık artışı, kot aralıklarında genişleme, diyafragmada basamak görüntüsü ; yan grafide retrosternal ve retrokardiyak saydam alanlarda belirgin düzeyde genişleme ve sternum açılanmasında artış, yetişkinde ön-arka çap artışı, damla kalp görünümü

- *Düşük diyafragma*: Sağ diyafragmanın, midklavikular hatta 7. ön kot ucunda veya aşağıda bulunması ve 1. kosta ile diyafragma arasındaki mesafenin 30 cm'nin üzerine çıkmasıdır. Bazen sağlıklı genç erişkinlerde de olabilir.

Bronkodilatör yanıt (Reverzibilite):

Tanımından da anlaşılacağı üzere KOAH'daki hava akımı obstrüksiyonu kısmen geri dönüşlüdür. Reverzibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmekte, reversibilitenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedaviden fayda görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayinininde kullanılır (13). Global Obstrüktif Lung Disease 400 mcg salbutamol, 1000 mcg terbutalin, 180 mcg ipratropiyum bromür ya da ikisinin kombinasyonunun inhalasyonu sonrası FEV1'de 200 ml mutlak ve prebronkodilatör FEV1'e göre %12'lik değişimi pozitif kabul ederken, astım kriteri olarak 400 ml'nin üzerindeki artışı kabul etmiştir (153). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların %10-30'unda reversibilite testi pozitifdir (7). Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, bronkodilatör dozu arttırılırsa KOAH

hastalarının astım hastaları gibi iyi bronkodilatatör yanıtı verebileceği gösterilmiştir (123). Bu nedenle astım ve KOAH'lı hastalar arasındaki ayırım bronkodilatörlere yanıtı bakılarak yapılamaz (29). Bu hastaların astım ve KOAH'ın bir kombinasyonuna sahip olmaları mümkündür, astmatik bronşit terimi bunları tanımlamak için kullanılır. Mekanizmadan bağımsız olarak bu durumlar arasında ayırım yapmak zor olabilir (154).

Bir tek testle bronkodilatatör yanıtın elde edilememiş olması, bronkodilatatör tedavinin yarar sağlamayacağı anlamına gelmediği gibi, FEV1'de önemli artış olmadan da semptomatik düzelme görülebilir (7). Bunun da KOAH'ın özelliği olan dinamik hiperinflasyonda bir azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (143). Bu parametre inspiratuar kapasitedeki artışla ölçülebilir ve maksimum akımdaki artıştan çok semptomların azalmasıyla daha yakın korelasyon gösterir (155). Stabil KOAH'da 2-4 haftalık oral (0.4- 0.8 mg/kg prednizolon) veya 6-8 haftalık inhale (1000 mcg veya daha fazla) kortikosteroid tedaviden sonra FEV1'de bazale göre %12'lik ve mutlak değer olarak 200 ml'lik artış pozitif steroid yanıt olarak kabul edilir. İn hale steroid deneme tedavisine pozitif yanıt, bu ilacın uzun süre kullanımını için endikasyon oluşturmaktadır (13).

2.7.7. Özel Durumlarda Yapılacak Tetkikler

Arteriyel Kan Gazları (AKG): Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü < %50, FEV1 ≤ 1litre, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı durumunda, deniz seviyesinde solunan havada SaO2 < %90 ise AKG incelemesi yapılmalıdır (11). Deniz seviyesinde oda havasında solurken istirahatte alınan AKG'de; PaO2 < 60mmHg ve/veya PaCO2>50mmHg ise, solunum yetmezliği olarak tanımlanır (156).

Kompleks Akciğer Fonksiyon Testleri: Semptomlarla spirometri uyumsuzluğu varsa, statik akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi ölçülebilir. İnspiratuar fraksiyon (inspirasyon kapasitesi/total akciğer kapasitesi; IC /TLC), hiperinflasyonun derecesini gösterir ve mortaliteyle ilişkili bir parametredir (157).

Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT): Kronik obstrüktif akciğer hastalığında göğsün BT'si rutin olarak tavsiye edilmez. Ancak, KOAH tanısı konusunda kuşku varsa, BT görüntülemesi eşzamanlı hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Ayrıca akciğer hacim azaltılması gibi bir girişim düşünülüyorsa, cerrahi girişimin uygun olup olmaması

açısından en önemli belirleyici faktörlerden biri amfizemin dağılımı olduğu için, göğüs BT görüntülemesi gereklidir (158). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile birlikte, pulmoner tromboemboli ve akciğer kanseri kuşkusu varsa spiral BT; bronşektazi, KOAH'a spesifik akciğer cerrahisi ya da erken KOAH tanısı söz konusu ise YÇBT çekilmelidir.

Ekokardiyografi: Pulmoner hipertansiyonun klinik ve radyolojik bulgusu, obstrüktif uyku apne sendromu kuşkusu olanlar veya kronik solunum yetmezliği bulunanlarda, ekokardiyografi istenmelidir.

Alfa-1 Antitripsin (Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Taraması): Dünya Sağlık Örgütü alfa-1 antitripsin eksikliği prevalansının özellikle yüksek olduğu bölgelerdeki KOAH hastalarında bu genetik bozukluk için tarama yapılmasını tavsiye etmektedir (159). Bununla birlikte, genellikle tipik hastalar alt lob amfizemiyle görece erken yaşta (<45 yaş) başvurmaktadır. Aile üyeleri arasında başkaları da saptanabilir ve uygun hizmeti sunmak açısından aile taraması yararlıdır. Serum alfa-1 antitripsin konsantrasyonunun normal değerinin %15-20'si olması homozigot alfa-1 antitripsin eksikliğini düşündüren KOAH tanısı açısından önemli bir bulgudur (11).

Egzersiz Testi:

Hastanın kendi hızıyla yürüme mesafesinde azalmayla (160) ya da laboratuarda basamaklı olarak artan egzersiz testiyle (161) objektif olarak egzersiz kısıtlanması, sağlık durumunda bozulmaya işaret eden güçlü bir gösterge ve prognoz faktörüdür (162). Yürüme testleri engellilik derecesini belirlemede yararlı olabilir ve pulmoner rehabilitasyonun etkililik düzeyini değerlendirmede kullanılır.

2.8.Bilgisayarlı Tomografi :

Toraks BT'nin sensitivitesi amfizem tanısında %96'ya ulaşmakta ve oldukça küçük amfizematöz alanlarını saptayabilmektedir (164). Bilgisayarlı tomografide amfizem tanısı için görsel yöntem ve kantitatif değerlendirme olmak üzere başlıca iki metod kullanılmaktadır. Görsel değerlendirmede düşük yoğunluk alanları, pulmoner damarlarda kesinti ve distorsiyon gibi BT kriterleri göz önüne alınır. 80'li yıllarda görsel değerlendirme ile amfizemin patolojik değerlendirilmesi arasında korelasyon olduğu (korelasyon etkinliği 0,7-0,9) bir çok çalışma ile gösterilmiştir (165-167). Sakai ve arkadaşları bu kriterlere dayanarak

yaptıkları çalışmada amfizemin yaygınlık ve şiddetine dayanan gözlem metodunu kullanmışlar ve görsel skorlama değerleri ile solunum fonksiyon testleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (168). Görsel skorlama yönteminin dezavantajı yöntemin subjektif olduğudur. Yorumlayan gözlemcinin deneyimi, %10'a varan gözlemcinin kendi içinde ve gözlemciler arasında değişkenliği, farklı pencere ayarlarının yorumu etkilemesi diğer dezavantajlar olarak bildirilmiştir (169).

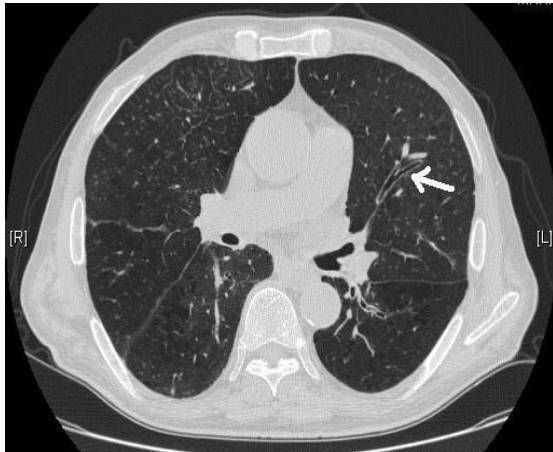
Toraks BT'de kronik bronşite ait özgül bir belirti bulunmamaktadır (170, 171). Hava yollarının BT'de kantitatif değerlendirilmesi BT teknolojisindeki gelişmelere paralellik göstermektedir. Yüz on dört sigara içicisinde sağ akciğer üst lob segment bronş çaplarının ölçüldüğü bir çalışmada hava yollarının duvar kalınlığı ile hava yollarındaki daralma arasındaki korelasyon gösterilmiştir (172). Hava yollarının kalınlığı kronik bronşit semptomu bulunan KOAH'lı hastalarda, kronik bronşit semptomu olmayan fakat ciddi obstrüksiyonu olanlara göre artmaktadır (173). Küçük hava yollarının değerlendirilmesinde büyük hava yollarının ölçümünü öneren çalışmalar olmasına karşın, bronşların kantitatif değerlendirilmesi tartışmalı bir konudur. Çünkü KOAH küçük hava yollarını tutan bir hastalıktır (172, 174). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, BT'de ölçülen duvar alanı yüzdesi ile %FEV1 değeri arasında hava yolları küçüldükçe (3. dallanmadan 6. dallanmaya doğru) artış gösteren bir korelasyon saptanmıştır (175).

Bronş duvarlarında kronik inflamatuvar süreçler duvarların kalınlaşmasına yol açar.

Buna Akciğer Grafisinde :

- a) Peribronşiyal şişme ve
- b) Tramvay hattı gölgeleri eşlik eder.

Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında, bronş duvarı kalınlaşmasına ilave bir belirleyici bulgu da bronşların seyri periferik kadar takip edilmesidir (Şekil 9).

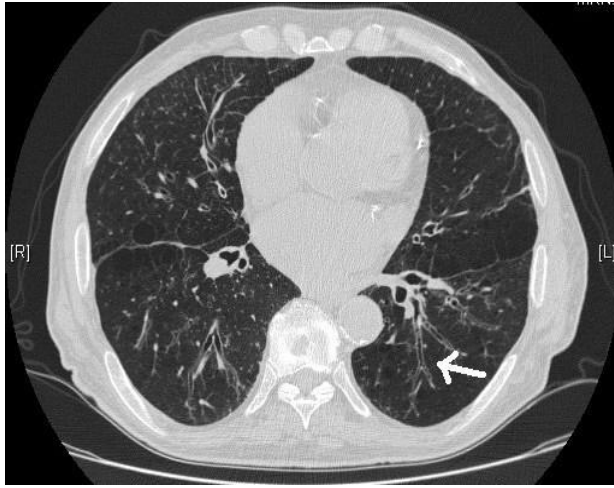


Şekil 9: Bronşun seyri akciğer periferine kadar izlenebilmektedir (beyaz ok). Bu görünüm bronşiyal duvar kalınlaşmasıyla birlikte bir kronik bronşit bulgusudur.

Akciğer parankiminin değerlendirilmesinde BT’de kullanılan yöntemler:

1.Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi: Spiral BT cihazları ile elde olunan ve akciğerde yaklaşık 2 cm aralıklarla 1 mm kalınlığında bir volümün tarandığı ve yüksek mili amper (mA) değerleri kullanılan yöntemdir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, ince kesit kalınlığı ve kontrast madde verilmeden alınan verilerin kemik algoritminde rekonstrüksiyonu ile yapılan BT tetkikidir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide amaç yüksek uzaysal ve kontrast çözünürlük sağlayarak küçük ve şüpheli lezyonların değerlendirilmesini sağlamaktır. Son yıllarda YÇBT ile akciğer parankim hasarının yaygınlığı ve anatomik dağılımı kolaylıkla değerlendirilmektedir. Akciğer radyografisinde ve solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon bulgusu ortaya çıkmadan KOAH tanısını koyabilmenin mümkün olduğu üzerinde durulmakta ve hafif düzeydeki amfizem alanlarını yüksek duyarlılıkla saptamanın mümkün olduğu belirtilmektedir (183-187).



Şekil 10: 81 yaşındaki KOAH tanısı mevcut olan erkek olguya ait aksiyel YÇBT görüntüsü (peribronşiyal kalınlaşmaya (ok) ait değişiklikler)

2. Düşük Doz Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi: Spiral BT ve özellikle de çok kesitli BT cihazları ile düşük mA değerlerinde alınan yöntemdir.

3. Volümetrik Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi: Çok kesitli BT ile alınabilen ve bir nefeslik sürede tüm toraksın tarandığı ve 1 mm’den daha ince kesitlerin oluşturulabildiği yöntemdir. Bu yeni cihazlarla hem küçük hem de büyük hava yollarına ait morfolojik değişiklikler kolaylıkla saptanabilmekte hatta ventilasyon ve perfüzyon gibi fonksiyonel değerlendirmeler de yapılabilmektedir.

4.Ekspiratuar Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi: Son yıllarda tartışmaya açılan ekspiratuar BT normal olgularda ekspiryum sırasında akciğerlerin içindeki havanın normal olarak dışarıya hareket etmesi, hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda ise akciğerlere hapsolan havanın dışarı çıkamaması esasına dayanır. İlk durumda ekspiryumda akciğer dansitesi belirgin artış gösterirken, ikinci durumda dansitede daha az değişiklik oluşur (164).

Ekspiratuar YÇBT, akciğerin küçük havayollarını ilgilendiren hastalıklarında alveol, pulmoner intertisyum ve pulmoner kan hacminin değerlendirilmesinde inspiratuar YÇBT'ye göre daha etkili bir yöntemdir (176-180). İkincil pulmoner lobülde tutulan gazın birikimi sonucu, normal akciğere göre ekspiratuar attenüasyondaki en düşük artış, ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonunu gösteren hava hapsinin radyolojik bulgusudur. Astım, bronşektazi ve amfizem gibi birçok fizyolojik obstrüktif olayda görülmektedir (176,178). Ekspiratuar hava hapsi mozaik perfüzyonla birlikte değilse sıklıkla astımı düşündürmektedir. Hava hapsinin sıklığı yaş ile birlikte artarken, şiddeti yaş, hastalık süresi ve sigara kullanımı ile artar. Hastalık süresi, hava hapsinin büyüklüğü ile ilişkili olan önemli bir belirteçtir (181,182).

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi'de Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Heterojenitesi :

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının amfizem, küçük havayolu hastalıkları ve kronik bronşitin değişen katkılarıyla kronik havayolu obstrüksiyonunun ortak özelliklerini paylaşan durumların heterojen bir grubunu kapsayan bir sendrom olduğu görünür hale gelmiştir. Sigara içimi KOAH gelişimi için bilinen en büyük risk faktörüdür ve küçük hava yollarındaki ilerleyici patolojik değişikliklerle ilişkilidir. Bu da sigara kullananlardaki havayolu daralmasının önemli sebeplerindendir (174,188,189).

Ancak, sigara içenler arasında kronik havayolu obstrüksiyonu gelişimi belirgin şekilde değişkendir. Sigara kullananlarda kartilaginöz havayollarında kalınlaşma olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Haraguchi ve ark. KOAH'lı hastaların bronşlarında kontrol grubuna göre daha fazla hasarlı kartilaj ve perikondrial fibrozis olduğunu gösterdiler (190). Perikondrial fibrozis şiddeti ile epitelyal bazal membran kalınlığı arasında korelasyon mevcuttu (191). Sıkışık hastalarda sıkışık olmayanlara göre santral havayollarının duvar kalınlığı artmıştı. Kartilaginöz havayolları duvar kalınlığı ve periferik havayolu enflamasyonu arasında korelasyon vardı (192) (Şekil 10). Heremans ve ark. da büyük ve küçük havayollarındaki kalınlaşma ile akciğer fonksiyonu %FEV1 arasında ters yönde bir ilişkinin olduğunu gösterdiler (193).

2.8.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda BT ile nasıl tanı koyulur ve BT'de KOAH nasıl okunur:

Bilgisayarlı tomografi incelemesi sırasında incelenen dokuya ait attenüasyon değerleri (dokunun X ışınını zayıflatma derecesine bağlı rakamsal değerler) elde edilmekte, ancak bunlar bilgisayar yardımıyla görüntü oluşturulmasında kullanılmaktadır. Herbir "piksele" ait bu sayısal değerlerin kantitatif değerlendirme için kullanılması mümkündür. Nitekim pulmoner ödem (194-196), sarkoidozis (197,198), amfizem (199-202), bleomisine bağlı akciğer hastalığı (203,204), panbronşiolitis (205), silikozis (206), postirradiasyonik değişiklikler (207,208) gibi birçok farklı patolojinin değerlendirilmesinde akciğer BT dansite ölçümlerinin yararlı olduğu bildirilmektedir.

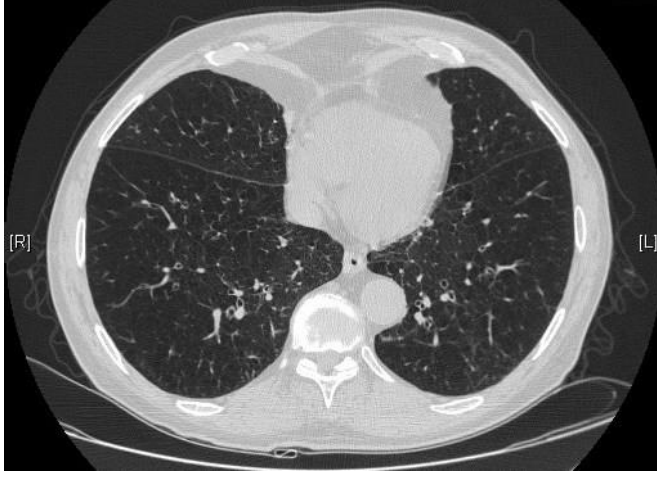
Bilgisayarlı tomografide ölçülen dansite değeri su dansitesine olan farkına göre tanımlanır ve "Emergency Medical Information" (EMİ) veya "Hounsfield Units" (HU) sayısı ile ifade edilir. Bu skalalarda hava -500 EMİ ve -1000 HU; su dansitesi ise 0 EMİ ve 0 HU'e karşılık gelir. Bilgisayarlı tomografideki dansite sayısı, enerjiye; atomik sayıya; fiziksel dansiteye ve kitle elektron yoğunluğuna bağımlı olan "attenüasyon katsayısı" ile belirlenir. Bilindiği gibi akciğerlerin normalde 2/3 hacmini hava; geri kalan 1/3 hacmini ise kan, pulmoner doku ve interstisyel sıvı oluşturur (209). Bilgisayarlı tomografi ile ölçülen akciğer dansitesi hava, pulmoner doku, interstisyel sıvı, kan vs.'nin relatif volümlerini yansıtır (210). Gerçekten, BT attenüasyon sayılarının akciğerin fiziki dansite ölçümleriyle uygunluk gösterdiği bildirilmektedir (211).

Bilgisayarlı tomografinin amfizem tanısına katkıları şunları içerir (122):

- Amfizem dokusunun -900 HU'dan az olacak şekilde doğrudan görüntülenmesi
- Küçük bullerlerin daha iyi saptanması
- Amfizemin spesifik tipinin tespiti

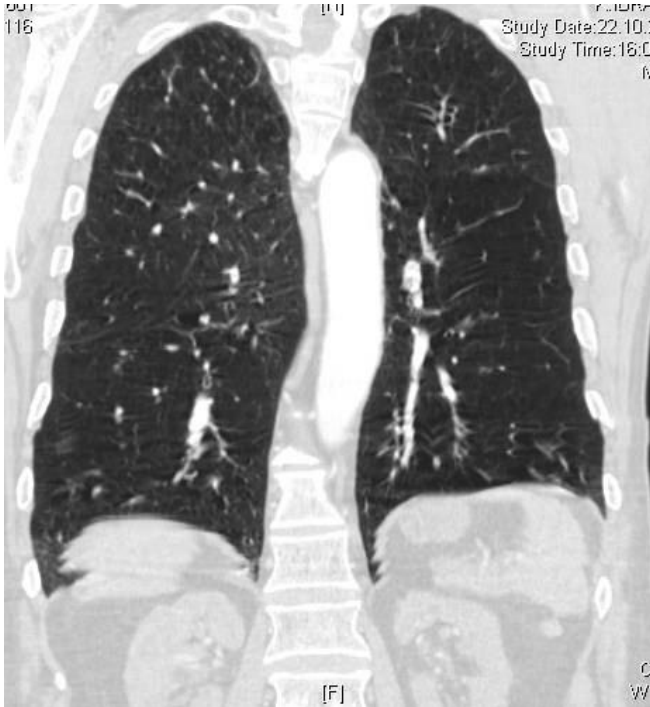
Yoğunluğu -900 HU'dan az olan akciğer dokusu amfizematöz olarak değerlendirilmelidir. Yani; -900 ile -1024 HU arasında bir pencerede BT amfizem alanlarını doğrudan görüntüleyebilir .

Sentrilobüler amfizem respiratuar bronşiyolleri etkiler. Seconder lobülün merkezinde nispeten homojen dağılmış küçük, yuvarlak radyolüsensilerle karakterizedir (Şekil 11). Lobülün merkezindeki anormal bulgular tipik olarak bir duvar içermezken gerçek lobüllerin duvarı vardır (122).

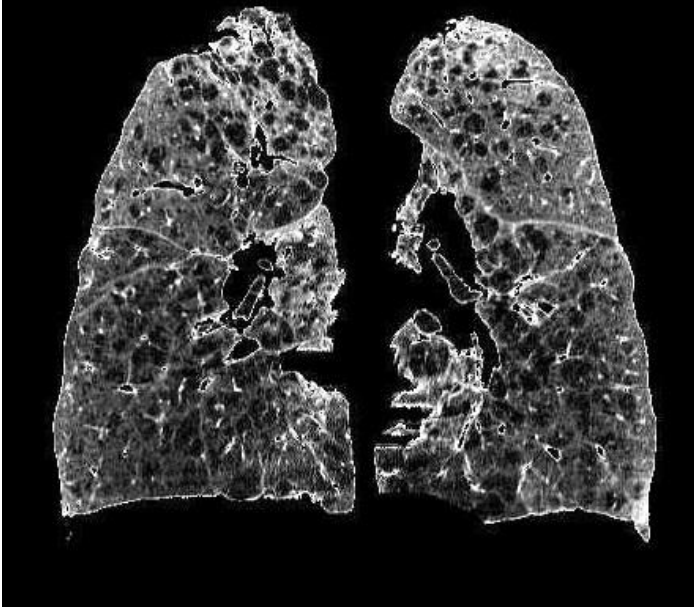


Şekil 11: Sentrilobüler amfizemin Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü

Panlobüler amfizemde tüm lobül dansitede homojen bir azalma gösterir. Sıklıkla akciğerin tüm bölgeleri hipodens görünür (Şekil 12, Şekil 13). Büller nadiren görülür.



Şekil 12: Panlobüler amfizemde Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü



Şekil 13: Panlobüler amfizemin ayrıntılı görünümü

Paraseptal amfizem kendini basitçe subplevral bölgede ya da bronkovasküler demet boyunca gösterir (Şekil 14).



Şekil 14: Paraseptal amfizemin Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü

Tylen ve ark. (212) YÇBT ile amfizeme ait lezyonları araştırdıkları çalışmalarında; sigara içen grupta % 44 oranında amfizematöz lezyonlar saptanırken, sigara içmeyen grupta bu oran %3 olarak saptanmıştır ve gruplar arasındaki farklılık oldukça anlamlıdır (p <0,001). Hiç sigara kullanmayan olgularda düşük attenüasyon gösteren alanlar saptanmamıştır.

Yine bu çalışmada klinik olarak semptomu olmamasına rağmen sigara içenlerdeki amfizematöz lezyonlar YÇBT ile saptanabilmiştir. Yazarlar bu bulgulardan yola çıkarak YÇBT ile KOAH'ın (özellikle amfizem komponentinin) erken dönemde saptanabileceği görüşünü öne sürmüşlerdir.

Daha önce de söz edildiği gibi birçok çalışma amfizemin varlığı ve yaygınlığı konusunda BT'nin SFT'den daha iyi olduğunu göstermektedir (213,214). En güçlü ilişki %FEV₁, Tiffeneau oranı (FEV₁/FVC) ile tespit edilmiştir. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü ile de güçlü bir ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (215). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda YÇBT'nin kantitatif parametreleri (trakeal indeks, sterno-aortik mesafe, göğüs kafesioranı, göğüs kesit alanı) ve kalitatif parametreleri (vasküler ve mozaik attenüasyon) ile yaş, hastalığın süresi, dispne skoru, paket-yıl, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, pik ekspiratuar akım hızı (PEFR) parametreleri arasında, kantitatif parametrelerle yaşam kalitesi skoru arasında korelasyon olduğu gösterildi. Buna karşın olguların stabil KOAH olması nedeni ile kantitatif parametreler ile oksijen saturasyonu arasında ve vasküler distorsiyon ile yaş, hastalığın süresi, dispne skoru, paket-yıl, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEFR parametreleri arasında benzer korelasyonları saptanamadı. Akciğerin aşırı havalanmasını gösteren IC / TLC oranı, YÇBT ile amfizem tanısı konulan KOAH olgularında azalmıştır. Anormal SFT bulguları ile IC/TLC ve BODE indeksinin korelasyon gösterdiği, hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (216,217). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin yalnızca amfizem tanısını koymada değil, KOAH'ın tanısı ve şiddetinin tahmininde de faydalı bir yöntem olduğu belirtilmektedir (218-220).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile hastalar görsel analize göre üç fenotipe ayrılmaktadır; bronşiyal duvar kalınlaşması ile birlikte olan, çok az veya hiç amfizem bulunmaması (havayolu fenotipi veya fenotip A), bronşiyal duvar kalınlaşması olmadan amfizem olması (Amfizem fenotipi veya fenotip E) ve bronşiyal duvar kalınlaşması ile birlikte amfizem olması (karma fenotip veya fenotip M) (221).

Gu ve ark. (222) fenotip A'da IC/TLC ve vücut kitle indeksini (VKİ) diğer fenotiplere göre yüksek, hafif dispneyi ise daha az saptadılar. Balgam çıkımı da fenotip E'de diğer fenotiplere göre düşüktü. Fenotip M'de % FEV₁ ve % FEV₁/FVC diğer fenotiplere göre, rezidüel volümün/total akciğer kapasitesine (RV/TLC) oranı ise tüm fenotiplerde düşük bulundu. Amfizemin erken tanısının, KOAH'ın tedavi ve prognozunu etkileyen en önemli faktör olmasından dolayı tanıda en duyarlı yöntemi kullanmak gerekmektedir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile kantitatif olarak akciğer doku dansitesi ölçülerek hava hapsini göstermek mümkündür (223). Amfizem tanısında görsel skorlama yöntemi ve

ekspiryum sırasında elde edilen dansite değerlerinin, amfizemin fonksiyonel ve anatomik bulgularını tamamlayarak yansıttığı için YÇBT diğer yöntemlere göre daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (164,224).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma tasarımı

Çalışmamızda ocak 2007- eylül 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları kliniğinde KOAH tanısı konmuş ve toraks BT çekilmiş hastalarda kantitatif toraks BT değerlendirmesi ile amfizem baskın, kronik bronşit baskın ve mikst (karma) fenotiplerin belirlenerek klinik ve spirometrik bulgularla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3.2. Çalışma merkezi

ÇalışmaUfuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Radyoloji Kliniğinde yapılmıştır.

3.3. Olgular

Çalışmaya, ocak 2007- eylül 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları poliklinik veya servisinde değerlendirilen ya da konsülte edilen 104 hasta ve 20 kontrol olgusu alınmıştır.

3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 1) Göğüs Hastalıkları polikliniğine veyaservisine başvuran ya da konsülte edilen hastalar
- 2) Spirometri ile KOAH tanısı konulup kantitatif BT yapılan hastalar

3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) Astım
- 2) Bronşektazi
- 3) Akciğer Tüberkülozu
- 4) Akciğer Kanseri
- 5) Pnömoni tanısı bulunan hastalar

3.4. Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan olgulara ait verilere, Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi elektronik veri tabanından ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Solunum fonksiyon testi kayıtlarından hastaların spirometrik parametreleri elde edilmiştir. Hastaların toraks BT verilerine Radyoloji Anabilim Dalı'ndan onay alınarak Radyoloji arşivinden ulaşılmıştır. Tüm toraks BT'lerin kantitatif incelemesi çalışmamızda yer alan ve Radyoloji Anabilim Dalı'ndan belirlenen aynı ve tek bir Radyoloji Uzmanı tarafından yapılmıştır.

3.4.1. Toplanan veriler

Çalışmaya alınan olgularla ilgili kaydedilen veriler aşağıda yer almaktadır:

- 1) Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, VKİ)
- 2) Bilinen akciğer hastalığı öyküsü
- 3) Biomass maruziyeti, sigara öyküsü
- 4) Spirometri değerleri (FEV1, FVC, FEV1 / FVC, FEF 25-75, PEF)
- 5) m MRC Dispne Skalasına göre dispne evresi sorgulandı.

m MRC Dispne Skalası:

Evre 0: Sadece zorlu egzersizle nefessiz kalıyorum.

Evre 1: Düz zeminde hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefes darlığı çekiyorum.

Evre 2: Nefes darlığı nedeniyle düz yolda yaşlılarımdan daha yavaş yürüyorum yada düz yolda kendi hızımla yürürken nefes almak için durmak zorunda kalıyorum.

Evre 3: Yüz metre kadar yada düz yolda birkaç dakika yürüdükten sonra nefes almak için duruyorum.

Evre 4: Evden çıkmak için nefesim yetmiyor yada giyinip soyunurken nefessiz kalıyorum.

- 6) Yıllık Atak Sayısı
- 7) Hastaların septomları COPD Assesment Test (CAT) ile sorgulandı.

							SKOR
ÖKSÜRÜĞÜNÜZ VAR MI?							
HİÇ ÖKSÜRÜMÜYORUM	0	1	2	3	4	5	SÜREKLİ ÖKSÜRÜYORUM
BALGAMINIZ VAR MI?							
AKCİĞERLERİMDE HİÇ BALGAM YOK	0	1	2	3	4	5	AKCİĞERLERİM TAMAMEN BALGAM DOLU
GÖĞSÜNÜZDE HİÇ TIKANMA/DARALMA HİSSEDİYOR MUSUNUZ?							
GÖĞSÜMDE HİÇ TIKANMA/DARALMA HİSSETMİYORUM	0	1	2	3	4	5	GÖĞSÜMDE ÇOK DARALMA VAR
YOKUŞ VEYA BİR KAT MERDİVEN ÇIKTIĞINIZDA NEFESİNİZ DARALIYOR MU?							
YOKUŞ VEYA BİR KAT MERDİVEN ÇIKTIĞIMDA NEFESİM DARALMIYOR.	0	1	2	3	4	5	YOKUŞ VEYA BİR KAT MERDİVEN ÇIKTIĞIMDA NEFESİM ÇOK DARALIYOR.
EVDEKİ HAREKETLERİNİZDE ZORLANIYOR MUSUNUZ?							
EVDEKİ HAREKETLERİMDE HİÇ ZORLANMIYORUM.	0	1	2	3	4	5	EVDEKİ HAREKETLERİMDE ÇOK ZORLANIYORUM
EVİNİZDEN DIŞARI ÇIKMAYA ÇEKİNİYOR MUSUNUZ?							
AKCİĞERLERİMİN DURUMUNA RAĞMEN EVİMDEN DIŞARI ÇIKMAYA ÇEKİNMIYORUM.	0	1	2	3	4	5	AKCİĞERLERİMİN DURUMU NEDENİYLE EVDEN DIŞARI ÇIKMAYA ÇEKİNİYORUM.
RAHAT UYUYABİLİYOR MUSUNUZ?							
RAHAT UYUYORUM.	0	1	2	3	4	5	AKCİĞERLERİMİN DURUMU NEDENİ İLE RAHAT UYUYAMIYORUM.
KENDİNİZİ ÇOK GÜÇLÜ/ENERJİK HİSSEDİYOR MUSUNUZ?							
KENDİMİ ÇOK GÜÇLÜ/ENERJİK HİSSEDİYORUM	0	1	2	3	4	5	KENDİMİ HİÇ GÜÇLÜ/ENERJİK HİSSETMİYORUM

8) BT parametreleri (Toplam akciğer kapasitesi, toplam akciğer hacminin ortalama yoğunluğu (HU), toplam amfizem hacmi, amfizem yoğunluğu ortalaması (HU), toplam amfizem yüzdesi, sağ akciğer toplam hacmi, sağ akciğer amfizem hacmi, sağ akciğer amfizem yüzdesi, sol akciğer toplam hacmi, sol akciğer amfizem hacmi, sol akciğer amfizem yüzdesi, bronş duvar kalınlığı)

9) Mortalite

3.5. Etik kurul

Çalışmaya, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 24 ekim 2013 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

3.6. Solunum Fonksiyon Testleri

Hastalara ERS / ATS kriterlerine uygun olarak, Vmax Encare spirometri cihazı ile UÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğinde yapılmış olan spirometrelerden toraks BT çekim tarihine en yakın olan spirometri sonucu kaydedildi. Olası doz protokollerine göre 400 mcg

salbutamol verildikten 15 dakika sonra Postbronkodilatör FEV1, FVC, FEV1 / FVC, FEF25-75, PEF değerleri uygun referans değerleriyle karşılaştırıldı.

3.7. Bilgisayarlı Tomografi Parametreleri:

Toplam 104 hasta ve 20 kontrol olgusuna ait toraks BT incelemesi değerlendirildi.

Toraks BT incelemeleri hastanede bulunan Görüntü Arşivleme ve İletişim sisteminden (Picture Archive and Communication System-PACS, Centricity, General Electric Health systems, ABD) elde edildi ve Radyoloji servisinde kullanılan iş istasyonuna yüklendi. Bu amaçla Advanced Workstation 4.2 Sun Workstation kullanıldı.

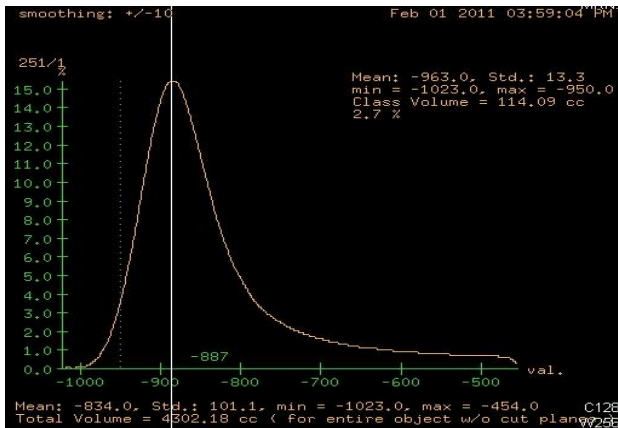
Bu incelemelere ait protokoller Tablo 3.1 de verilmiştir.

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan Bilgisayarlı Tomografi parametreleri

Parametre	Toraks BT	YÇBT
kVp	120	120
mAs	240	300
Kesit kalınlığı (mm)	5	1,25
Pitch	1,3	1
Dönüş süresi (sn)	1	1
FOV (cm)	36	36
Matriks	512x512	512x512

FOV: field of view BT: bilgisayarlı tomografi YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

İş istasyonunda hasta kesitleri reformat olarak açıldıktan sonra -450 HU ile -1023 HU arasında belirlenen eşit değer aralığında kalan akciğer alanlarının histogramı alındı (Şekil 15).



Şekil 15: Histogram

Histogram incelemesinde maksimum parankim dansitesi 950 HU olarak belirlenip daha düşük dansiteli akciğer alanlarının hacmi, amfizemli akciğer hacmi olarak belirlendi. Bu çalışma sonrasında araştırılan akciğere ait radyolojik bilgiler aşağıda açıklanmıştır.

- a. Toplam akciğer hacmi: her iki akciğerin toplam hacmi,
- b. Amfizem hacmi: 950 HU'dan daha düşük dansiteli akciğer alanlarının hacmi,
- c. Ortalama akciğer dansitesi: tüm akciğer alanlarının ortalama dansitesi HU olarak belirlendi.

3.8. İstatistiksel analiz

Araştırmanın verileri SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (Yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma), normal dağılıma uyan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılıma uymayan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, iki sürekli değişken arasındaki korelasyon incelenirken normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyonu, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyonu kullanıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk testleri ile kontrol edildi. Amfizem yüzde değerinin ve bronş duvar kalınlığının FEV1/FVC değerinin %70 ve altında olma durumunu öngörmeye tanısız karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde ve diğer istatistikler için p değeri 0,05'ten küçük olan değerler istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

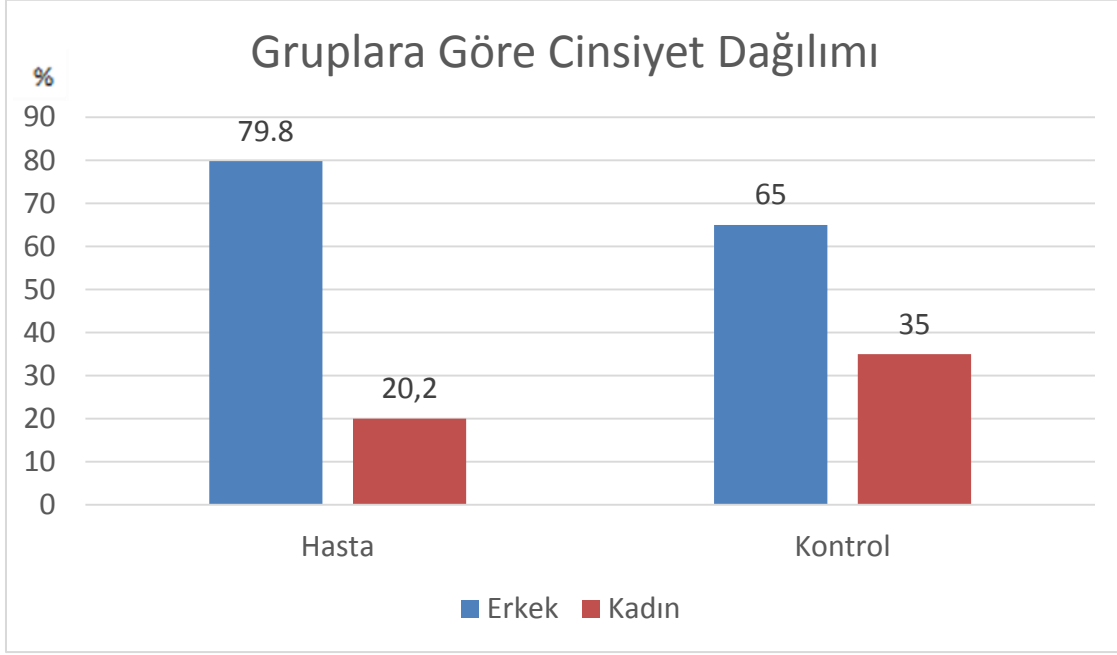
4. BULGULAR

Çalışmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde ocak 2007-eylül 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Kliniğinde KOAH tanısı konmuş ve toraks BT çekilmiş toplam 104 hasta ve sigara öyküsü veya biomass maruziyeti olan, toraks BT'si çekilmiş, spirometrisi normal olan 20 olgu alındı. Bunların sosyodemografik özellikleri tablo 4.1.'de verildi.

Özellik	Hasta Grubu (n:104)		Kontrol Grubu (n:20)		P
	n	%	N	%	
Cinsiyet					
Erkek	83	79,8	13	65,0	0,155 *
Kadın	21	20,2	7	35,0	
Yaş (Yıl)	<i>Ort±SS: 66,7±10,0 Ortanca: 68 En Küçük: 34 En Büyük: 85</i>		<i>Ort±SS: 61,7±14,8 Ortanca: 60 En Küçük: 31 En Büyük: 85</i>		0,196
Sigara Kullanma					
Non-smoker	10	9,6	4	20,0	0,239 *
Ex-smoker	94	90,4	16	80,0	
Mortalite					
Hayatta	99	95,2	20	100,0	0,592 *
Exitus	5	4,8	0	0,0	
VKİ					
<26	31	29,8	3	15,0	0,174
≥26	73	70,2	17	85,0	

**Fisher'in Kesin testi*

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanma, mortalite ve VKİ değişkenleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

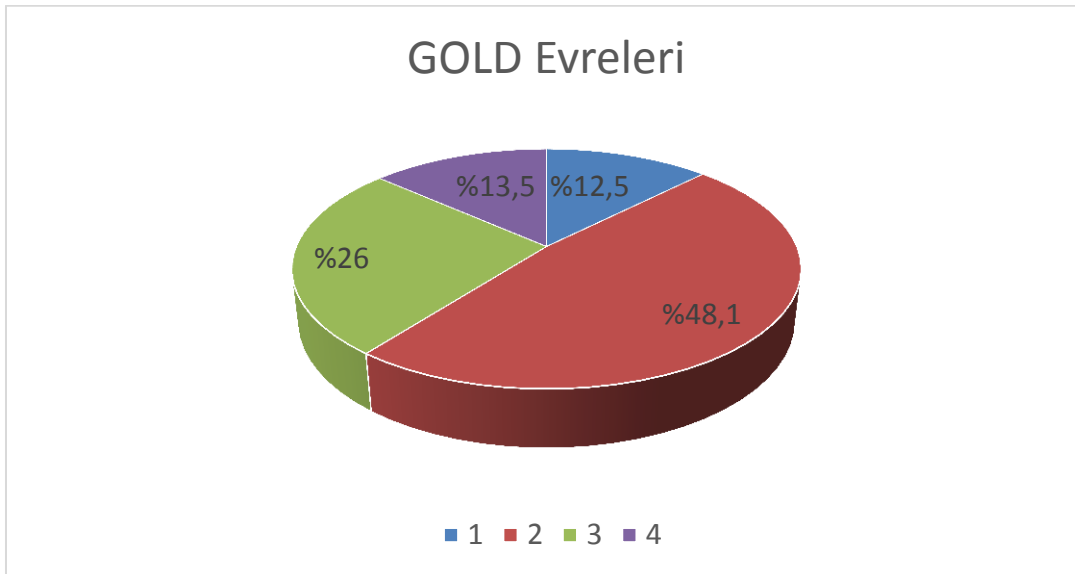


Grafik 1: Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

Tablo 4.2: Hasta Grubunun GOLD Evrelerine Göre Dağılımı

GOLD Evresi	Sayı	Yüzde
1	13	12,5
2	50	48,1
3	27	26,0
4	14	13,5

Hasta grubunun 13 tanesinin (%12,5) GOLD Evresi 1, 50'sinin (%48,1) GOLD Evresi 2, 27'sinin (%26,0) GOLD Evresi 3 ve 14'ünün (%13,5) de GOLD Evresi 4'tür (Tablo 4.2).



Grafik 2: Hasta Grubunun GOLD Evrelerine Göre Dağılımı

Tablo 4.3: Hasta ve Kontrol Grubunun Spirometri Bulguları

Özellik	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	P
FEV1 (%)	Hasta	104	57,1	20,6	58,5	<0,001
	Kontrol	20	90,7	15,3	86,5	
FEV1 lt	Hasta	104	1,6	0,7	1,525	0,001
	Kontrol	20	2,4	0,9	2,58	
FVC (%)	Hasta	104	75,3	21,1	75	<0,001
	Kontrol	20	98,5	19,5	96,5	
FVC lt	Hasta	104	2,6	0,9	2,475	0,046
	Kontrol	20	3,2	1,2	3,4	
FEV1/FVC (%)	Hasta	104	58,6	9,9	62,0	<0,001
	Kontrol	20	73,1	1,9	73,0	
FEF25-75 (%)	Hasta	104	27,4	13,4	25,5	<0,001
	Kontrol	20	55,4	12,2	55	
FEF25-75 lt	Hasta	104	0,8	0,5	0,745	<0,001
	Kontrol	20	1,8	0,7	1,795	
PEF (%)	Hasta	104	59,8	22,3	59	<0,001
	Kontrol	20	81,0	25,4	87,5	

Hasta ve kontrol grubunun bütün spirometri değerleri incelendiğinde hasta grubunun spirometri değerleri , kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Hasta grubunun ortalama mMRC dispne skalası 2,0 iken, ortancası da 2 idi. Hasta grubunun ortalama yıllık atak sayısı 1,9 iken, ortancası 2 saptandı. Hasta grubunun CAT skoru ortalaması 19,2 iken, ortancası 19 idi. (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hasta Grubunda mMRC Dispne Skalası, Yıllık Atak Sayısı ve CAT Skorları

	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca
mMRC Dispne Skalası	Hasta	104	2,0	0,8	2
Yıllık Atak Sayısı	Hasta	104	1,9	1,3	2
CAT Skoru	Hasta	104	19,2	5,2	19

Toraks BT verileri toplanırken; hastalara yapılan solunum fonksiyon testleri ile BT görüntülemesi arasında ortalama 7 gün olduğu belirlendi. Hastalara uygulanan toraks BT incelemelerinin 19'u (%18,3) kontrastlı BT, 69'u (%66,3) kontrastsız BT, 16'sı (%15,4) YÇBT incelemesi idi. Kontrol grubuna uygulanan toraks BT incelemelerinin 19'u (%95) kontrastsız BT, 1'i (%5) YÇBT incelemesi idi.

Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol Grubunda Toplam Akciğer Kapasitesi ve Toplam Akciğer Hacminin Ortalama Yoğunluk Değerlerinin Karşılaştırılması

Özellik	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	P
Toplam Akciğer Kapasitesi (ml)	Hasta	104	4972,3 ml	1564,4	4748 ml	0,338
	Kontrol	20	4453,3 ml	1556,8	4835 ml	
Toplam Akciğer Hacminin Ortalama Yoğunluğu (HU)	Hasta	104	816,7	47,1	820	0,139
	Kontrol	20	798,5	44,0	802	

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında toplam akciğer kapasitesi ve toplam akciğer hacminin ortalama yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Hasta ve Kontrol Grubunda Akciğer Amfizem Hacmi Değerleri

Özellik	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	P
Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	414,2 ml	642,7	136 ml	<0,001
	Kontrol	20	60,6 ml	99,3	26 ml	
Amfizem Yüzdesi (%)	Hasta	104	7,3	9,6	3,3	<0,001
	Kontrol	20	1,2	1,9	0,5	
Amfizem Yoğunluğu Ortalaması HU	Hasta	104	966,1	13,0	969	0,522
	Kontrol	20	969,8	5,2	969	

Hasta grubunda amfizem hacmi ve amfizem yüzdesi, kontrol grubundan anlamlı olarak fazla iken ($p<0,001$), gruplar arasında amfizem yoğunluğu ortalamaları açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7: Hasta ve Kontrol Grubunda Akciğer Hacimleri (Sağ ve Sol Akciğer Hacimleri) ve Bronş Duvar Kalınlıkları

Özellik	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	P
Sağ Akciğer Toplam Hacim (ml)	Hasta	104	2642,0 ml	785,4	2536 ml	0,264
	Kontrol	20	2346,6 ml	803,1	2473 ml	
Sağ Akciğer Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	205,8 ml	303,3	89 ml	<0,001
	Kontrol	20	31,4 ml	47,0	20 ml	
Sol Akciğer Toplam Hacim (ml)	Hasta	104	2355,7 ml	854,8	2207 ml	0,292
	Kontrol	20	2037,3 ml	902,2	2306 ml	
Sol Akciğer Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	210,3 ml	363,8	61 ml	<0,001
	Kontrol	20	29,3 ml	63,6	3 ml	
Bronş Duvar Kalınlığı (mm)	Hasta	104	2,0 mm	0,6	2,0 mm	0,724
	Kontrol	20	2,0 mm	0,6	1,9 mm	

Hasta grubunda sağ ve sol akciğer amfizem hacimleri, kontrol grubundan anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol akciğer toplam hacimleri ve bronş duvar kalınlıkları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8: Spirometri Değerleri ile Amfizem Hacimleri ve Bronş Duvar Kalınlığı Değerleri Arasındaki Korelasyon

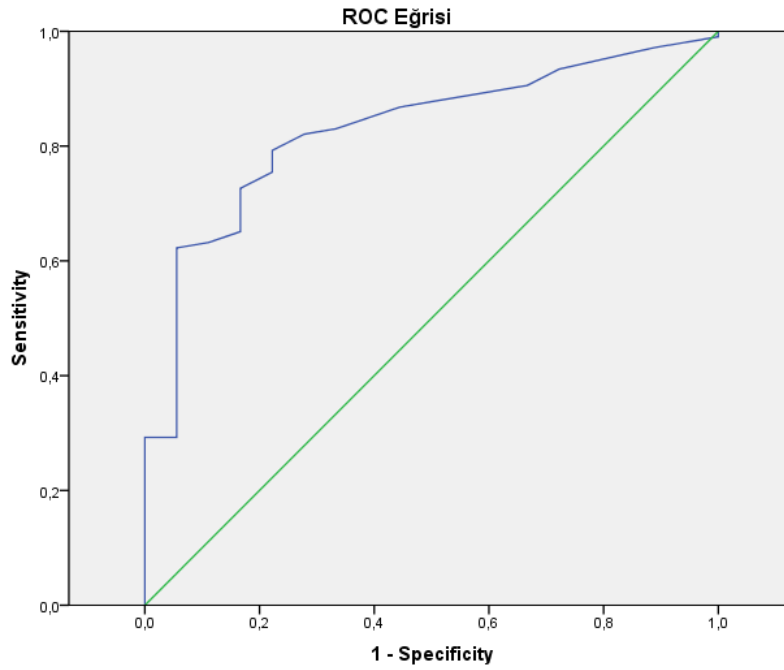
		BT Parametreleri					
Spirometri Değerleri	N	Amfizem Yüzdesi		Ortalama Amfizem Hacmi		Bronş Duvar Kalınlığı	
		r	p	r	P	R	P
FEV1	124	-0,378	<0,001	-0,166	0,066	-0,083	0,365
FVC	124	-0,187	0,037	-0,201	0,025	-0,026	0,775
FEV1/FVC	124	-0,539	<0,001	-0,006	0,943	-0,214	0,014
FEF25-75	124	-0,416	<0,001	-0,141	0,118	-0,109	0,235
PEF	124	-0,277	0,002	-0,188	0,036	-0,068	0,460

Değerlendirmeye alınan parametreler ile amfizem yüzdesi arasında negatif korelasyon izlenirken ($p<0,05$), ortalama amfizem hacmi değeri ile spirometri parametrelerinden sadece FVC ve PEF değerleri arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Ortalama amfizem hacmi değeri ile FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri arasında negatif korelasyon var

iken, bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bronş duvar kalınlığı ile FEV1/FVC değeri arasında negatif korelasyon var iken ($r= -0,214$) ($p=0,014$), bronş duvar kalınlığı ile diğer spirometri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9: Amfizem Yüzdesi ile FEV1/FVC Değerinin %70'in Altında Olma Durumuna Ait ROC Eğrisi Tablosu				
Eğri Altında Kalan Alan	Standart Hata	P	%95 Güven Aralığı	
			En Küçük	En Büyük
0,829	0,046	<0,001	0,739	0,919

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda amfizem yüzdesinin, FEV1/FVC değerinin % 70 altında olmasını öngörmeye tanısal değeri olduğu görüldü (Eğri Altında Kalan Alan: 0,829, %95 GA: 0,739-0,919, $p<0,001$) (Tablo 9).



Grafik 3: FEV1/FVC Değişkeninin %70'in Altında Olma Durumu ve Amfizem Yüzdesi Değişkeni ile Elde Edilen ROC Eğrisi (Eğri Altında Kalan Alan: 0,829, %95 GA: 0,739-0,919, $p<0,001$)

Tablo 4.10: Amfizem Yüzdesi ve FEV1/FVC Değeri Arasında Yapılan ROC Analizinden Elde Edilen Eşik Değerler

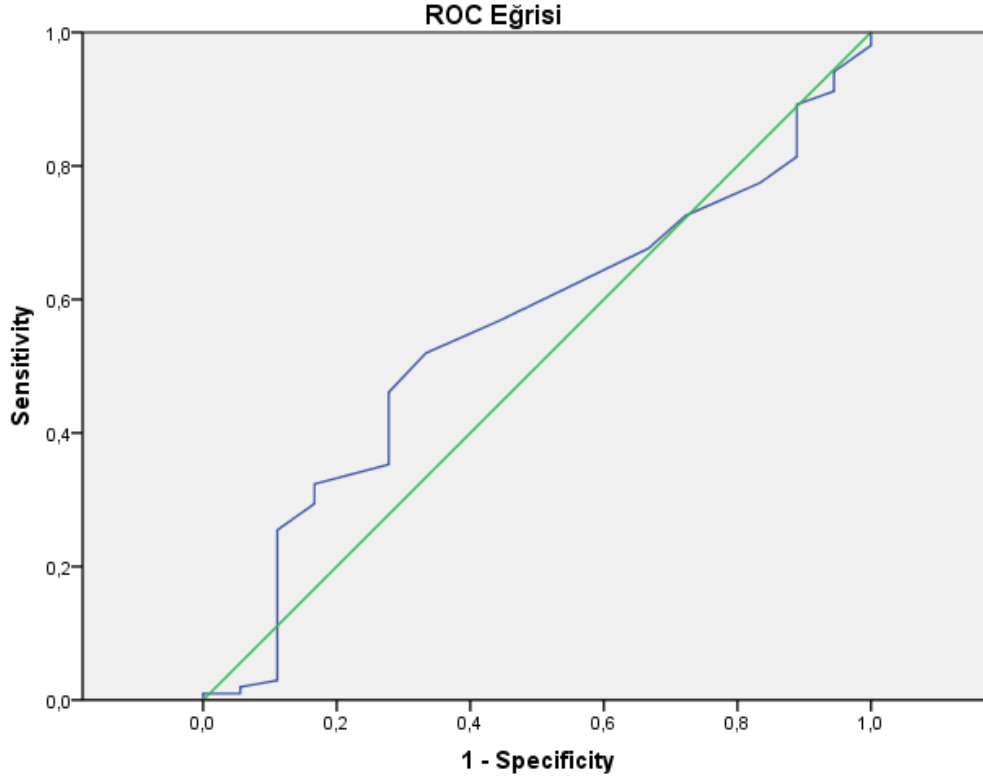
Amfizem Yüzdesi Eşik Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
% 0,85	79,2	77,8	95,5	38,9
% 2,1	62,3	94,4	98,5	29,8

Yapılan ROC analizinden elde edilen amfizem yüzdesi için birinci eşik değer % 0,85 olup, bu sınırın FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %79,2, özgüllüğü %77,8 olarak bulundu. Amfizem yüzdesi için elde edilen ikinci eşik değer % 2,1 olup, bu sınırın FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, özgüllüğü %94,4 olarak bulundu. Birinci eşik noktası için (% 0,85) pozitif prediktif değer %95,5 iken, ikinci eşik noktası için (% 2,1) pozitif prediktif değer %98,5 olarak saptandı. (Tablo 4.10). Bu nedenle biz araştırmamızda Amfizem Yüzde Eşik Değerini % 2,1 olarak seçtik.

Tablo 4.11: Bronş Duvar Kalınlığı ile FEV1/FVC Değerinin %70'in Altında Olma Durumuna Ait ROC Eğrisi Tablosu

Eğri Altında Kalan Alan	Standart Hata	P	%95 Güven Aralığı	
			En Küçük	En Büyük
0,551	0,069	0,494	0,415	0,687

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda bronş duvar kalınlığı değerlerinin, FEV1/FVC değerinin %70 altında olmasını öngörmeye tanısal değeri olmadığı görüldü (Eğri Altında Kalan Alan: 0,551, %95 GA: 0,415-0,687, p=0,494) (Tablo 4.11). Bu nedenle bu araştırmada bronş duvarı kalınlığı için herhangi bir eşik değer saptanamamıştır.



Grafik 4: FEV1/FVC Değişkeninin %70'in Altında Olma Durumu ve Bronş Duvar Kalınlığı Değişkeni ile Elde Edilen ROC Eğrisi (Eğri Altında Kalan Alan: 0,551, %95 GA: 0,415-0,687, p=0,494)

Bu eşik değerlere göre çalışmamızda hasta grubunun içinde amfizem baskın fenotipli olarak saptanan hasta sayısı 65 (% 62,5) idi. Çalışma grubunda amfizem olmayan 39 (%37,5) hasta, kronik bronşit olarak kabul edildi. Kontrol grubunda 2 olgunun (%10) amfizem için belirlenen eşik değerini aşmış olduğu görüldü.

Amfizem ve kronik bronşit olgularının demografik özellikleri ve sigara öyküleri tablo 12'de gösterilmektedir.

Hasta grubunda amfizem ve kronik bronşit olan bireyler arasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, mortalite ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Amfizem ve Kronik Bronşit Hastalarının Yaş, Cinsiyet, Sigara Kullanma, VKİ ve Mortalite Durumlarının Değerlendirilmesi					
Özellik	Amfizem Grubu (n:65)		Kronik Bronşit (n:39)		
Yaş	62,4	%62,5	66,7	%37,5	0,876
Cinsiyet					
Erkek	52	%80,0	31	%79,5	0,950
Kadın	13	%20,0	8	%20,5	
Sigara Kullanma					
Non-smoker	6	%9,2	4	%10,2	1,000
Ex-smoker	59	%90,8	35	%89,8	*
Mortalite					
Hayatta	62	%95,4	37	%94,9	1,000
Exitus	3	%4,6	2	%5,1	*
VKİ					
≤25	20	%30,7	11	%28,2	0,782
≥26	45	%69,3	28	%71,8	
<i>*Fisher'in Kesin testi</i>					

Tablo 4.13: Amfizem ve Kronik Bronşit Hastalarının Spirometri, mMRC Dispne Skalası, Yıllık Atak Sayısı ve CAT Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

Özellik	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	P
FEV1	Amfizem	65	53,7	21,1	52	0,015
	Kronik Bronşit	39	62,7	18,7	67	
FVC	Amfizem	65	73,6	22,2	73	0,218
	Kronik Bronşit	39	78,1	19,3	79	
FEV1/FVC	Amfizem	65	56,2	10,5	58	0,002
	Kronik Bronşit	39	62,6	7,2	64	
FEF25-75	Amfizem	65	25,0	13,4	21	0,009
	Kronik Bronşit	39	31,4	12,4	33	
mMRC Skala	Amfizem	65	2,2	0,8	2,0	0,058
	Kronik Bronşit	39	1,9	0,7	2,0	
Yıllık Atak Sayısı	Amfizem	65	2,0	1,3	2	0,291
	Kronik Bronşit	39	1,8	1,2	1	
CAT Skoru	Amfizem	65	19,7	5,2	19	0,194
	Kronik Bronşit	39	18,3	5,2	19	

Amfizem ve kronik bronşit olan hastalar arasında FVC, mMRC dispne skalası, yıllık atak sayısı ve CAT Skoru değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri amfizem fenotipinde kronik bronşite göre daha düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 4.14: Amfizem, Kronik Bronşit ve Kontrol Gruplarının Bronş Duvar Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Özellik	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	P
Bronş Duvar Kalınlığı	Amfizem	20	1,995	0,58	1,85	0,625
	Kronik Bronşit	65	2,047	0,56	2,00	
	Kontrol	39	1,963	0,60	1,80	

Tüm olgular içerisinde ise amfizem, kronik bronşit ve kontrol gruplarının bronş duvar kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,625$) (Tablo 4.14).

5.TARTIŞMA

Günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olan KOAH, dünyada ve Türkiye’de en sık ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre; 2005 yılında dünya çapında KOAH nedeniyle 3 milyondan fazla kişi yaşamını kaybetmiştir ve bu rakam dünya genelinde tüm ölümlerin % 5’ine karşılık gelmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı ölümlerin yaklaşık % 90’ının düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiği belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü öngörülerine göre KOAH, 2030 yılında en sık 3. ölüm nedeni durumuna gelecektir. Ayrıca en sık sakat bırakan hastalıklar arasında günümüzde 11. sırada yer alırken, 2030’da 5. sırada yer alacağı ön görülmektedir (3).

Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) yöntemi kullanarak Türkiye’de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH’ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir. Ayrıca altmış yaş üzeri ölüme neden olan ilk on hastalık değerlendirildiğinde de KOAH üçüncü sırada gelmektedir (225). Ölüme neden olan hastalıklar arasında en üst sıralarda yer alan KOAH için erken tanı ve tedavi çok önemlidir.

Fenotip çalışmaları ise; hava yolu hastalıklarının (astım ve KOAH gibi) heterojenitesini aydınlatmada, tanıyı kolaylaştırmada, sonuçları önceden belirlemede, tedaviyi kişiselleştirmede en iyi imkanı sunar. Çünkü, yaygın obstrüktif akciğer hastalıkları olan KOAH ve astım, havayolu kısıtlanması ile karakterize olmasına rağmen, bu iki hastalık arasında klinik ve fizyolojik overlaplar olması, klinisyenlere tanı ve tedavi aşamasında zorluklar yaşatır (226). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının kendi içinde ise fenotip çalışmaları, astım’dan daha önce keşfedilmekle birlikte, hastalığın multiple radyografik, inflamatuvar, fizyolojik ve klinik değişkenleri arasındaki değerlendirilmede etkindir.

Son yıllarda fenotip terimi KOAH hastalarının klinik tiplerini adlandırmak için kullanılmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı eşlik eden birçok pulmoner ve ekstrapulmoner komorbiditeleri bulunması nedeniyle hastalığın klinik görünümünde, fizyolojisinde, radyolojik görünümünde, tedavi cevabında, akciğer fonksiyonlarındaki kayıpta ve sağkalımda anlamlı derecede heterojeniteye sahiptir (74,75). Bütün KOAH hastaları tedaviye aynı cevabı vermez. Hastanın kliniği, prognozu, patolojisi ve radyolojisi farklıdır. Bunun muhtemel nedeni hastalığın heterojenitesinden kaynaklanmaktadır (246).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şiddeti FEV1 ile ölçülür. Fakat bu denli heterojenite gösteren bir hastalığı tanımlamada, değerlendirmede ve yönetmede yalnız başına FEV1'in yetersiz kaldığı saptanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarını, klinik olarak anlamlı ve yararlı fenotiplere ayıracak anahtar bulguların saptanması ve ardından bu hastaların gruplandırılması, özellikle tedaviye öncülük etmesi açısından bu kişilere son derece önemli katkılar sağlayacaktır. Ayrıca KOAH fenotiplerinin hastalık sürecinde klinik sonuçlara anlamlı katkı sağlayabilecek kadar erken tanısının sağlanması da önemlidir. Fenotipleme, kişiye spesifik tedaviler bulabilmek ve bu tedaviler sonucu en iyi klinik sonuçlara ulaşabilmek için önem taşımaktadır (6).

Fenotiplerin belirlenmesi yaşam kalitesini, mortaliteyi, prognozu olumlu yönde etkiler. Hastalığın erken tanı ve tedavisinde yol göstericidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının etkin tedavisi, ataklarının azaltılması, hospitalizasyon ve evde bakım şartlarının ayarlanmasında en önemli etken fenotiplerin belirlenmesidir. Radyolojik bulguların hastalığın fenotiplerini belirlemede yol gösterici olduğu bildirilmiştir (7).

Tarihsel olarak değerlendirildiğinde 1955 yılında KOAH'ı ilk kez Dornhorst "Blue bloaters" ve "Pink Puffers" olarak iki alt gruba ayırmıştır (227). Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda tekrarlayan alevlenmelerin; ileriye yönelik akciğer fonksiyonları üzerine negatif etkili olabileceği ve önceki alevlenme öyküsü ile belirlenebileceği, buradan yola çıkılarak sık alevlenmelerle seyreden KOAH'luların ayrı bir fenotip olabileceğini öne sürmektedir (228,229). Günümüzde ise araştırmacılar KOAH fenotiplerini farklı değerlendirmeler sonrasında 3 ana alt gruptan 16 alt gruba kadar sınıflandırabilmektedir (230,231).

Eski çalışmalarda FEV1 azalma oranı; KOAH hastalarının hastalık progresyonunu gösteren en önemli parametresi iken, yeni çalışmalarla birlikte FEV1' den bağımsız; alevlenme sıklığı ve bu alevlenmeyi arttıran, BT ile ölçülen bronş duvar kalınlığı, duvar alanı yüzdesi, lümen çevresi ve total akciğer amfizem yüzdesi parametrelerinin hastalığın progresyonunu göstermede prediktif değeri olduğu görülmüştür. Bu çalışmada araştırmacılar BT'nin, akut alevlenmeye büyük risk taşıyan KOAH hastaları gibi hastaların subgruplarını ayırt etmede kullanılacak bir araç olduğunu görmüşler. Yine COPD Gene çalışması ve ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) çalışmalarına göre, BT'de saptanan kardiyovasküler ve pulmoner vasküler hastalıklar KOAH alevlenme riski açısından belirleyicidir. Bilgisayarlı tomografi sadece KOAH'ı takipte kullanılmaz , gelecek alevlenme riskini tahmin edebilir, komorbidite ve hastalık evresi hakkında ek anlamlı data verebilir (232).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı heterojenitesini tanımlamada BT görüntüleme, amfizem ve havayolu hastalıklarını ve bu hastalıkları da diğer hastalıklardan (bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, vs.) ayırmada rol oynar. Bilgisayarlı tomografi görüntüleme, akciğer hava yollarının kalitatif ve kantitatif ölçümlerini sağlar. Büyük havayolları direk ölçülebilir ama küçük hava yolları (2 mm'nin altında olanlar) konvansiyonel BT ile ölçülemez. Bu yüzden biz çalışmamızda, ECLIPSE ve COPD Gene çalışması çalışmalarında olduğu gibi, bronş duvar kalınlığı ölçümünü, hava yolu duvar çapının 6-10 mm olarak ölçülebildiği yerlerden ölçtük. Yine bu çalışmalar, amfizem progresyonunu göstermede solunum fonksiyon testlerine göre BT dansitometrenin daha faydalı olabileceğini gösterir (233). Fakat yapılan çalışmalar, KOAH'ın BT taramasının maaliyet etkinliğinin düşük olduğunu göstermektedir. Hala güncel bilgiler, KOAH ağırlık derecesinin ve evrelemesinin belirlenmesinde spirometri değerlerinin kullanılmasını savunur. (233).

ECLIPSE, 3 yıllık bir çalışma olup 4 ana amacı vardır; 1) Klinik olarak KOAH ile ilişkili alt tiplerin tanımlanması 2) Bu alt tiplerin hastalığın ilerleyişini önceden tahmin edebilecek parametrelerin tanımlanması 3) Biyobelirteçlerin KOAH alt tipleri ile ilişkisinin incelenmesi ve hastalığın ilerlemesinin önceden tahmin edilebilmesi 4) Yeni genetik faktörler ve/veya biyobelirteçler tanımlanması klinik ile ilişkili KOAH alt tiplerini ve hastalığın ilerlemesini öngörebilir (234,235). Bu çalışmada KOAH ve atağının en iyi belirleyicisi FEV1 değil, daha önce (son 1 yılda) atak geçirme öyküsünün olduğu görülmüştür. Bu faktörlere bakarak, biz sadece akciğer fonksiyonlarını ve semptomlarını düzeltmeye odaklanmamalı, aynı zamanda alevlenmeleri de önlemeliyiz (232).

Rehberlerde KOAH fenotiplerini tanımlamada klinik, radyolojik ve fizyolojik veriler kullanılmaktadır. Çalışmamızda KOAH fenotiplerinin belirlenmesinde kantitatif toraks BT'nin rolünü araştırdık.

Çalışmamızda, amfizem grubunun FEV1 % $53,7 \pm 21,1$, FVC % $73,6 \pm 22,2$, FEV1/FVC % $56,2 \pm 10,5$, FEF25-75 % $25,0 \pm 13,4$ olmakla birlikte; kronik bronşit grubunun FEV1 % $62,7 \pm 18,7$, FVC % $78,1 \pm 19,3$, FEV1/FVC % $62,6 \pm 7,2$, FEF25-75 % $31,4 \pm 12,4$ olarak saptandı. Bu iki grup arasında spirometri değerleri incelendiğinde kronik bronşitli hastaların FEV1, FEV1/FVC ve FEF 25-75 değerleri amfizemli hastalarinkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). FEF25-75 küçük hava yolu hastalığını gösteren bir parametredir. Amfizem FEV1 azalmasından çok gaz değişimi anormallikleriyle bağlantılıdır. Gaz değişimi de hava yollarında alveollerde olmaktadır. Özellikle hastalığın ağırlaştığı

aşamalarda alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktaları tahrip oldukça bu daha da belirginleşir. Tylen ve arkadaşlarının yaptığı, sigara içenlerde klinik semptomlar ortaya çıkmadan amfizematöz lezyonları YÇBT ile bulabilmeyi amaçlayan çalışmada, sigara içen 57 olgu amfizemi olan (n=25) ve amfizemi olmayan (n=32) olarak iki gruba ayrılarak akciğer fonksiyonları ile ilişkileri incelenmiştir. Amfizemi olan grupta ortalama FEV1 değeri 94 ± 18 iken, kronik bronşit grubunda ortalama FEV1 değeri 94 ± 17 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (212). Ayrıca Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşiti olan KOAH grubunda FEV1 değeri ortalaması $56,5 \pm 18$, FVC değeri ortalaması 128 ± 20 , FEV1/ FVC değeri ortalaması $46,5 \pm 13$ olarak saptanmıştır (173). Bizim çalışmamızdaki kronik bronşit grubunda ise, FEV1 değeri ortalaması $62,7 \pm 18,7$, FVC değeri ortalaması $78,1 \pm 19,3$, FEV1/ FVC değeri ortalaması $62,6 \pm 7,2$, FEF25-75 değeri ortalaması $31,4 \pm 12,4$ olarak bulundu.

Burgel ve arkadaşları 322 KOAH'lı olguyu; genç bireylerde ağır baskın veya çok ağır solunum hastalığı (fenotip 1), yaşlı bireylerde hafif hava akımı kısıtlılığı, hafif semptomlar ve yaşa bağlı hafif komorbiditeler (fenotip 2), genç bireylerde hafif hava akımı kısıtlılığı, ancak birkaç komorbidite ve hafif semptomlar (fenotip 3), yaşlı bireylerde şiddetli hava akımı kısıtlanması ve en azından majör komorbiditlere atfedilen orta veya şiddetli belirtiler (fenotip 4) olarak dört gruba ayırıp değerlendirmişlerdir. Bu grupların mMRC dispne skalası ortalaması sırasıyla 3.0 (2.0–4.0), 1.0 (0.0–1.0), 1.0 (1.0–2.0) ve 3.0 (2.0–3.0) olarak saptanmıştır. Fenotip 3'e göre Fenotip 4'ün mMRC dispne skalası ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (236). Ayrıca Han, Kazerooni ve arkadaşlarının çalışmasında amfizem predominant olgular ile havayolu (kronik bronşit) predominant olgular karşılaştırılmış, ortalama mMRC dispne skalası değerleri sırasıyla $2,8 \pm 1,2$ ve $2,2 \pm 1,3$ bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$) (245). Bizim olgularımızda ise amfizem grubunda (n=65) mMRC dispne skalası değeri ortalaması $2,2 \pm 0,8$ iken, kronik bronşit grubunda (n=39) mMRC dispne skalası değeri ortalaması $1,9 \pm 0,7$ 'dir. Amfizem ve kronik bronşit olan hastalar arasında mMRC dispne skalası değeri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Bizim çalışmamızda amfizem grubunun (n=65) mMRC dispne skalası ortalaması $2,2 \pm 0,8$, yıllık atak sayısı ortalaması $2,0 \pm 1,3$, CAT skoru ortalaması $19,7 \pm 5,2$ olarak saptanırken; kronik bronşit grubunun (n=39) mMRC dispne skalası ortalaması $1,9 \pm 0,7$, yıllık atak sayısı ortalaması $1,8 \pm 1,2$, CAT skoru ortalaması $18,3 \pm 5,2$ olarak bulundu. Bu iki hasta grup arasındaki mMRC dispne skalası, yıllık atak sayısı ve CAT skoru değerleri karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Boschetto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise amfizemi olan grupta (n=11) mMRC dispne skalası ortalaması $3 \pm 0,4$ iken amfizemi olmayan grupta (n=15) mMRC dispne skalası ortalaması $2 \pm 0,2$ bulunmuştur. Grupların mMRC dispne skalası ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$) (131). Bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde amfizem ağırlıklı olan grubun mMRC dispne skalasının düşük saptanmasının nedeninin, bu grubun spirometri değerlerinin de düşük izlenmesine bağlanmaktadır. Çalışmamızda amfizem ve kronik bronşit grupları arasında, literatürdeki gibi GOLD evreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun nedeninin grupların homojen ve rastgele seçilmesi ile ilişkili ve gerçekçi olduğu düşünüldü.

Tylen ve arkadaşlarının sigara kullanan, ortalama 60 yaşında olan gönüllüler ile yaptığı bir çalışmada ise YÇBT bulguları ile SFT değerleri karşılaştırılmış. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile en iyi korelasyon gösteren spirometri parametresinin FEF25-75 olduğu bildirilmiştir (212). Bizim çalışmamızda spirometri değerlerinden, YÇBT'deki amfizem yüzdesi ile en yüksek negatif korelasyon gösteren parametre FEV1/FVC idi. Bunu FEF 25-75 ve FEV1 izliyordu. Bununla birlikte her bir olguya uygulanan BT çekim yönteminin aynı olmaması, Tylen ve arkadaşlarının çalışmasında her bir olguya YÇBT yapılması, saptanan korelasyon ile araştırmamızdaki korelasyon farklılığına neden olmuş olabilir. Ayrıca kontrol grubu (20) içinde spirometri değeri normal olduğu halde Amfizem baskın Fenotipli olgu sayısı 2 (% 10) olarak tesbit edilmiştir.

Boschetto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde YÇBT'deki amfizem skoru ile FEV1/ FVC ve FEV1 değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (131).

Koç ve arkadaşlarının semptomatik amfizem olgularının YÇBT tekniğiyle incelendiği ve solunum fonksiyon testleriyle karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da YÇBT amfizem skorları ile SFT arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. En güçlü korelasyon ise DLCO/VA ile YÇBT görsel skoru arasında bulunmuştur. Ancak bu çalışmada YÇBT incelemesinde amfizem saptanan olguların %45,9'u fonksiyonel bozukluğu olmayan grubu oluşturmaktaydı (Solunum fonksiyon testi parametreleri normal olan grupta saptanmış idi). Bunlardan %29,7'sinde izole difüzyon bozukluğu, %10,8'inde ise ne FEV1/FVC ne de DLCO/VA'da beklenen değerlerin %80'ninden aşağıda saptanmamıştı. Bu bulgular YÇBT'nin akım hızı ve difüzyon bozukluğu saptanamayan olgularda bile amfizem varlığını saptayabildiğini göstermektedir (241). Çalışmamızda hastaların CO difüzyon kapasitesi

değerlendirilmemişti. Ancak 2 hastada (%) spirometri değerleri normal olduğu halde YÇBT’de amfizem fenotipi tespit edildi. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi amfizem varlığını spirometriden daha erken tespit edebilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularının klinik önemi vardır. Bu bulgulara bakıldığında havayolu boyutları, akciğer fonksiyonu ile korelasyon göstermekle birlikte semptomlarla da ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca proksimal hava yolu duvar kalınlaşması, akciğer fonksiyonu ile ters ilişkili ve aynı zamanda alevlenme sıklığı ile ilişkilidir (233). ECLIPSE kohort çalışmasında FEV1 azalması, sigara içme ve alevlenme sıklığı ile ilişkili iken, yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerle alakalı bulunmamıştır. Aynı zamanda tedavide kullanılan bronkodilatatör cevabı, akciğer fonksiyonlarının azalması ve BT’de saptanan amfizem yüzdesi ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmalar göstermiş ki amfizem; bronkodilatatör cevabı, alevlenme sıklığı ve akciğer fonksiyonlarının azalması için belirleyicidir (232).

Çalışmamızdaki olgularda, FEV1/FVC (%) değeri ile bronş duvar kalınlığı arasında negatif korelasyon izlendi. Diğer spirometri değerleri (FEV1, FVC, FEF 25-75, PEF) ile YÇBT’de ölçülen bronş duvar kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda bronş duvar kalınlığı değerlerinin, FEV1/FVC değerinin %70’in altında olmasını öngörmeye tanısız değeri olmadığı görülmüştür. Buna ek olarak Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşitli KOAH olgularının, kronik bronşit olmayan KOAH’lı hastalara göre daha kalın hava yolu duvarlarının olduğu gösterilmiştir (173). Ayrıca Bafadhel ve arkadaşları çalışmalarında bronşit tanımını şu üç kriterden en az birinin olması durumu olarak tanımlamışlardır; 1) bronşun iç çapının komşu pulmoner artere göre daha büyük olması 2) bronş lümeninin periferde doğru incelmesinin olmayışı veya 3) plevral alanın 10 mm içerisinde bronşun görüntülenmesi (242). Çalışmamızda KOAH’ın radyolojik fenotiplerinin belirlenmesi amaçlandığı için kronik bronşit tanımlanmasında önceki çalışmalardan farklı olarak görsel skorlama yapılmadan direk bronş çapı ölçümleriyle bir cut-off belirlenmeye çalışılmıştır. Ancak kronik bronşit tanımı için anlamlı bir eşik değeri saptanamamıştır.

Sistemik derleme ve metaanaliz olarak yapılan bir çalışmada bronş duvar alanı ile tahmini FEV1 %’si arasında negatif yönde yüksek korelasyon gösterilmiştir ($r = 0,59$, $p < 0,001$). Ayrıca bu çalışmada bronş duvar alanının 5. jenerasyondan yukarı olduğu durumlarda bronş duvar kalınlığı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra inspiratuar BT’de ortalama amfizem hacmi yüzdesi ile tahmini FEV1 %’si arasında negatif

yönde orta derece korelasyon gösterilmişken ($r = -0,48, p < 0,001$), ekspiratuar BT’de ortalama amfizem hacmi yüzdesi ile tahmini FEV1 %’si arasında negatif yönde yüksek korelasyon ($r = -0,64, p < 0,001$) gösterilmiştir. İnspiratuar BT ve ekspiratuar BT sonuçları arasında yapılan subgrup karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (243). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, FEV1 değeri ile amfizem yüzdesi arasında negatif yönde korelasyon ($r = -0,378, p < 0,001$) izlendi. Ancak bronş duvar kalınlığı ile FEV1 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$).

Bu meta analiz çalışmasında inspiratuar BT’de ortalama amfizem hacmi yüzdesi ile FEV1/FVC değeri arasında negatif korelasyon gösterilmiş ($r = -0,65, p < 0,001$), ekspiratuar BT’de de ortalama amfizem hacmi yüzdesi ile FEV1/ FVC değeri arasında negatif yönde yüksek korelasyon ($r = -0,69, p < 0,001$) saptanmıştır (243). Bizim olgularımızda ise FEV1/ FVC değeri ile BT’de amfizem yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = -0,539, p < 0,001$).

Araştırmamızda; hasta grubunun toplam akciğer kapasitesi ortalaması $4972,3 \pm 1564,4$ ml, ortanca değeri ise 4748 ml’dir. Heussel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KOAH’lılarda akciğer hacmi ortalama değeri 7200 ml, bunun yanı sıra amfizem hacmi ortanca değeri 3200 ml olarak bulunmuştur (244). Bizim çalışmamızda ise amfizem hacmi ortanca değeri 136 ml, amfizem hacmi ortalama değeri $414,2 \pm 642,7$ ml bulundu. Literatürle çalışmamızdaki toplam akciğer kapasitesi ve amfizem hacmi arasındaki fark, çalışmamızdaki ağır KOAH’lıların sayısının fazla olmasından ve BT çekim tekniklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Literatürde ilk defa bakılan sağ ve sol akciğer amfizem hacimleri ortalama değerleri ise sırasıyla $205,8 \pm 303,3$ ml ve $210,3 \pm 363,8$ ml olup kontrol grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Hasta grubunda amfizem yüzdesi ortalaması $7,3 \pm 9,6$ olup, kontrol grubu değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Koyama ve arkadaşları -950 HU, -960 HU ve -970 HU değerleri ile amfizem yüzdesini ayrı ayrı ölçerek sırasıyla şu değerleri elde etmişlerdir; $19,9 \pm 14,5$, $14,8 \pm 12,2$, $10,6 \pm 10,0$. Bu değerler ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (277).

Hasta grubunun ($n=104$) amfizem yoğunluğu ortalaması -966,1 HU iken, Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında amfizem yoğunluğu ortalaması -882,05 HU saptanmıştır (173). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise amfizem yoğunluğu ortalaması inspirasyonda -880 ± 33 HU, ekspirasyonda -840 ± 40 HU olarak bulunmuştur. Ayrıca Heussel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH’lılarda amfizem yoğunluğu ortalaması -877 HU olarak saptanmıştır (238, 244).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hastalığın yavaş ilerleyici doğası ve akciğer fonksiyonlarının büyük rezervi, hasar çok ileri boyuta ulaşıncaya kadar klinik tanının konmasını sıklıkla geciktirmektedir (FEV1 değeri < %50 oluncaya dek bulgu vermez). Erken tanı hastalığın ilerlemesini basit önlemlerle önleyeceği gibi, büyük tedavi maliyetlerini, hastalığın mortalite ve morbiditesini azaltabilir. Hastalığın kesin tanısının konması ve olası gelişebilecek komplikasyonların önceden belirlenebilmesi için SFT, AKG ve difüzyon kapasitesi ölçümleri önemli parametrelerdir (163). Radyolojik görüntüleme ile KOAH hastalarında ileri "fenotip belirleme" yapılması oldukça yararlı bir araç olabilir (242).

Çalışmamızda, ROC analizinden elde edilen amfizem hacmi eşik değeri için birinci sınır değer % 0,85 olup, bu sınırın FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %79,2, seçiciliği %77,8 olarak bulunmuştur. Elde edilen ikinci amfizem hacmi eşik değeri % 2,1 olup, bu sınırın FEV1/FVC'nin %70 ve altında olma durumu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, seçiciliği %94,4 olarak bulunmuştur. Birinci eşik değer için (% 0,85) pozitif prediktif değer %95,5 iken ikinci sınır değer için (% 2,1) pozitif prediktif değer %98,5 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer bize gerçekten hasta olanları bulma yüzdesini gösterdiği için amfizem hacmi yüzde sınır değeri % 2,1 olarak seçilmiştir. Bu eşik değere göre çalışmamızda, hasta grubunun (n=104) içinde Amfizem baskın Fenotipli hasta sayısı 65 (% 62,5), Kronik Bronşit baskın Fenotipli hasta sayısı 39 (%37,5) olarak saptanmıştır.

Bafadhel ve arkadaşlarının 75 KOAH'lı olguda görsel skorlama yöntemiyle yaptığı çalışmada amfizemli olan bireylerin FEV1 değerleri ortalaması % 43, bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olup da amfizem olmayan olgularda FEV1 değerleri ortalaması % 59, amfizemle beraber bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olan olgularda FEV1 değerleri ortalaması % 37 olarak bulunmuş ve bu grupların FEV1 değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,01). Bununla beraber amfizemli olan bireylerin FEV1/FVC değerleri ortalaması % 42, bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olup da amfizem olmayan olgularda FEV1/FVC değerleri ortalaması % 56, amfizemle beraber bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olan olgularda FEV1/FVC değerleri ortalaması % 44 olarak bulunmuş ve bu grupların FEV1/FVC değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,05). Ayrıca , tek başına bronşial duvar kalınlığı varlığı seyrek ise, KOAH'lı

hastalarda amfizem, bronşit ve bronşial duvar kalınlığının radyolojik kanıtlarında örtüşme olduğu gösterilmiştir (242). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde amfizemli hastaların FEV1, FEV1/FVC ve FEF 25-75 değerleri kronik bronşitli hastalarinkinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Toraks BT'de kronik bronşit değerlendirilmesi için Bafadhel ve arkadaşlarının da kullanmış olduğu görsel skorlama, değerlendiren kişiye göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle çalışmamızda kronik bronşitin BT değerlendirmesi için bronş duvar kalınlığı ölçümü kullanıldı. Ancak ROC analizinde FEV1/ FVC'nin %70'in altında olma durumunu belirleyen bir eşik değer saptanamadı. Bu nedenle KOAH'lı hasta grubunda amfizem olmayan bireyler, kronik bronşit olarak kabul edildi. Bronş duvar kalınlığını temel alan Bafadhel ve arkadaşlarının 75 KOAH'lı olguda yaptığı çalışmada ise, hastalar amfizemli olan bireyler, bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olup da amfizem olmayan olgular, amfizemle beraber bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olan olgular olarak gruplandırılmış ve bu çalışmada da kronik bronşit için bir bronş duvar kalınlığı değeri saptanamamıştır. Toraks BT'de kronik bronşit fenotipini tanımlamada objektif kriterlerin belirlenebilmesi için geniş kohortlar içeren ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda amfizem baskın fenotipli olan olgularda spirometri değerleri kronik bronşit baskın fenotipi olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Kronik bronşit kabul edilen grubun FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri amfizem grubundan anlamlı derecede yüksek olması, çalışmaya alınan kronik bronşitli hastaların havayolu obstrüksiyon parametrelerinin nispeten düşük olması nedeni ile bronş duvar kalınlığı için bir eşik değer saptanamamış olabilir. Bilgisayarlı tomografide bronş duvar kalınlığının kronik bronşit tanısındaki rolünü netleştirmek için her evreden daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Grydeland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amfizem ve hava yolu duvar kalınlığını değerlendiren BT ölçümlerinin birbirinden bağımsız olarak solunum semptomları olduğu rapor edilen hastalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (242). Bunun yanısıra Han, Kazerooni ve arkadaşlarının çalışmasında hava yolu duvar kalınlığı ve amfizemi değerlendiren kantitatif BT ölçümleri KOAH'lı hastalarda alevlenme sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (245). Daha önce yapılan bir çalışmada, GOLD'a göre orta ve çok ağır KOAH olarak tanımlanmış 3690

hastanın iki gruba ayrılarak yapıldığı bir çalışmada pulmoner arter/aortik çap oranı 1,0'den büyük olanlarda önceki yıl şiddetli alevlenme riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca takip eden kohortta pulmoner arter/aortik çap oranının 1,0'den büyük olmasının gelecekteki alevlenmeleri öngörebilir olduğu gösterilmiştir (287).

Bizim çalışmamızda, hasta grubunda amfizem ve kronik bronşit fenotipli olgularda, FVC, mMRC dispne skalası, yıllık Atak Sayısı ve CAT Skoru arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Amfizem baskın fenotipine sahip olguların spirometrik değerleri, kronik bronşit baskın fenotipine göre daha düşüktür. Semptom skorları ve yıllık atak sayısı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0,625$)

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Çalışma retrospektif olduğu için olguların veri tabanındaki mevcut BT'lerinden yararlanılmıştır. Bu nedenle çalışmaya alınan hastaların BT çekim teknikleri homojen değildi. Çalışmadaki hasta sayısı 104 ile sınırlı idi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda kantitatif BT ile amfizem ve kronik bronşit tanımlaması ve bu bulguların fonksiyonel ve klinik korelasyonunu netleştirmek için daha geniş kohortlarla yapılacak çalışmalar yararlı olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışmada KOAH'lı hastalarda kantitatif BT bulguları ile fonksiyonel ve klinik bulguların korelasyonu değerlendirilerek radyolojik fenotip belirlenmesi amaçlanmıştır. Toraks BT'de amfizem hacmi için eşik değerin %2,1 olması, spirometride FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, özgüllüğü %94,4 olarak bulunmuştur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda toraks BT'de kronik bronşit varlığını objektif olarak tanımlamak için daha fazla sayıda hasta içeren ileri araştırmalara gerek vardır. Çalışmamızda kantitatif BT'de amfizem ve kronik bronşit varlığının fonksiyonel değerlendirme sonuçlarını öngördüğü (amfizem varlığı FEF 25-75, FEV1/ FVC, FEV1) ancak, yıllık atak sayısı ve semptom skorları açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir. Radyolojik bulgularla klinik korelasyonu değerlendirilip fenotip belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

AMAÇ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı konmuş hastalarda, kantitatif toraks BT'nin KOAH fenotiplerinin belirlenmesindeki rolünü araştırmak.

MATERYAL ve METOD: Ocak 2007- eylül 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniği veya servisinde değerlendirilen ya da konsülte edilen 104 hasta ve 20 kontrol olgusu çalışmaya alındı. Hastaların spirometrik parametrelerine SFT kayıtlarından, toraks BT verilerine ise Radyoloji arşivinden ulaşıldı. Tüm toraks BT'lerin kantitatif incelemesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan belirlenen aynı ve tek bir Radyoloji Uzmanı tarafından yapıldı. Görüntü Arşivleme ve İletişim sisteminden elde edilen toraks BT incelemeleri Radyoloji servisinde kullanılan iş istasyonuna yüklendi. Bu amaçla Advanced Workstation 4.2 Sun Workstation kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda literatürde ilk defa bakılan sağ ve sol akciğer amfizem hacimleri ortalama değerleri sırasıyla $205,8 \pm 303,3$ ml ve $210,3 \pm 363,8$ ml olup kontrol grupları ile aralarında anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,001$). Olguların ROC analizinden elde edilen amfizem hacmi eşik değeri % 2,1 olarak alındığında, FEV1/FVC < 70 'in altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, seçiciliği %94,4, pozitif prediktif değeri ise %98,5 olarak bulundu. Kronik bronşit tanımlanmasında ise direk bronş duvar kalınlığı ölçümleriyle bir cut-off belirlenemedi. Katılımcıların spirometri değerleri incelendiğinde kronik bronşitlilerin (n=39) FEV1, FEV1/FVC ve FEF 25-75 değerleri amfizemli olgularinkinden (n=65) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Spirometri değerlerinden, YÇBT'deki amfizem yüzdesi ile en yüksek negatif korelasyon gösteren parametre FEV1/FVC idi ($r = -0,539$) ($p < 0,001$). Diğer spirometri değerlerinin aksine FEV1/FVC (%) değeri ile bronş duvar kalınlığı arasında negatif korelasyon izlendi ($r = -0,214$) ($p < 0,05$).

SONUÇ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda toraks BT'de kronik bronşit varlığını objektif olarak tanımlamak için daha fazla sayıda hasta içeren ileri araştırmalar gerekmektedir. Bu çalışmada kantitatif BT'de amfizem hacmi eşik değeri %2,1 olarak

bulundu (Eğri Altında Kalan Alan: 0,829, %95 GA: 0,739-0,919, $p<0,001$). Kantitatif BT'de amfizem ve kronik bronşit varlığının fonksiyonel değerlendirme sonuçlarını öngördüğü (amfizem varlığı FEF 25-75, FEV1/ FVC, FEV1) ancak, yıllık atak sayısı ve semptom skorları açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir. Radyolojik bulguların klinikle korelasyonu değerlendirilip fenotip belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, KOAH, fenotip, spirometri

7. SUMMARY

BACKGROUND: To assess the role of quantitative thorax computerized tomography (CT) in determining phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

MATERIAL and METHODS: One hundred and four patients applying or being consulted to Pulmonary Diseases Polyclinic or Service in Ufuk University Dr. Rıdvan Ege Hospital and 20 healthy controls were enrolled in this study between January 2007 and September 2013. The spirometric parameters were obtained from Spirometry Lung Function Test registry and data of thorax CT were obtained from archive of Radiology department. The quantitative evaluation of CTs were performed by the same radiology specialist from Radiology Department. The thorax CT imagings obtained from the Picture archiving and Communication System were loaded to the work station of Radiology. Advanced Workstation 4.2 Sun Workstation was applied for this aim.

RESULTS: The emphysema mean volumes of the right and the left lung - evaluated for the first time in the literature- were $205,8 \pm 303,3$ ml and $210,3 \pm 363,8$ ml, and there was a significant difference between patient and control groups ($p < 0,001$). When the threshold for emphysema volume was designated as % 2,1; its sensitivity to predict $FEV1/FVC \leq 70$ was %62,3, its specificity was %94,4 and its positive predictive value was % 98,5. As for the definition of chronic bronchitis, no cut-off value was determined with direct bronchial diameter measurements. When the spirometry results were evaluated, FEV1, FEV1/FVC and FEF 25-75 values of the patients with chronic bronchitis (n=65) were significantly higher than the patients with emphysema (n=39) ($p < 0,05$). The FEV1/ FVC value was the parameter which demonstrated the strongest negative correlation with emphysema percentage value of the High Resolution computerized tomography ($r = -0,539$) ($p < 0,001$). With contrary to other spirometry parameters, FEV1/FVC (%) had also negative correlation with bronchial wall diameter ($r = -0,214$) ($p < 0,05$).

CONCLUSIONS: Further studies with larger number of patients are required in order to define the existence of chronic bronchitis objectively in thorax CT. In our study it may be

deduced that the existence of emphysema and chronic bronchitis in quantitative CT is a predictor of the functional evaluation results (existence of emphysema FEF 25-75, FEV1/FVC, FEV1); however it is not a determiner in yearly attack number and symptom scores. The cut-off value was found as 2,1% on quantitative CT for volume of emphysema (Area under curve: 0,829, %95 CI: 0,739-0,919, $p < 0,001$). Further studies are required in order to correlate the clinical state with radiological findings and determine the phenotype.

Keywords: Computed tomography, COPD, phenotype, spirometry

8. KAYNAKLAR

1. Piquette CA, Rennard S, Snider G. Chronic Bronchitis and Emphysema. Respiratory Medicine. In: Murray J, Nadel J (eds), 3 th ed, Phidelphia:WB Saunders Company 2000; 1:199-201.
2. Sherril D, Lebowitz M, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 1990; 11: 375-87.
3. World Health Organization.3 COPD.
<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/> erişim tarihi: 11 ocak 2014.
4. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
5. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeir C, Anzueto A, Barnes PJ,Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, et al. GOLD strategy for the diagnosis, management and preventetion of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir, Crit Care Med. 2013 Feb 15; 187 (4): 347- 365.
6. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al.Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 1;182(5):598-604.
7. Altın R. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı'nda Klinik Özellikler. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi (2003); 1: 13-17.
8. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications forguidelines. Arch Bronconeumol. 2012 Mar;48(3):86-98.
9. Sakai N, Mishima M, Nishimura K et al. An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. Chest 1994; 106:1319-25.
10. Lakadamyalı H, Alpar S, Lakadamyalı h, Ertürk H, Kurt B. Kronik Ostrüktif Akciğer Hastalığında Yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Solunum Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon. Toraks Dergisi 2006; 7(1):17-22.
11. GOLD Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD-revised 2013, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>

12. 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
13. Uçan ES, Kocabas A. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*, Cilt 1 Ek 2, 2000.
14. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006 Feb;27(2):397-412.
15. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442
16. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43
17. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.
18. Mannino DM, Holguin F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med: COPD Update* 2006; 1: 114-20.
19. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4-19.
20. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 1-9.
21. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. In Bilgiç H, Karadağ M (eds) *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 10-22.
22. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. *MMWR* 2002; 51: 1-16.
23. MacNee W. Update In Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177:820-9
24. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta analysis. *Eur Respir J.* 2006 Sep;28(3):523-32. Epub 2006 Apr 12.
25. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology.* 2004 Nov;9(4):458-65.

26. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24:3-18.
27. Günen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological data from a large region of Turkey. Accepted in *European Journal of Internal Medicine* (2008).
28. Günen H, Yetkin Ö. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Sendrom Dergisi* (2008); 20: 4-7.
29. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007 ; 176: 532-55.
30. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, Ankara 2009.
31. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1109-1114.
32. Sethi S. Infectious Etiology of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 2000;117: 380-385.
33. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
34. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
35. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Metaanalyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 618-31.
36. Molfino NA. Current thinking on genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:107-13.
37. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham off spring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
38. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115; 195-205.
39. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.:US Department of Health and Human Services; 1984.

40. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 23-9.
41. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardavi M, Azahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary functions of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988; 40: 115-23.
42. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-61.
43. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2152-8.
44. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8
45. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Group at CCHS. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
46. Dayal HH, Khuder s, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71.
47. Leunberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
48. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Küresel Gençlik Tütün Araştırması, 2003.
49. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Küresel Gençlik Tütün Araştırması, 2009.
50. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
51. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
52. Kiraz K, Kart L, Demir R, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003; 26: 243-8.

53. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003;8: 192-8.
54. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2009;360:2445-54.
55. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. association of birth weight with adult lung function: findings from the British women's heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8
56. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-88.
57. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
58. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-28.
59. 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.
60. Barnes PJ. The Cytokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 41: 631-8.
61. Barnes PJ. Immunology of Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. *Nature Reviews* 2008; 8: 183-92.
62. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioksidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50-60.
63. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 373-85.
64. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp C, Fabbri L. Cellular and structural bases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1304-9.
65. 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.
66. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004;350:2645-53.
67. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33(7 Suppl): S647-55.

68. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 259-63.
69. 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.
70. Rossi A, Poggi R, Roca J. Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8:379-404
71. Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3: 469-82.
72. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808-14.
73. Barnes PJ, Celli BE. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
74. García Aymerich J, Agustí A, Barbera JA, Belfa J, Farrero E, Ferrer A, et-al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:129-38.
75. American Thoracic Society. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*1995;152:77–121.
76. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64:728–35.
77. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thompson NC. Smoking and airways inflammation in patients with mild asthma. *Chest.*2001;120:1917–22.
78. Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiological features, lung function, and airway inflammation. *Chest.* 2006;129:661–8.
79. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med.*2007;175:32–9.
80. Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest.* 1995;108:1568–71.
81. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. *Chest.* 2003;124:474–81.

82. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495–501.
83. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7:276–84.
84. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418–22.
85. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñana M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir Med*. 2004;98:318–29.
86. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñana M. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:375–81.
87. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1829–34.
88. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:400–7.
89. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor outcome. *Chest*. 2000;117:662–71.
90. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55:114–20.
91. Miravittles M, Marin A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in COPD. *Respir Res*. 2010;11:58.
92. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A, et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:129–38.
93. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975–82.

94. Patel IS, Seemungal TAR, Wiks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57:759–64.
95. Tumkaya M, Atis S, Ozge C, Delialioglu N, Polat G, Kanik A. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD. *Respir Med*. 2007;101:729–37.
96. Wan ES, DeMeo DL, Hersh CP, Shapiro SD, Rosiello RA, Sama SR, et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2011;105:588–94.
97. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997;10:417–23.
98. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med*. 2011;105:1118–28.
99. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J*. 1995;8:1333–8.
100. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55:114–20.
101. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355–65.
102. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbar RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2010;137:1091–7.
103. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;30:907–13.
104. Doll H, Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:345–63.
105. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387–95.

106. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:53–60.
107. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient centered outcomes. *Chest.* 2007;131:696–704.
108. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:925–31.
109. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1326–34.
110. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, On behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:1434–40.
111. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544–9.
112. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:28–33.
113. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591–7.
114. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitations at rest. *Eur Respir J.* 2000;16:269–75.
115. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:770–7.
116. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Dynamic hyperinflation during daily activities: does COPD global initiative for chronic obstructive lung disease stage matter? *Chest.* 2010;137:1116–21.
117. Stolk J, Versteegh MIM, Montenijs LJ, Bakker ME, Grebski E, Tutic M, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J.* 2007;29:1138–43.

118. Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M, Scillia P, Chaminade L, De Maertelaer V, et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology*. 1996;199:825–9.
119. Gevenois PA, De Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:653–7.
120. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:180–4.
121. Marín JM, Carrizo SJ, Gascón M, Sánchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1395–9.
122. Kirchner J. Akciğer Radyolojisi El Kitabı Türkçe Baskı. Editörler : Hekimoğlu B., Keleşoğlu A. Atlas Kitaplık 2013 Ankara.
123. Erk M. KOAH: Klinik ve Tanısal Yaklaşım. In özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 693-700.
124. Günen H. KOAH'da klinik bulgular ve tanısal yaklaşım. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları (2008); 83-92.
125. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645–59.
126. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326–34.
127. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, On behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434–40.
128. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728–35.
129. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J*. 2002;20 Supl 36:9s–19s.

130. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: role of the lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1351–7.
131. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe obstructive chronic pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:1037–42.
132. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772–8.
133. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775–89.
134. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of Tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:948–55.
135. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:927–33.
136. Mair G, Maclay J, Miller JJ, MacAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: relationship with clinical variables. *Respir Med.* 2010;104:1683–90.
137. Coxson HO, Rogers RM (2005) Quantitative computed tomography of chronic obstructive pulmonary disease. *Acad Radiol* 12(11):1457–1463
138. Nakano Y, Muller NL, King GG, Niimi A, Kalloger SE, Mishima M, Pare PD (2002) Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest* 122(6 Suppl):271S–275S
139. Yamashiro T, Matsuoka S, Bartholmai BJ, San Jose ER, Ross JC, Diaz A, Murayama S, Silverman EK, Hatabu H, Washko GR (2010) Collapsibility of lung volume by paired inspiratory and expiratory CT scans: correlations with lung function and mean lung density. *Acad Radiol* 17(4):489–495
140. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y (2008) Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 190(3): 762–769
141. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM (1968) Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278(25):1355–1360

142. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD (2004) The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350(26): 2645–265
143. Hansel TT, Peter JB, eds. (Kocabaş A. (çeviri editörü)). *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease*. London UK:2004; 69-115.
144. Ertürk E, Gürgün A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Klinik Tıp Solunum Aktüel Dergisi*. 2010; 3: 16-31.
145. Bozbaş ŞS, Ulubay G. Koah'ta Sistemik Bulgular. In .zlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 683-692.
146. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 543–548.
147. Tuncay E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Antikolinerjikler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları (2008); 137-140.
148. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648-54.
149. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir A, Yılmaz Demirci N, Kırkıl G, Naycıatış S, Köktürk N, Uysal A, Akdemir S.E, Özgür E.S, Günakan G. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği, *tüberküloz ve torax dergisi* 2012; 60(4): 314-320.
150. Kart L. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi* (2003); 1: 18-24.
151. Ödev K. *Toraks Radyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2005; 343-359.
152. Ketai LH, Lofgren R, Meholic AJ, eds. (Akman C. (çeviri edit.rü)). *Göğüs Radyolojisinin Esasları*. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul. 2009; 55-68.
153. Demir T. KOAH'ta solunum fonksiyon testleri. In: Umut S, Yıldırım N; eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul 2005: 74-82
154. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997; 10: 543-549.
155. O'Donnell DE: Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: Is spirometry usseful?. *Chest* 2000; 117: 42-47.

156. Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: Pulmonary Diseases and Disorders. J.A. Elias, J.A.Fishman, M.A. Grippi, L. Kaiser, R.M. Senior (Eds.). McGraw-Hill: New York 1997, 697-708.
157. Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Resp CritCare Med* 1995; 152: S78-S121.
158. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
159. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75:397-415.
160. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
161. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
162. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7
163. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77-120.
164. Bayramoğlu S, Çetinkaya E, Taşyürek O, Unat A, Özcan M, Kaya L. Akciğer amfizeminin tanısında inspiratuar ve ekspiratuar BT bulguları: kalitatif ve kantitatif değerlendirme. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2000; 6(3):309-13.
165. Bergin C, Muller N, Nichols DM, Lillington G, HoggJC, Mullen B, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(4):541.6.
166. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, Khouri NF, Fishman EK, Wheeler PS, et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(4):935.40.
167. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, Murakami J, Araki A, Nishitani H, et al. The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(1):169.78.

168. Sakai F, Gamsu G, Im J, Ray CS. Pulmonary function abnormalities in patients with CT- determined emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11(6):963-8.
169. Morgan MDL. Detection and quantification of pulmonary emphysema by computed tomography. A window of opportunity. *Thorax* 1992; 47(12):1001-4.
170. Shaker SB, Dirksen A, Bach KS, Mortensen J. Imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD:Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 4(2):143-61.
171. Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993;186(1):107.15.
172. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1102-8.
173. Orlandi I, Moroni C, Camiciottoli G, Bartolucci M, Pistolesi M, Villari N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: thin-section CT measurement of airway wall thickness and lung attenuation. *Radiology* 2005; 234(2):604.10.
174. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26):2645.53.
175. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(12):1309.15.
176. Stern EJ, Webb WR, Warnock ML, Salmon CJ. Broncho pulmonary sequestration: dynamic, ultrafast, high-resolution CT evidence of air trapping. *Am J Roentgenol* 1991; 157(5): 947-9.
177. Webb WR, Stern EJ, Kanth N, Gamsu G. Dynamic pulmonary CT: findings in healthy adult men. *Radiology* 1993;186(1):117-24.
178. Stern EJ, Webb WR, Gamsu G. Dynamic quantitative computed tomography. A predictor of pulmonary function in obstructive lung diseases. *Invest Radiol* 1994;29(5):564-9.
179. Arakawa H, Webb WR. Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *Am J Roentgenol* 1998;170(5):1349-53.

180. Arakawa H, Webb WR, McCowin M, Katsou G, LeeKN, Seitz RF. In homogeneous lung attenuation at thin-section CT: diagnostic value of expiratory scans. *Radiology* 1998;206(1): 89-94.
181. Mavili E, Büyükoğlan H, Çomu NB, Güleç M. Expiratory CT. Correlation with Pulmonary Function Tests and Value for Discriminating Lung Diseases *Eur J Gen Med* 2010;7(1):56-62.
182. Lee KW, Chung SY, Yang I, Lee Y, Ko YE, Park MJ. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology* 2000; 214(3):831-6.
183. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1256-76.
184. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345(15):1075-83
185. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the Relationship Between Lung Cancer Risk and Emphysema Detected on Low-Dose CT of the Chest. *Chest* 2007; 132(6):1932-8
186. Kohlhauf M, Brand P, Rock C, Radons T, Scheuch G, Meyer T, et al. Non invasive diagnosis of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3):913-8.
187. Irion KL, Hochegger B, Marchiori E, Porto NS, Baldisserotto SV, Santana PR. Chest X-ray and computed tomography in the evaluation of pulmonary emphysema. *J Bras Pneumol* 2007; 33(6):720-32.
188. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(1):461-6.
189. Coxson HO, Rogers RM. New concepts in the radiological assessment of COPD. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005; 26(2):211-20.
190. Haraguchi M, Shimura S, Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3):1005-13.
191. Tiddens HA, Pare PD, Hogg JC, Hop WC, Lambert R, de Jongh MC. Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs. *Am J Respir Crit Care Med*; 1995; 152(1):260-6.

192. Deveci F, Murat A, Turgut T, Altuntafl E, Muz MH. Airway wall thickness in patients with COPD and healthy current smokers and healthy non-smokers: Assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Respiration* 2004; 71(6):602-10.
193. Heremans A, Verschakelen JA, Vanfraeyenhoven L, Demedts M. Measurement of lung density by means of quantitative CT scanning. *Chest* 1992; 10(3):805-11.
194. Slutsky RA, Peck WW, Hlgglns CB, et al. Pulmonary density distribution In experimental and clinical cardiogenic edema evaluated by computed tomography. *Am Heart J* 1984;108:401.
195. Hedlung LW, Effmann EL, Bates WM, et al. Pulmonary edema: a CT study of regional changes In lung density following oleic acid Injury. *J Comp Assist Tomogr* 1982; 6:939.
196. Hedlung LW, Vock P, Effmann E, Putman C. Radiography of pulmonary edema: Correlation of cross-sectional images from computed tomography and specimen radiography (abstr.). *Chest* 1982; 82:215
197. Gillman MJ, Laurens RG, Somogyi JW, Honig EG. CT attenuation values of lung density In sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1983: 7:407.
198. Solomon A, KreeL L, McNicol M, Johnson N. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 3:754.
199. Gould GA, MacMee W, Mclean A, et al. CT measurements of lung density In lire can quantltate distal airspace enlargement an essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:380.
200. Gould GA, Reapath AT, Ryan M, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J* 1991; 4:141.
201. Reinmüller RK, Behr J, Kalender WA, et al. Standardized quantitative high rezolution CT in lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:742.
202. Hayhurst M D, Macnee W, Flenley DC, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 1984; 2:320.
203. Bellamy EA, Nicholas D, Husband JE. Quantitative assessment of lung damage due to bleomycin using computed tomography. *Brit J Radiol* 1987; 60:1205.
204. Bellamy EA, Husband JE, Blaquiere RU, Law MR. Bleomycin-related lung damage: CT evidence. *Radiology* 1985;156:155.
205. Murata K, Itoh H, Senda M, et al. Stratified Impairment of pulmonary ventilation in diffuse panbronchiolllts: PET and CT studies. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13:48.

206. Rlenmüller R, Schaltz M, Kalender W, et al. Quantitative CT-untersuchungen der Lunge bei tierexperimentellen Modellen der Silikose. *Fortschr Röntgenstr* 1988; 148:347.
207. Van Dyk J, Hill RP. Post irradiation lung density changes as measured by computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:847.
208. Rotstein S, Lax L, Svane G. Influence of radiation therapy on the lung-tissue in breast cancer patients: CT-assisted density changes and associated symptoms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:173.
209. Rhodes CG, Wollmer P, Fazio F, Jones T. Quantitative measurement of extravascular lung density using positron emission and transmission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1981; 5:783
210. Wollmer P, Albrechtsson U, Brauer K, et al. Measurement of pulmonary density by means of X-ray computerized tomography. Relation to pulmonary mechanics in normal subjects. *Chest* 1986; 90:387.
211. Hedlund LW, Vock P, Effmann EL. Computed tomography of the lung. Densitometric studies. *Radiol Clin North Am* 1983; 21:775.
212. Tylén U, Boijssen M, Ekberg-Jansson A, Bake B, Lofdahl CG. Emphysematous lesions and lung function in healthy smokers 60 years of age. *Respir Med* 2000; 94(1):38-43.
213. Thurlbeck WM, Muller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *Am J Roentgenol* 1994; 163(5):1017-25.
214. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364(9435):709-21.
215. Baldi S, Miniati M, Bellina CR, Battolla L, Catapano G, Begliomini E, et al. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4):585-9.
216. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (10):1005-12.
217. Welte T. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: More a Functional than an Inflammatory Problem? *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(2):130-1.
218. Gupta PR, Yadav R, Verma M, Agarwal D, Kumar M. Correlation between high-resolution computed tomography features and patients' characteristics in chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Thoracic Medicine* 2008; 3(3):87-93.

219. Torres I, Allona M, Martínez M, Lores V, Rojo B, García-Río F. Severity-related differences in lung attenuation in men with COPD. *Arch Bronconeumol* 2010 Feb;46(2):56-63.
220. Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, Brusasco V, et al. Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest* 2004;125(5):1714-8.
221. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, et al. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology* 2006;11(6):731-40.
222. Gu SY, Li QY, Wan HY, Ren L, Sun XW, Deng WW. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes based on high-resolution CT and the relationship with interleukin-6. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2010;33(4):256-60.
223. Zompatori M, Sverzellati N, Poletti V, Bnà C, Ormitti F, Spaggiari E, et al. High-resolution CT in diagnosis of diffuse infiltrative lung disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2005; 26(5): 332-47.
224. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Elicker BM, Leung JW. High-resolution CT of the lung: Patterns of disease and differential diagnoses. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(5): 513-42.
225. T.C Sağlık Bakanlığı, Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması Hastalık Yüğü Final Raporu, Ocak 2005, Ankara.
226. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar; 131(3):627-34.
227. DORNHORST AC. Respiratory insufficiency. *Lancet*. 1955 Jun 11;268 (6876):1185–1187
228. Silverman EK. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: do they contribute to disease progression? *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 586-90
229. Niewoehner DE, Collins D, Erbland ML. Relation of FEV(1) to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of veterans affairs cooperative study group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1201-5.).

230. Garcia Aymerich J., Gomez FP. et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes *Thorax* 2011;66:430-437
231. Marsh SE, Travers J. et al Proportional classifications of COPD phenotypes *Thorax* 2008;63:761-767.
232. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar; 131 (3):
233. Barker B.L. and Brightling C.E.. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science* (2013) 124, 371–387.
234. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31: 869-73.
235. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102: 1099-108.
236. Burgel P-R et all. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010; 36: 531–539
237. Ogawa E et al. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax* 2009;64:20–25.
238. Lee Y. K., Oh Y.M., Lee J.H., Kim E. K. Quantitative Assessment of Emphysema, Air Trapping, and Airway Thickening on Computed Tomography. *Lung* (2008) 186:157–165.
239. Wegner R.E., Jörres R.A., Kirsten D.K., Magnussen H. Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir J*, 1994, 7, 725–729.
240. Dodd J.W., Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord V M, Falzon C, Garrod R, Lee C, Polkey M I, Jones P W, Man W D-C, Hopkinson N S. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study *Thorax* 2011;66:425e429.

241. Koç Z, Bayram M, Ekinci E. Semptomatik amfizem olgularında yüksek rezolüsyonlu BT. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1994;1:132-7.
242. Bafadhel M, Umar I, BSc et al. The Role of CT Scanning in Multidimensional Phenotyping of COPD. Chest / 140 / 3 / September, 2011.
243. Xie X, P.A. de Jong, Oudkerk M. , Vliegenthart R., et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis EurRadiol (2012) 22:2085–2093.
244. Heussel C.P., Herth F. J. F., Kappes J., Hantusch R., Hartlieb S., Weinheimer O., Kauczor H. U, Eberhardt R. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function test and normal values. EurRadiol (2009) 19: 2391–2402
245. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, Criner GJ, Kim V, Bowler RP, Hanania NA, Anzueto AR, Make BJ, Hokanson JE, Crapo JD, Silverman EK, Martinez FJ, Washko GR (2011) Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene Study: associated radiologic phenotypes. Radiology 261(1):274–282
246. Wedzicha J A. The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:631-632