

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KOAH'LI HASTALARDA OKÜLER HEMODİNAMİK
DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. İHSAN KAYA
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. SEMA YILDIZ**

ŞANLIURFA 2010

ÖZET

KOAH'LI HASTALARDA OKÜLER HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıt, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stresin neden olduğu, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonunun izlendiği, ataklar ile seyreden bir hastalıktır.

Sistemik etkili bir hastalık olan KOAH'ta oluşan vasküler değişiklikler sadece pulmoner yatağı değil, diğer organlardaki vasküler yapılarında etkilemektedir. Birçok çalışmada KOAH'ta vasküler yapılarda direnç artışı meydana geldiği gösterilmiştir. Ancak literatürde KOAH'ın atak ve remisyon sırasında ekstraoküler vasküler yapılar ve oküler kan akımı üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma sonucunda KOAH'lı hastalarda atak sırasında daha belirgin olmak üzere ekstraoküler vasküler yapılarda direnç ve kan akım hızında artış beklenmekteydi. Renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) kolayca tekrarlanabilen, non-invazif bir görüntüleme tekniği olduğundan vasküler sistemin değerlendirilmesinde tercih edilen bir yöntemdir. Bu çalışma ile ekstraoküler vasküler yapılarda KOAH atağı sırasında meydana gelebilecek vasküler direnç ve hemodinamik parametrelerdeki değişikliklerin RDUS kullanılarak değerlendirilmesi, remisyon ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya KOAH atağı nedeniyle Göğüs Hastalıkları servisinde tedavi altına alınan 30 hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri kayıt altına alındı. Hastalar atağın 2. veya 3. gününde ve klinik bulgu ve semptomların düzeldiği 10.günde RDUS ile değerlendirildi. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda bilateral oftalmik (OA), santral retinal (SRA), medial posterior silier (MPSA) ve lateral posterior silier arterler (LPSA) incelendi. İnceleme sonrası bilateral ekstraoküler damarlar için ölçülen pik sistolik hız (PSH), end-diastolik hız (EDH), rezistif indeks (Rİ), pulsativite indeksi (Pİ) ve sistol-diastol (S/D) değerleri her bir grup için ortalama±standart sapma şeklinde hesaplandı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre bilateral OA, SRA, MPSA, LPSA'lerin PSH, Rİ, Pİ, S/D değerleri arasında (sol LPSA S/D dışında) atak, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Atak sırasında tüm ekstraoküler

arterlerdeki Rİ değerleri ile OA ve SRA, PSH ve S/D oranları hem remisyon sırasındaki KOAH hastalarına göre hem de sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermekteydi ($p<0,05$). Atak sırasındaki MPSA ve LPSA'lerin PSH ve Pİ değerlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı fark izlenmektedir ($p<0,05$). KOAH'lı hastalarda remisyon sırasında tüm ekstraoküler arterlerdeki Rİ değerleri ile OA'in PSH değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermekte idi ($p<0,05$).

Sistemik etkili bir hastalık olan KOAH'ta ekstraoküler vasküler yapılar da direnç artışı meydana gelmekte ve atak sırasında direnç artışı belirginleşmektedir. RDUS, KOAH hastalarının takibinde oküler vasküler komplikasyonların önlenmesinde ve erken tespit edilmesinde yeni bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: KOAH atağı, KOAH, oküler hemodinami, RDUS, Ekstraoküler arterler

ABSTRACT

OCULAR HEMODYNAMIC CHANGES in PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by abnormal inflammatory response of pulmonary system, unbalanced protease-antiprotease enzymes, progressive obstructive airways that is caused by oxidative stress factors. Chronic obstructive pulmonary disease is a systemic disease and these alterations are mostly seen during acute attack.

Vascular changes in COPD, which is a systemic disorder, not only affect pulmonary vascular pool, but also have effect on vascular structure of other organs. It has been shown in many studies that increase in vascular resistance in COPD was observed. However, there is not enough study showing to determine change in extraocular vascular structures and their blood flow affected by exacerbation and remission of COPD. As a result of this study, rising of extraocular vascular resistance and growth in their blood flow velocity, which was more pronounced during exacerbation of COPD, have been expected in the patients with COPD. Color Doppler ultrasonography (CDU) is an easy, repeatable, noninvasive imaging technique mostly preferred in vascular system examination. This study was performed to evaluate the resistance of extraocular vascular structures and changes in hemodynamic parameters in the extraocular orbital vessels of the patients with COPD, using CDU technique, and to compare the results of acute attack, remission period and healthy control subjects.

30 COPD patients that were treated in chest disease service and 25 healthy personal as control group were included in this study. Patients were evaluated in 2nd and 3rd days of acute period and 10th day at recovery period with CDU. Bilateral ophthalmic, central retinal, medial posterior ciliary, and lateral posterior ciliary arteries were examined in all patients and control cases. Peak systolic rate, end-diastolic rate, resistivity index, pulsatility index and systole-diastole values of bilateral extraocular arteries were calculated as mean \pm standard deviation for all groups after the examination.

There were statistically significant differences between peak systolic rate, end-diastolic rate, resistivity index, pulsatility index, systole-diastole values of ophthalmic artery, central retinal artery, medial posterior ciliary artery, lateral posterior ciliary artery (exceptt systole-diastole values of left lateral posterior ciliary artery) ($p<0.05$). Significant augmentation of resistivity index of all extraocular arteries and peak systolic rate, systole-diastole values of ophthalmic artery, central retinal artery were seen in acute attack compared to patients in remission period and healthy control group ($p<0.05$). Significant augmentation of peak systolic rate, and pulsatility index values of medial posterior ciliary artery, lateral posterior ciliary artery were seen in acute attack compared to patients in healthy control group ($p<0.05$). Significant augmentation of resistivity index of all extraocular arteries and peak systolic rate values of ophthalmic artery were seen in remission period compared to healthy control group ($p<0.05$).

Increased vascular resistance in extraocular vessels is seen in COPD, and become more pronounced in acute attack. CDU can be used as a new imaging technique in following COPD patients, early diagnosing, and preventing vascular complications of the disease.

Keywords: Color Doppler ultrasonography, COPD, COPD exacerbation, Ocular hemodynamics, Extraocular arteries

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, bizlere iyi bir çalışma ortamı sağlayan, bilgi ve deneyimlerinin yetişmemde büyük rol oynadığı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. S. Zeki ZİYLAN'a teşekkür eder, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım esnasında ve uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Saime ŞERMATOVA'ya ve Yrd. Doç. Dr. Hasan ÇEÇE'ye, çeşitli nedenlerle Anabilim Dalımızdan ayrılan çok değerli hocalarım Doç.Dr.Mustafa KARAOĞLANOĞLU'na Doç. Dr. Adil ÖZTÜK'e, ve Yrd. Doç. Dr. Öcal SIRMATEL'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tezimin her aşamasında benden bilgi, beceri destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Sema YILDIZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum her zaman desteklerini gördüğüm, dostluklarını esirgemeyen pek çok şeyi paylaştığım bir ekip anlayışı içinde özveriyle çalıştığımız, asistan arkadaşlarıma, radyoloji teknisyen ve sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında katkılarından dolayı Göğüs Hastalıkları A.D. Başkanı Doç.Dr. Mehmet GENCER hocama, asistanlarına ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim

Bu noktaya gelmemde büyük katkıları olan, tüm yaşamım boyunca her zaman desteklerini gördüğüm, beni her koşulda destekleyen değerli aileme çok teşekkür ediyorum.

Nisan - 2010

Dr. İhsan KAYA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz ve Teşekkür	i
Özet	iv
İngilizce Özet (Summary)	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	viii
Tablo Dizini	ix
Şekil Dizini	xi
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Ultrasonografi (US)	4
2.2.1. US Fiziği	4
2.2.2. İnceleme Yöntemleri	6
2.2.3. Ultrasonografide (US) Artefaktlar	7
2.2.4. Klinik Uygulamalar	9
2.3. Renkli Doppler ultrasonografi (US)	10
2.3.1. Doppler US Fiziği	10
2.3.2. Doppler US Yöntemleri	12
2.3.3. İnceleme Parametreleri	15
2.3.4. Doppler US’de Akımların Değerlendirilmesi	17
2.3.5. Renkli Doppler US’nin Avantajları	18
2.3.6. Doppler US’de Görülen Artefaktlar	19
2.4. Kan Hemodinamisi	21
2.5. Gözün anatomisi	22
2.5.1. Göz Küresi (Bulbus Oküli)	22
2.5.2. Gözün Vasküler Anatomisi	26
2.5.3. Venöz Anatomi	30
2.6. Oküler Kan Akımı	31
2.6.1. Oküler Hemodinamiği Etkileyen Faktörler	32
2.7. Orbital Kan Akımının RDUS İle Değerlendirilmesi	33

2.8. RDUS'nin Kullanıldığı Orbital Hastalıklar	37
2.9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	38
2.9.1. Tanımlamalar	38
2.9.2. Epidemiyoloji	41
2.9.3. KOAH'da Risk Faktörler	43
2.9.4. Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji	46
2.9.5. KOAH'ta Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları	51
2.9.6. KOAH'ta Tanı	53
2.9.7. Doğal Seyir ve Prognoz	63
2.9.8. Ayırıcı Tanı	64
2.9.9. KOAH'ta Atak ve Önemi	65
3. Materyal ve Metod	72
4. Bulgular	75
5. Tartışma	93
6. Sonuç ve öneriler	98
7. Kaynaklar	99

SİMGELER ve KISALTMALAR

AKG	: Arter kan gazları
ATS	: Amerikan toraks derneği
BKİ	: Beden kütle indeksi
CW	: Devamlı dalga
DLCO	: Difüzyon kapasitesi ölçümü
EDH	: End-diyastolik hız
ERV	: Ekspirasyon rezervi
ERS	: Avrupa solunum derneği
FEV ₁	: 1. saniye zorlu ekspirasyon volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
GOLD	: Kronik akciğer hastalıklarına karşı küresel girişim
RV	: Rezidüel (artık) volüm
IRV	:İnspirasyon rezerv volüm
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MPSA	: Medial posterior silier arter
LPSA	: Lateral posterior silier arter
OA	: Oftalmik arter
OPB	: Oküler perfüzyon basıncı
ORM	:Oküler otoregülasyon mekanizması
Pİ	: Pulsatilite indeksi
PRF	: Puls tekrarlanma frekansı
PSH	: Pik-sistolik hız
Rİ	: Rezistivite indeksi
RDUS	: Renkli doppler ultrasonografi
S/D	: Sistolik/Diyastolik oran
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SRA	: Santral retinal arter
Pİ	: Pulsatilite indeksi
TV	: Soluk hacmi (Tidal volüm)
VC	: Vital Kapasite

TABLO DİZİNİ

	Sayfalar
Tablo 1. Kronik hava yolu hastalıklarının amfizematöz ve bronşitik tiplerinin ayırımı	40
Tablo 2. Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalığın cinsiyete göre % dağılımı	42
Tablo 3. KOAH’da risk faktörleri	43
Tablo 4. SFT’ye göre KOAH’ ın Sınıflandırılması	59
Tablo 5. Asit-baz dengesizliğinde pH, PaCO ₂ ve HCO ₃ oluşan değişimler	61
Tablo 6. KOAH ile astım arasındaki farklılıklar	65
Tablo 7. KOAH Atak’ta Ayakta Tedavi	70
Tablo 8. Hastanede Yatan Hastalar İçin Tedavi	71
Tablo 9. Yoğun Bakım Ünitesi Gerektiren Hastalarda Tedavi	71
Tablo 10. Kontrol grubu ve KOAH hastalarının yaş, boy ağırlık ve BKİ ortalaması ve standart sapma değerleri	75
Tablo 11. KOAH hastalarının SFT sonuçlarına ve GOLD sınıflandırmasına göre evrelendirilmesi	76
Tablo 12. KOAH’lı hastalarda sigara içimi ile arter kan gaz değerleri arasındaki korelasyon	76
Tablo 13. KOAH hastalarının atak ve remisyon dönemindeki her iki OA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	77
Tablo 14. KOAH hastalarının atak ve remisyon döneminde her iki göz SRA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	78
Tablo 15. KOAH hastalarının atak ve remisyon döneminde her iki MPSA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	79
Tablo 16. KOAH hastalarının atak ve remisyon döneminde her iki göz LPSA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	80
Tablo 17. KOAH atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubu katılımcıların her iki OA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	81
Tablo 18. Atak döneminde KOAH hastalarının ve kontrol grubu katılımcıların her iki göz SRA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	82

Tablo 19. KOAH atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun her iki MPSA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	83
Tablo 20. KOAH atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun her iki göz LPSA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	84
Tablo 21. Remisyon döneminde KOAH hastalarının ve kontrol grubunun her iki göz OA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	85
Tablo 22. KOAH remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun her iki göz SRA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	86
Tablo 23. KOAH remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun her iki MPSA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	87
Tablo 24. KOAH hastalarının ve kontrol grubunun kontrol-remisyon döneminde her iki göz lateral posterior silier arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması	88

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfalar
Şekil 1. Ses dalgasının dalga boyu ve amplitüdü şematik görünümü	5
Şekil 2. Sesin yansınası, kırılma ve saçılmasının şematik görünümü	6
Şekil 3. Doppler kaymasının şematik görünümü	11
Şekil 4. Sürekli dalga formu	12
Şekil 5. Dupleks dopler görüntüleme	13
Şekil 6. Renkli dupleks doppler	14
Şekil 7. Power Doppler US	15
Şekil 8. Akımın yarı kantitatif olarak değerlendirilmesinde kullanılan indeks ölçümlerinin grafik üzerindeki gösterimi	18
Şekil 9. Orbitayı oluşturan kemiklerin şematik görünümü	23
Şekil 10. Anatomik olarak göz küresinin tabakalarını oluşturan yapılar	26
Şekil 11. Santral retinal arter ve venin şematik görünümü	28
Şekil 12. Posterior silier arterlerin şematik görünümü	29
Şekil 13. Paraoküler yaklaşım şeması	33
Şekil 14. Oftalmik arter, akım paterninin şekilsel gösterimi	34
Şekil 15. Oftalmik arter spektral akım örneğinin şematik görünümü	35
Şekil 16. Santral retinal arter ve santral retinal ven akım paternlerinin şematik gösterimi	35
Şekil 17. Santral retinal arter ve ven spektral akım örneği	36
Şekil 18. Posterior silier arter spektral akım örneği	37
Şekil 19. KOAH inflamatuvar yanıtta yer alan hücre ve mediatörler	49
Şekil 20. Total akciğer kapasitesi ve alt bölümleri	54
Şekil 21. Volüm - Zaman eğrisi	57
Şekil 22. KOAH'ta akım volüm halkası	58
Şekil 23. KOAH'ta atak ve etkileri	67
Şekil 24. KOAH hastasının atak, remisyon sırasındaki ve kontrol grubu sol OA renkli Doppler ve spektral Doppler verilerinin karşılaştırılması	89

Şekil 25. KOAH hastasının atak remisyon sırasındaki ve kontrol grubu sağ SRA renkli Doppler ve spektral Doppler verilerinin karşılaştırılması	90
Şekil 26. KOAH hastasının atak remisyon sırasındaki ve kontrol grubu MPSA renkli Doppler ve spektral Doppler verilerinin karşılaştırılması	91
Şekil 27. KOAH hastasının atak remisyon sırasındaki ve kontrol grubu LPSA renkli Doppler ve spektral Doppler verilerinin karşılaştırılması	92

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), özellikle sigara içiminin yaygın olduğu toplumlarda, orta yaş üstü popülasyonu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla KOAH insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre, KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir; her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmekte, hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir (2). Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün birlikte yürüttüğü 2000 yılında yapılan Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması'nda KOAH Türkiye'de 3. ölüm nedeni olarak bulunmuştur (3). Aynı çalışmada hastalık erkeklerde 3. kadınlarda 5. ölüm sebebi olarak bulunmuştur.

KOAH, zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıt, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve artmış oksidatif stresin neden olduğu, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır (4). Hastalığın patogeneğinde ve klinik durumlarının oluşmasında sadece pulmoner inflamasyon değil, aynı zamanda oluşan sistemik biyokimyasal ve organ fonksiyon değişiklikleri de rol oynar (5, 6). Bundan dolayı KOAH'ın etkileri akciğerle sınırlı kalmaz, hastalık ilerledikçe birçok organ ve sistemde etkilenir.

KOAH'ta oluşan vasküler değişiklikler sadece pulmoner yatağı değil, diğer organlardaki vasküler yapılarında etkilemektedir (7, 8, 9, 10). Hastalığın vasküler yatağı etkilemesinde dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörler, oksidatif stres, arter kan gazı değişiklikleri ve endotel disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır (11, 12).

KOAH seyri sırasında ortaya çıkan akut kötüleşme periyotlarına atak denmektedir. Atak sırasında ekspiratuvar hava miktarı azalmakta, alt hava yollarında inflamasyon ise artmaktadır (13). Atak sırasında KOAH'ın sistemik etkilerinin belirgin hale geldiği ve kronik süreçli etkilerde ani kötüleşme olur. Bunun nedenleri arasında artmış sistemik inflamatuvar yanıtın, derinleşmiş hipoksi ve hiperkapninin, artmış oksidatif stresin, metabolik asidozun, artmış sempatik aktivitenin ve enfeksiyonların olduğu savunulmuştur (14, 15, 16).

Sistemik etkili bir hastalık olan KOAH'ın vasküler yapılarda belirgin hemodinamik değişiklikler meydana getirdiğine yönelik birçok çalışma

bulunmaktadır. Ancak literatürde KOAH'ın atak ve remisyon sırasında ekstraoküler vasküler yapılar ve oküler kan akımı üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır İngilizce literatürde; KOAH'ın oküler vasküler yapılar üzerine etkisini ortaya koyan bir çalışmada KOAH'ın ekstraoküler arteriyel yapılarda direnç artışına neden olduğu bildirilmiştir (10). Ancak atak sırasında ne gibi farklılıklar olduğu bilinmemektedir. Bu çalışma sonucunda atak sırasında daha belirgin olmak üzere KOAH'lı hastaların ekstraoküler vasküler yapılarında belirgin hemodinamik değişikliklerin oluşması beklenmektedir.

KOAH'lı hastaların ekstraoküler vasküler yapılarının değerlendirilmesi Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ile gerçekleştirildi. Çünkü RDUS, oküler ve orbital dokulardaki hemodinamik değişikliklerin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesinde noninvaziv, ucuz, güvenilir, karşılaştırılabilir ve tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemidir (17, 18). Orbital yapıların gerçek zamanlı olarak iki boyutlu incelenebilmesi, ayrıca küçük çaplı orbital damarların renkli ve spektral Doppler analizlerinin yapılması oküler vasküler komplikasyonların daha erken tespit edilmesini sağlar. RDUS, santral retinal arter oklüzyonu, kaverno-karotid ve kaverno-dural fistüller gibi vasküler patolojilerin tanısında, konjenital patolojilerin, tümörlerin ve travma sonrası değerlendirilmesi gibi birçok patolojinin yorumlanmasında yardımcı bilgiler vermektedir (19).

Bu çalışma ile RDUS kullanarak KOAH'ın atak ve remisyon dönemindeki ekstraoküler vasküler yapılardaki direnç ve hemodinamik değişiklikleri incelemek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Yüksek frekanslı sesin yapay olarak elde edilmesi 18. yüzyılın sonlarında İtalyan Spallanzoni'nin yaralarının insan kulağının duyamayacağı kadar yüksek frekanslı ses dalgaları ile yönlerini tayin ettiklerini bulmasından sonra başlar. 1880'lerde Curie'lerin piezo-elektrik olayını keşfetmeleri ultrasonik enerjinin bulunmasında önemli bir adım olmuştur. Bundan 35 yıl sonra 20. Yüzyıl başlarında ultrasonik enerjinin ilk kullanımı, sualtı akustik ekoları üzerine ve askeri amaçla 1. ve 2. Dünya Savaşlarında olmuştur. SONAR adı verilen bu cihazlar ultrasonografinin (US) tıp alanında kullanılmasına önderlik etmiştir (20).

Tıpta görüntüleme amacı ile ultrason ilk olarak 1942 yılında Dussik tarafından beyin ventriküllerini görüntülemek için kullanılmış, ancak başarılı olamamıştır. Daha sonra Howry ve Beiss 1950'de ultrasonla ilk yumuşak doku görüntüsünü elde etmeyi başarmışlardır.

Ultrasonun oftalmolojide ilk kullanımı ise 1956 yılında Mundt ve Hughes tarafından intraoküler tümör değerlendirilmesi ile başlamıştır. Daha sonra Oksala ve arkadaşları göz içi hastalıkların tanısında A-mod (amplitude-mode) kullanımını genişletmişler ve gözdeki değişik ortamlarda ses hızlarını yayınlamışlardır. 1958 yılında Baum ve Greenwood ilk kez iki boyutlu B-mod (brightness-mode) tekniğini geliştirerek günümüzdeki immersion tekniğinin temelini atmışlardır. 1960'lı yıllarda Ossoinig, aletlerin ve yöntemin standardize edilmesinin önemini vurgulamış ve günümüzde göz içi ve orbital patolojilerin tanı, ayırımı ve takibinde hayli güvenilir olan "Standardize Ekografi" ortaya çıkmıştır. 1970'li yıllarda önce Purnell, ardından da Coleman immersion B-mod tekniğini daha da geliştirerek klinik uygulamaya sokmuşlardır. 1972'de ise Bronson'un kontakt teknik ile yapılan B-mod ultrasonografi (US) aletini geliştirmesi ile kullanım alanı yaygınlaşmıştır. Coleman daha sonra B-mod üzerine yerleşmiş A-mod US tekniğini geliştirmiş, böylece dokuların yapısı ve sınırlarını daha belirgin biçimde tanımlama olanağı ortaya çıkmıştır.

US gözde ölçüm amacı ile, ilk kez 1960'larda Jansson ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda Coleman ve arkadaşları, göz

uzunluğu, ön kamara derinliği ve lens kalınlığı ölçümünde teknikler geliştirmişlerdir (21).

1954 yılında Kalmus ultrason dalgaları ile kan akımı hızının ölçülebileceğini öne sürmüştü ve yöntemin zamanla geliştirilmesiyle 1974 yılında Till ve Lessel oftalmik arter dallarındaki akımı göstermişlerdir (22,23).

1988 yılında Canning ve Restori, 1989 yılında Berger ve Guthoff ve yine 1989 yılında Ericson ve arkadaşlarının gözün Doppler ve Renkli Doppler US ile değerlendirilmesi üzerine olan çalışmalarını takiben çeşitli oküler ve orbital patolojilerin tanısında renkli Doppler US yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.2. Ultrasonografi (US)

2.2.1. US Fiziği

İnsan kulağı, 16 – 20 000 hertz (Hz) arasındaki sesleri algılayabilir. Ultrasonik ses dalgaları insan kulağının duyamayacağı 20.000 Hz'in üzerindeki yüksek frekanslı dalgalarıdır.

Ultrasonik ses dalgalarının elde edilmesinde temel ilke, “piezoelektrik” olayına dayanır. 1880 yılında Curie’ler tarafından keşfedilen piezoelektrik (basınç-elektrik) olayı, mekanik ve elektrik enerjilerini birbirine çevirmesi temeline dayanır. Bu şekilde enerji çeviren maddelere çevirici (transduser) adı verilir, Kristal üzerine uygulanan basınç, elektrik enerjisine, elektrik enerjisi ise kristalde genişleme ve daralma şeklinde mekanik enerjiye ve dolayısıyla sese çevrilir.

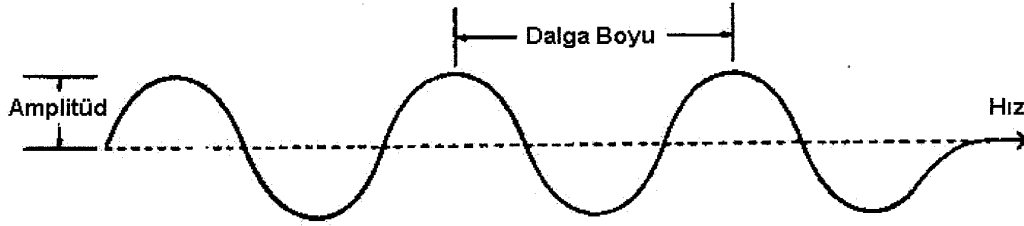
Piezoelektrik özelliğine sahip en önemli kristal “Quartz”dır. Quartz, bu özelliğinden dolayı uzun süre ultrasonografik cihazlarda kullanılmıştır. Ancak günümüzde US aygıtlarında tercih edilen transduser elemanı seramiktir. US aygıtlarında transduseri taşıyan başlığa prob adı verilir.

Ultrasonik bir ses dalgası, ardarda gelen sıkışma ve gevşemelerden oluşan longitudinal kompresyonel bir dalgadır. Saniyedeki kompresyon sayısı sesin frekansını, iki kompresyon arasındaki mesafe de sesin dalga boyunu belirler (Şekil1).

Hertz (Hz) frekans birimidir. Dalga boyu, geometrik rezolüsyonu belirleyen en önemli faktördür. Rezolüsyon frekans ile doğru, dalga boyu ile ters orantılıdır. Yani dalga boyu kısalıp frekans arttıkça rezolüsyon artar, fakat birlikte absorpsiyon

da artacağı için penetrasyon düşer. Bu nedenle yüksek bir rezolüsyona ulaşmak için incelenecek dokunun olabildiğince yakın olması gerekliliği temel US kuralıdır.

Dalga boyu bir dalganın benzer özellik gösteren kısımları arasındaki mesafe olup, ses hızının (c), frekansa (f) oranına eşittir ($\lambda = c/f$).



Şekil 1. Ses dalgasının dalga boyu ve amplitüdünün şematik görünümü. Birim zamanda tekrarlayan dalga tepe sayısı frekansı göstermektedir.

Ses dalgaları her maddede farklı yayılım hızına sahiptir. Bu farklılığı belirleyen en önemli özellik maddenin elastisitesi ve yoğunluğudur. Yoğunluğu ve elastisitesi yüksek olan ortamlarda ses daha yavaş hareket eder. Elastisite (k), hücre ve moleküllerin arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile belirlenen bir doku karakteristiğidir. Dansiteyi (d) ise dokunun atom konsantrasyonu belirler. İnsan vücudunda da ultrasonik dalgalar çeşitli dokular içerisinde farklı hızlarla yayılırlar.

Ses dalgalarının değişik ortamlardaki hızları şöyledir (24);

Su	1480 m/sn
Hava	331 m/sn
Aköz ve Vitreus	1532 m/sn
Saydam lens	1640 m/sn
Solid yapılar	1550 m/sn
Kemik	3500 m/sn

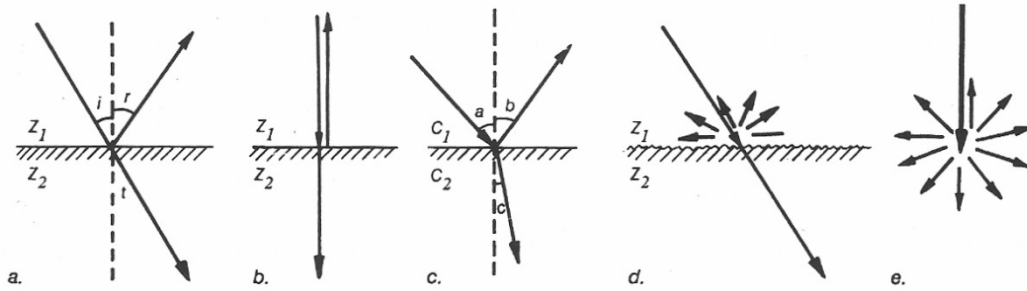
Biyolojik dokularda sesin yayılım hızı ortalama 1540 m/sn kabul edilir. Ortamın sesin yayılımına gösterdiği dirence akustik impedans denir. Akustik impedansı, sesin dokunun içindeki hızı (v) ile dokunun dansitesinin (d) çarpımı belirler

Akustik impedans (z): $d.v$ eşitliği ile gösterilir.

Farklı doku yüzeylerinden yansıyan sesin miktarı ve yansıma şekli, dokular arasındaki akustik impedans farklılığının derecesine ve yansıtan yüzeyin boyutu ile sesin dalga boyu arasındaki ilişkiye bağlıdır.

Hava/doku yüzeyinde olduğu gibi akustik impedans farklılığının belirgin olduğu durumlarda sesin hemen hemen tamamı yansır. Sesin dokunun içindeki hızını belirleyen en önemli etken ise dokunun elastisitesidir.

Ultrasonik ses ile madde arasında yansıma (refleksiyon), kırılma (refraksiyon) ve soğurulma (absorbsiyon) şeklinde etkileşimler olur (Şekil2). Sesin dalga boyu karşılaştığı yüzeyin dalga boyundan büyükse yansıma, yaklaşık eşitse kırılma, küçükse saçılma olayı ortaya çıkar (25).



Şekil 2. Sesin yansıması (a,b), kırılma (c) ve saçılması (d,e).

Ultrasonografik görüntüleme temelde, dokuların nükleer veya atomik özelliklerini değil, mekanik özelliklerindeki değişiklikleri inceleyen bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Dokuda hücre seviyesinde görülen yapısal birçok değişiklik, akustik impedans da dahil, dokunun akustik özelliklerinde değişikliklere neden olur. Bu değişiklikleri değerlendiren ölçek sesin dalga boyu ile mukayese edilebilir boyutta olduğundan US, yumuşak doku lezyonlarını görüntülemeye çok başarılı bir yöntemdir.

2.2.2. İnceleme Yöntemleri

Ultrasonografik görüntülemeye kullanılan temel parametreler vücuda pulslar şeklinde gönderilen ses demetinin dönüş süresi ve dönen yankı (eko) şiddetidir. Dönüş süresi lokalizasyonu, şiddeti ise A-modda amplitüdü, B-modda ise parlaklığı

belirler. US diyagnostik radyolojideki diğer yöntemlerden eko temeline dayanması nedeniyle farklılık göstermektedir.

US'nin A-mod, B-mod ve M mod olarak isimlendirilen üç yöntemi vardır; "A" "amplitüd", "B" "brightness" (parlaklık), "M" de "motion" (hareket) sözcüklerinin baş harfleridir.

A-mod (Amplitüd)

Bu yöntemde incelenen bölgedeki farklı doku yüzeylerinden yansıyan ses bir grafik şeklinde kaydedilir. Ekoların amplitüdüler arası mesafesi incelenen yapıların derinliğini, amplitüdülerin yüksekliği ise dokuların yoğunluğunu göstermektedir. A-mod taramada veriler kantitatifdir, incelenen kesim görülmez (26).

M-mod (Motion)

Bu yöntemde hareketli yapılardan yansıyan ekolar zaman/pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Bu teknik özellikle kardiolojide, kalpte olan dinamik değişiklikleri incelemek amacıyla kullanılır (26).

B mod (Brightness)

Gri skala denilen moddur. Yankılar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir. İncelenen anatomik yapının kesitsel iki boyutlu görüntüsünün belirlenmesini sağlar. B-mod tarama yöntemi, diyagnostik radyolojide kullanılan ultrasonografik görüntülemenin temelini oluşturur (26).

Ultrasonografik görüntüler değerlendirilirken; ekoların yoğun olduğu bölgeler hiperekoik, az olduğu bölgeler hipoekoik, hiç olmadığı bölgeler ise anekoik olarak tanımlanır. Ekojenitesi içinde bulunduğu organa eşit olan lezyonlar izoekoiktir.

2.2.3. Ultrasonografide (US) Artefaktlar

US aygıtı saptadığı ekoyu sesi gönderdiği yönde, dönüş süresine göre hesapladığı bir derinlikte lokalize eder; fakat bu ekonun nasıl bir mekanizmayla (kırılma, yansıma, saçılma) ve hangi yönden geldiğini bilemez. Bu nedenle sesin kırılması ve/veya güçlü reflektif yüzeylerden değişik açılarla yansıtılması artefakt görüntülere neden olur. US artefaktları, ya bir yüzeyin yanlış yerde lokalizasyonu (ayna hayali artefaktı, kırılma artefaktı), ya da yapıya uygun olmayan bir ekojenitede gösterilmesi (akustik gölgelenme, akustik artım) ile ilgilidir. Genellikle, çok belirgin değerildirler ve karışıklığa neden olmazlar. US artefaktlarından bazıları görüntü

kalitesini bozup, tanıda zorluklara neden olurken, akustik gölge ve akustik güçlenme gibi bazı artefaktlarda lezyonun karakterize edilmesinde ve tanıda yardımcı olur.

Reverberasyon Artefaktı

Transduser ile incelenen yüzey arasında aşırı akustik empedans farkına bağlı olarak meydana gelir. Reflektif yüzeylerden gelen ekonun bir bölümünün transduser yüzeyinden geri dönerek tekrar reflektif yüzeye çarpması ile oluşur. Bunun sonucunda yansıtıcı yüzeyin arkasında eko birikimi meydana gelir. En önemli tanısal kriter reflektif yüzeyin arkasında, yüzeyin transduser uzaklığına eşit mesafede yüzeyin daha zayıf ekolu bir görüntüsünün oluşmasıdır. Reverberasyon artefaktı sıvı kolleksiyonlarının veya yoğun akustik gölgelerin üzerinde belirgindir.

Ayna Görüntüsü (Mirror-image) Artefaktı

Ses dalgası düzgün ve güçlü bir yansıtıcı yüzeyle karşılaştığında meydana gelen bir artefaktır. Lezyonla birlikte görüntülendiğinde ayna hayali artefaktını tanımak kolaydır. Artefakt kaynağı kesit dışındaysa tanı zorlaşır.

Kuyruklu Yıldız Artefaktı

Ses demeti, zil gibi titreşim yapacak bir yapıyla karşılaştığında ortaya çıkar. Ard arda transduser dönen reflektif yüzeye ait ekolar ekojen yapının arkasında sıkışık ekolardan oluşan bir kuyruk görünümü oluşturur.

Akustik Gölge (Shadow)

Sesin karşılaştığı yüzey tarafından tama yakınının geri yansıtılması sonucu ortaya çıkar. Bu durumda sesin yansıdığı yüzey hiperekojen, yüzeyin posteriorundaki kesim ise ekosuz izlenir.

Akustik güçlenme (Yankı artımı) Artefaktı

Ses demeti içinde geçtiği doku tarafından komşu dokulara göre daha az zayıflatılır. Bu durumda ses, terkettiği oluşumun arkasında eko birikimi şeklinde kendini belli eder. Bu artefakt özellikle kistik karakterde oluşumlarda belirgin olarak izlenir.

Kırılma (Refraction)

Kırılmanın oluşumundaki temel mekanizma sesin dokular içerisindeki farklı yayılım hızı ve reflektif yüzeye çarpma açısıdır. Sesin değişik yayılım hızındaki bir dokudan diğerine geçişi sırasında ortaya çıkar. Ses, hızlı yayıldığı solid bir ortamdan

daha yavaş yayıldığı kistik bir ortama geçerse oluşan kırılma şekline konverjan, tersi olursa diverjan denir.

Duplikasyon Artefaktı

Kırılmanın neden olduğu diğer bir artefakt şeklidir. Abdomende orta çizgide transvers planda yapılan ultrasonografik çalışmalar sırasında gözlenir. Ses demeti karın ön duvarındaki yağ ve rektus kasının arka duvarının oluşturduğu yüzey tarafından kırılır. Bu artefakt nedeniyle süperior mezenterik arter, gestasyon kesesi, Copper-7 tipi rahim içi araç (RİA) ve Foley kateteri gibi oluşumlar çift görülürler.

Aksdışı (off-axis) Artefaktı

Ses demeti ilerleyişi esnasında merkezden çevreye doğru keskinliği ve intensitesini kaybetmesine sekonder izlenir.

Kesit Kalınlığı Artefaktı

Ses demetinin kalınlığı incelenen bölgedeki kistik oluşumun genişliğinden daha fazla olduğunda, ses demetinin bir kısmı kesit planının dışındaki yapılara çarpıp kistin içine projekte olarak kistik yapının içinde çamur veya pü görünümüne neden olabilir. Bu artefakt nedeniyle basit bir kist, komplike kist izlenimi verebilir.

2.2.4. Klinik Uygulamalar

US temelde bir yumuşak doku inceleme tekniğidir. Ses sıvılar içerisinde çok iyi yayıldığı için özellikle kistik yapıları mükemmel demonstre eder. US'nin çok değerli bilgiler verdiği diğer yapılar parankimal organlardır. Karaciğer, dalak pankreas ve böbrekler için US temel inceleme yöntemidir. Yüzeysel yapılar yüksek frekanslı problemlerle incelenerek birçok morfolojik bilgi edinilir.

Yumuşak dokuların incelenmesinde bu kadar başarılı olan US için kemik ve hava bir engeldir. Bu nedenle yetişkinde beyin US ile incelenemez. Buna karşılık fontaneli açık bebeklerde beyin US ile mükemmel görüntülenir

Gazın inceleme için engel teşkil etmesi yöntemin toraks ve sindirim borusu patolojilerinde uygulanmasını sınırlar. Bununla birlikte toraks duvarına dayanan solid veya kistik oluşumlar ve plevral sıvı US ile incelenir. Benzer şekilde gaz içermeyen barsak segmentlerindeki lezyonlar da US ile görüntülenebilir. Mükemmel bir yumuşak doku inceleme yöntemi olan US'yi aygıtın ve inceleme maliyetinin çok ucuz olması, taşınabilir US aygıtları ile gerektiğinde hastanın yatağında incelemenin

yapılabilmesi, incelemenin basitliği ve daha da önemlisi hiç bir yan etkisinin olmaması gibi özellikler daha da önemli kılmaktadır. Bunlara karşılık kemikleri ve akciğer gibi havalı oluşumları inceleyememesi ve tanının uygulayıcının bilgi ve beceri düzeyine çok bağlı olması ise yöntemin dezavantajlarıdır.

Göz, sıvı içeriği ve yüzeysel pozisyonu nedeni ile US ile incelenmeye uygun bir organdır. A-mod ve B-mod US'ye ek olarak son yıllarda renkli ve spektral Doppler US'de çeşitli orbita patolojilerinin ve ekstra-oküler vasküler yapıların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.3. Renkli Doppler Ultrasonografi (US)

2.3.1. Doppler US Fiziği

Ses dalgalarının longitudinal hareket eden sıkışma ve gevşeme periyotlarından oluştuğunu, ardarda gelen sıkışma periyotlarının arasındaki mesafeye dalga boyu (λ), bu hareketin zaman içindeki tekrarlama hızına frekans (f) denildiğini ve sesin biyolojik dokulardaki hızının ise ortalama 1540 m/sn kabul edilir.

Doppler fenomeni, ışık ve ses dalgaları gibi fiziksel dalgaların kaynağa göre hareketli bir cisimden yansıdığına frekansın değişmesi esasına dayanır. Eğer dalga kaynağı ve sensör birbirine yaklaşıyorsa algılanan frekansda artma, birbirlerine göre uzaklaşıyorsa algılanan frekansda azalma gözlenir. Renkli Doppler US incelemede, transduserden dokulara doğru bilinen frekansda dalgalar gönderilir. Bu dalgaların bir kısmı dokulardan geri yansır ve transduserdeki sensör tarafından algılanır. Damarlarda ilerleyen eritrositler dokuda yayılan dalgaların bir kısmını yansıtırlar ve bir frekans kaymasına neden olurlar.

Eğer kan hücreleri proba doğru geliyorsa frekans kayması (+) yönde (frekans artması), kan akışı transduserden uzaklaşıyorsa (-) yönde (frekans azalması) frekans kayması olur. Frekans kaymasındaki değişimin miktarı her iki durumda da kanın akım hızına bağlıdır. Çünkü prob sabit pozisyonda tutulur ve algılanan her frekans değişimi eritrositlerin hareketine bağlıdır.

Ses frekansındaki harekete bağlı bu değişime Doppler kayması adı verilir. Doppler US ile kan akımı değerlendirilirken temel prensip damara belirli bir açıyla gönderilen ultrasonik ses demeti frekansının akımın yönüne ve hızına göre

değişmesini saptamaktır (Şekil 3). Gönderilen ses demetinin frekansındaki değişim Doppler eşitliği ile gösterilir.

$$f_D = 2fv \cdot \cos \theta / C$$

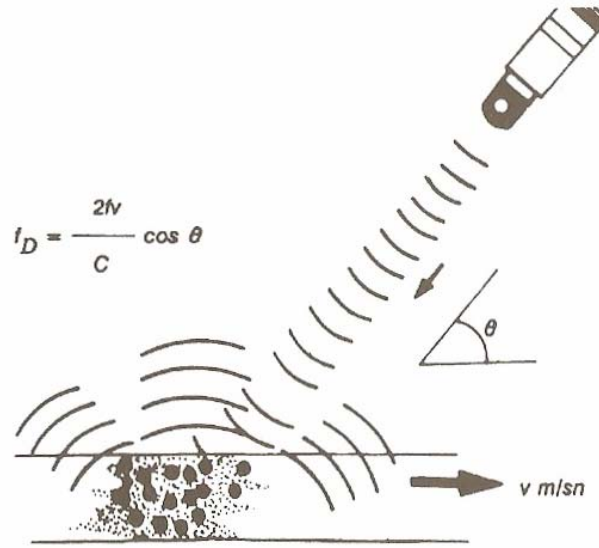
f_D = Doppler kayması

f = Transduserin frekansı

v = Akımın hızı

$\cos \theta$ = Ses demetinin açısı

C = Sesin dokudaki hızı (1540/sn)



Şekil 3. Doppler kaymasının şematik görünümü

Doppler eşitliğine göre Doppler şifti, transduserin frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile (açı daraldıkça artar) doğru orantılıdır.

Doppler eşitliğinde bilemediğimiz tek değişken kan akımının hızıdır (v). Diğer faktörler önceden belli olduğundan Doppler frekans şifti kan akım hızı ile doğru orantılıdır. Hızı belirlemede önemli bir etken kan damarı ile ses demeti arasındaki açıdır (0 açısı). Açı ne kadar darsa Doppler kayması o kadar yüksektir. 90° lik bir açının kosinüsü sıfırdır. Bu nedenle ultrasonik ses demetinin akıma dik olduğu durumlarda Doppler kayması sıfırdır, yani akım saptanamaz. Açının 30

dereceden dar olması sesin büyük bölümünün damar duvarından yansımına, 60° den geniş olması ise hız ölçümlerindeki hataların belirginleşmesine neden olur. Bu nedenle akım hızı ölçülürken Doppler açısı 30° -60° arasında olmalıdır (27, 28).

Akan kanda şekilli elemanların hızları farklı olduğu gibi akım yönleri de her zaman damar duvarına paralel değildir.

Bunun nedenleri:

- a) Sürtünme nedeniyle duvara yakın akımın daha yavaş olması
- b) Lümen düzensizliklerinin akım hızını bölgesel olarak değiştirmesi
- c) Türbülans akımın Doppler açılarını devamlı değiştirmesi
- d) Akımın devamlı değil, pulsatil karakterde olmasıdır.

Bu nedenle Doppler US ile vasküler hastalıklar incelenirken damarın değişik kesimlerindeki akımlar örneklenmelidir.

Doppler US de kullandığımız parametreler başıca iki tanedir:

- 1.Kan akımının hızını belirleyen frekans kaymasının miktarı
- 2.Transdusere göre akımın yönünü belirleyen Doppler şiftinin faz değişikliği.

Dönen sesin frekansı, gönderdiğimiz sesin frekansından yüksekse Doppler şifti pozitif, tersi ise negatif olarak kabul edilir.

2.3.2. Doppler US Yöntemleri

Doppler US klinikte sürekli dalga Doppler, dupleks Doppler, renkli Doppler ve power Doppler olmak üzere başlıca 4 şekilde uygulanır.

Sürekli Dalga (Continuous wave (CW)) Doppler US

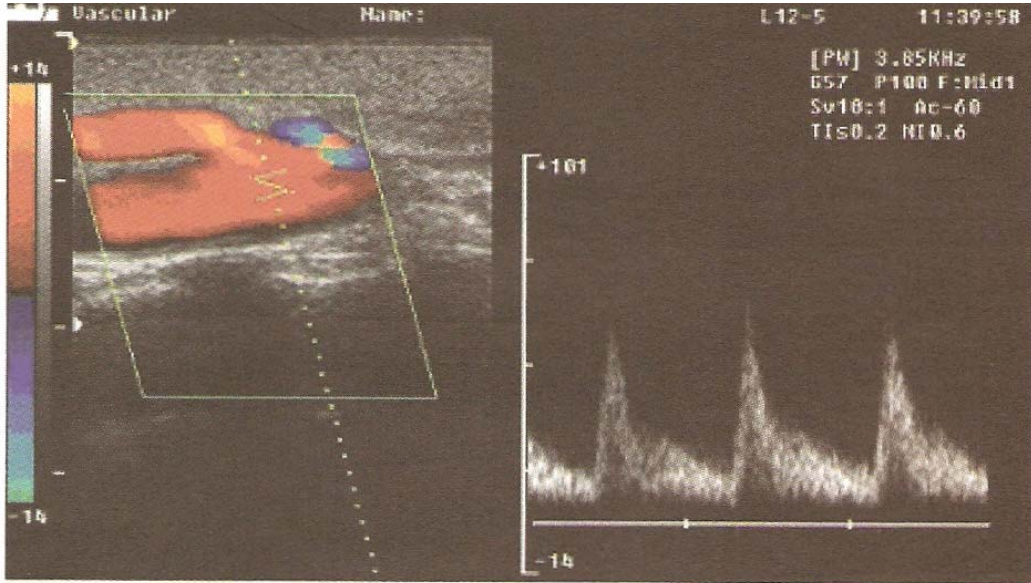
Doppler US verilerini değerlendirmenin en basit yöntemidir. Aygıtın probunda biri devamlı ses dalgası üreten, diğeri dönen ekoları saptayan sırt sırta yerleştirilmiş iki transduseri vardır. CW Doppler frekans kaymalarına duyarlı olmasına rağmen, bu kaymaya sebep olan yapıyı lokalize edemez. Yani sesin nereden geldiği bilinemez. Yöntemde saptanan frekans değişikliği ses şeklinde verilir. Dinleyerek akımın hızı, pulsatilitesi ve türbülansı değerlendirilir. Akımın varlığını saptamak açısından oldukça değerli bilgi verir.



Şekil 4. Sürekli dalga formu

Dupleks Doppler US

Doppler US bulgularının M-Mod veya iki boyutlu real-time görüntülerle birleştirerek çalışması ile oluşturulan görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde Doppler US bilgileri puls şeklinde gönderilen ses demeti ile elde edilir. Puls olduğu için eko süresi hesaplanarak lokalizasyon yapılabilir. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu (range-gate) ve gönderilen ses demetinin açısı B-mod görüntü üzerinde işaretlenir. Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı B-mod görüntünün yanında hız/zaman (cm/sn) veya frekans/zaman (kHz/zaman) grafiği şeklinde real-time olarak izlenebilir (Şekil 5). Pratikte hız/zaman grafiği tercih edilir (25). Monitörde ayrıca pik hız, ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer de görülebilir. Dupleks Doppler US'de B-mod yöntemi ile kan damarlarının patomorfolojisi incelenir. Daralma, trombüs, aterosklerotik plak ve plağın durumu (ülserle plak içinde kanama, vb) B-mod ile gösterildiği için yöntemin görüntü kalitesinin yüksek olması vasküler sistemin değerlendirilmesinde çok önemlidir.

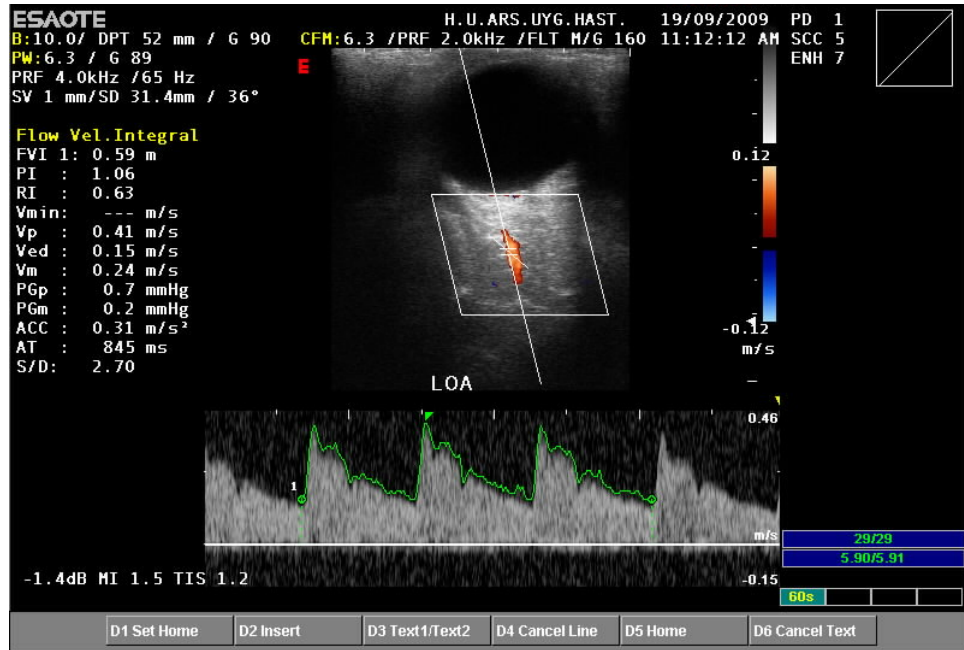


Şekil 5. Dupleks Doppler US görüntüleme: Karotis bifurkasyonuna ait sağda renkli Doppler görüntüsü ve solda hız/zaman şeklinde verilen akım grafiği izlenmektedir.

Renkli Doppler US

Birçok örnekleme ile elde edilen akım bilgisi akımın transdusere göre yönü ve hızına göre renklendirilip, B moddaki damar görüntüsünün içerisine yerleştirilirse Renkli Doppler US (RDUS) görüntüleme elde edilir. RDUS görüntüleri akım hakkında kalitatif bilgiler verir. Bu nedenle pratikte çoğunlukla yalnız başına değil, grafik şeklindeki Doppler spektrumu ile birlikte kullanılır. Dupleks Doppler US incelemesinden tek farkı damardaki akımın renkli gösterilmesi olduğundan bu yönteme renkli dupleks doppler US veya renkli doppler US yöntemi adı verilir.

Renkli doppler US görüntüleri de aslında bir spektral görüntüleme değildir. Ancak spektral değerler grafikte değil renkle gösterilir. Transdusere göre akımın yönü mavi veya kırmızıdır. Transdusere doğru gelen akımlar kırmızı, uzaklaşan akımlar ise mavi renkle kodlanır. Akımın hızı rengin tonları ile belirtilir. Açık, parlak tonlar hızlı akımı, koyu tonlar yavaş akımı gösterir (Şekil 6). Ölçülecek akım hızının üst ve alt sınırları uygulayıcı tarafından seçilir. Venöz çalışmalarda düşük, arteryel çalışmalarda ise yüksek değerler kullanılır.

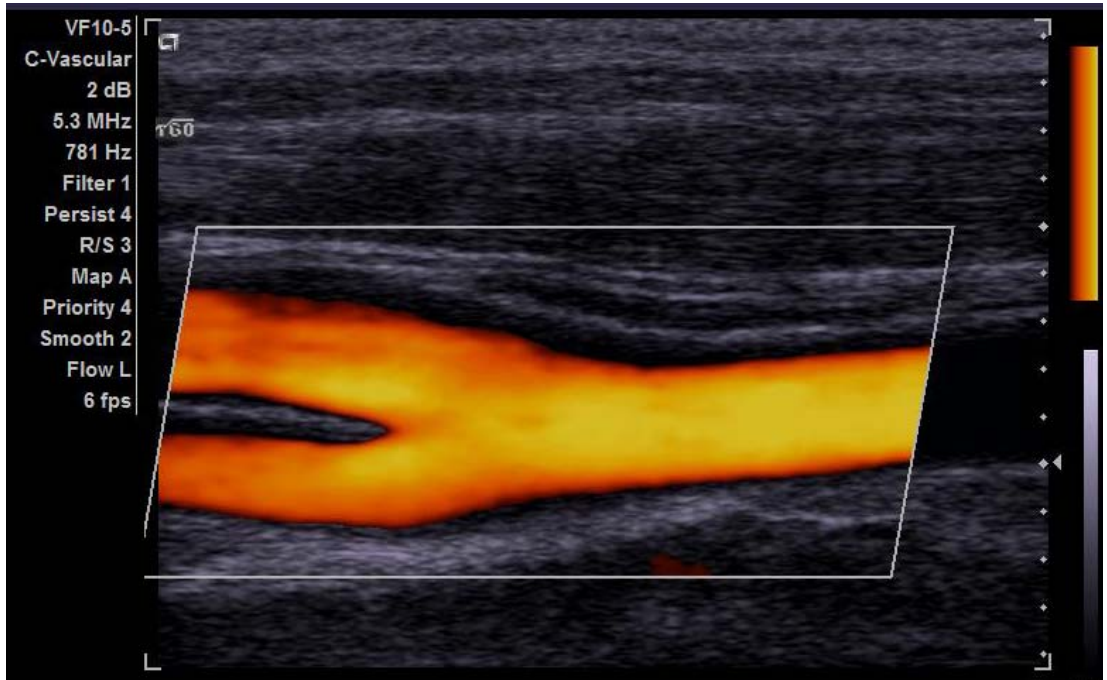


Şekil 6. Renkli dupleks doppler US. B mod görüntü üzerinde oftalmik arter renkli Doppler bulguları altta spektral inceleme ile birlikte değerlendirilmektedir.

Power Doppler US

Görüntünün inceleme alanından elde edilen sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturulduğu, yeni geliştirilen bir Doppler uygulamasıdır. RDUS'da görüntüyü oluşturan temel prensip Doppler shifti iken, power Doppler US'de, Doppler sinyallerinin gücüdür. Kodlama genellikle tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilmektedir (genellikle kırmızı). Sinyallerin gücü bu tek renkte parlak ve sönük tonlar şeklindedir. Yüksek amplitüdü sinyaller sarıya doğru açılırken düşük amplitüdüler koyu kırmızı renktedir (Şekil 7).

Yapılan çalışmalar; vasküler yapıların kontur keskinliğinin ve özellikle küçük ve derin damarlarda akım devamlılığının tanımlanmasında power Doppler US'nin RDUS'a üstünlük sağladığı yönündedir (29).



Şekil 7. Power Doppler US. Ana karotis arter ve bifurkasyon bölgesinde yüksek amplitüdü sinyaller sarıya doğru açılırken, düşük amplitüdüler koyu kırmızı renkte görülmektedir.

2.3.3. İnceleme Parametreleri

Doppler US' deki inceleme parametreleri başlıca kan akımının hızını belirleyen frekans kayması ve transdusere dönen akımın yönünü belirleyen faz değişikliğidir.

Faz değişikliğine göre göre kırmızı ya da mavi renk kodlaması gerçekleştirilirken ilgili renklerin koyu ya da açık tonda görülmesi frekans kaymasının derecesinin bir sonucudur. Yavaş akımlar için yüksek, hızlı akımlar için ise düşük frekanslı transduserler kullanılmalıdır.

Örnekleme Hızı (Pulse Repetition Frequency (PRF))

Doppler US incelemelerinde dokuya gönderilen pulsların tekrarlanma sayısına puls tekrarlanma frekansı (PRF) adı verilir. Yani transduserden birim sürede gönderilen puls sayısıdır. Maksimum değeri 12,5 kHz'dir. Doppler kayması, PRF ile örneklenecek oluşturulduğundan, doğru bir şekilde ölçümlene için, doku içine gönderilen US pulsu geri alınmadan yeni bir puls gönderilmemelidir. Doppler pulsunun inceleme alanına ulaşması ve bir o kadar da transduserine geri dönme süresine ihtiyaç göstermesinden dolayı örnekleme hızı (PRF), ölçülecek Doppler kaymasının en az 2 katı değerde tutulmalıdır. Doppler frekansını arttırmak için PRF ve/veya Doppler açısı yüksek değerde tutulmalıdır.

Geliş Açısı

Doppler eşitliğinde geliş (insonasyon) açısı, Doppler kaymasını etkileyen parametrelerden biridir. Ultrasonografik dalga incelenecek damara dik açı ile gelirse, formüldeki eşitlik gereği 90° 'nin kosinüsü ($\cos\theta$) 0 olacağından teorik olarak Doppler şifti frekansı elde edilmeyecektir. Bu nedenle Doppler incelemelerinde kullanılacak en uygun insonasyon açısı değerleri $30-60^\circ$ arasında değişmektedir (27,28).

Örnek Volüm (Sample Volume)

Örnek volüm olarak ifade edilen parametre, akım açısından kontrol edilecek doku volümünü işaret etmektedir. Transduserin odak özellikleri ve bir sonografik atım içindeki siklusların sayısına göre değişiklik göstermekte ve ayarlanabilmektedir

Duvar Filtreleri

Yüksek frekansları geçiren, düşük frekansları ise zayıflatan ayarlanabilir bir devre olan duvar filtreleri kapiller bölge dışındaki damarsal yapıların sesi kuvvetle yansıtması (wall-thump) etkisini önlemek için kullanılmaktadır.

Çerçeve Hızı (Frame Rate)

Görüntü oluşturma ve tekrarlama hızı olarak tanımlanmaktadır.

2.3.4. Doppler US'de Akımların Değerlendirilmesi

Doppler US damarlarındaki hemodinamik değişiklikleri tespit etmek için kullanılan önemli yöntemlerden biridir RDUS'de renkli modda damarlar topografik olarak izlenirken, spektral analiz modunda (SPTA) zamana göre kan akım hızı grafik olarak elde edilir. Renkli Doppler US ile diastolik, sistolik ve ortalama akım hızları, pulsatilite indeksi (PI), rezistivite indeksi (RI) hesaplanabilir (30).

Akımların değerlendirilmesi başlıca kalitatif, kantitatif ya da yarı kantitatif ölçümlerle gerçekleştirilmektedir.

Kalitatif: Akımın var olup olmadığı, akım yönü ve akımın karakteristiğinin değerlendirildiği şekildedir.

Kantitatif: Bu tür uygulamada akım volümü ölçülebilir.

Yarı Kantitatif ölçümler: Rezistivite indeksi, pulsatilite indeksi ve pik sistolik hız (PSH), diastol sonu hız (EDH) değerlerini kapsamakta ayrıca impedansın (akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamı) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Şekil 8).

Pik sistolik hız: Doppler spektrumunun sistol sırasındaki en yüksek hız (tepe) değeridir.

Diastol sonu hız: Siklus sırasında Doppler spektral dalgasında diastol sonunda oluşan en düşük hız değeridir.

Rezistivite indeksi: 1973 de Puercelot tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Açıdan bağımsız olarak ölçülür ve spektrumda iki belirgin noktanın ölçümü yeterlidir.

$$\text{Rezistivite indeksi (RI)} = \frac{\text{Pik sistolik hız} - \text{diastol sonu hız}}{\text{Pik sistolik hız}}$$

Pulsatilite indeksi: 1971 de Gosling tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Siklus sırasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür.

Pik sistolik Hız – Diyastol sonu Hız

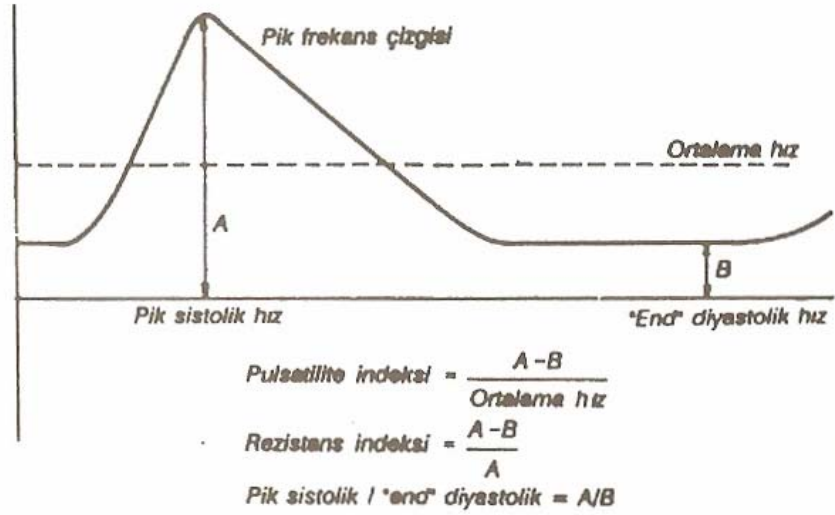
$$\text{Pulsatilité indeksi(Pİ)} = \frac{\text{Pik sistolik Hız} - \text{Diyastol sonu Hız}}{\text{Ortalama hız}}$$

Frekans spektrumunda açıdan bağımsız ölçümü yapılır. Pİ ortalama pik değerini kardiyak siklusa göre hesaplanmasına gereksinim duyar. Pİ periferik damarların incelenmesinde değerli bilgiler verir.

Sistolik/Diyastolik oran: S/D oranı RI'nin etkili bir varyasyonudur.

S/D oranı= Pik Sistolik hız / Diyastol sonu hızı

Genel olarak Pİ'nin periferik vasküler hastalıklarda, RI'nin tüm karotis, oküler ve intraabdominal damarlarda kullanılması yararlıdır.



Şekil 8. Akımın yarı kantitatif olarak değerlendirilmesinde kullanılan indeks ölçümlerinin grafik üzerindeki gösterimi

2.3.5. Renkli Doppler US'nin avantajları

1. B-mode görüntülerde görülemeyecek kadar küçük damarlar, akımın renkli olarak parlamasıyla görülür hale gelir. Böylece akımın olup olmadığı kolayca söylenebilir.

2. Vasküler ve vasküler olmayan yapıları kolayca birbirinden ayırır.

3. Damarın tüm lümenindeki akım görüntülenir.

4. Ülsere aterom plaklarının saptanmasını kolaylaştırabilir.
5. Damar darlıklarının ölçümü daha duyarlı yapılabilir.
6. Şiddetli stenoz ve tıkanma arasında ayırıcı tanı yapılabilir.
7. Akım yönü renk nedeniyle hemen saptanabilir.
8. Doku karakterizasyonunun yapılabilir.
9. Malign tümöral olaylarda, infeksiyöz süreçlerde patolojik kanlanmayı tespit etmek mümkündür.
10. Tümöral vaskülarizasyonun ortaya konmasında yararlıdır.
11. Vasküler yataktaki direnç tespitinde bilgi verir.

Renkli Doppler US'nin sınırlamaları ise şunlardır:

1. Akım bilgisi kalitatifdir. Bu nedenlerle kantitatif bilgi elde etmek için renkli dupleks şeklinde grafik spektrum elde edilmelidir.
2. Akımın saptanmaması: Tüm Doppler yöntemlerinde olduğu gibi renkli Doppler görüntüleme de ses demetinin damara dik geldiği durumda akım saptanamaz.
3. Akımın yönünün keyfi olması. Kırmızı ve mavi renklerle belirtilen akım yönü transduserin veya renk kodlarının çevrilmesi ile kolayca değişebilir.
4. Vasküler patolojiler örtülebilir.
5. Damar dışındaki bölgeler hareketle renklenebilir.

2.3.6. Doppler US'de Görülen Artefaktlar

Aliasing Artefaktı

Örnekleme hızının, ölçülecek Doppler kaymasının 2 katından az olduğunda durumda akımların hatalı olarak ters yönde algılanması şeklinde ortaya çıkan artefaktır.

Uygulama Açısına Bağlı Artefaktlar

Yüksek uygulama açılarında, düşük sinyal oranlarında ve yüksek kazanç ayarı kullanıldığında Doppler spektrumunda "0" (Sıfır) çizgisinin her iki tarafında da birbirinin ayna görüntüsü şeklinde hız eğrilerinin görülmesi, mirror imaj artefaktı olarak tanımlanır. İçinde helikal akımlar bulunan venöz yapıların aksiyal

incelemelerinde damar, ardışık kırmızı ve mavi renklerde görüntülenir. Portal ven ve internal karotis arterde de görünüm bu şekilde izlenebilir.

Uygulama açısının neden olduğu bir diğer görünüm de sektör tip transduserler ile gerçekleştirilen incelemelerde karşımıza çıkan damarın bir uçta kırmızı, diğer uçta ise mavi renkte kodlanmasıdır.

Bu görünüm; sektör transduserlerde ses demeti ile cilt yüzeyi arasındaki açının merkezde yüksek, uçlara doğru ise giderek azalması ile açıklanmaktadır. Manuplasyonla kısmen ortadan kaldırılabilir.

Derinlik İkilemi Artefaktı

PRF'in gereğinden daha yüksek seçildiği durumlarda ve/veya düşük frekanslı transduserler kullanıldığında, derin dokulardan gelen sinyaller bir sonraki pulsun gönderilişinden sonra transduserine geri dönebilmekte ve gönderilen ikinci pulsun dönen sinyalmiş gibi algılanmasından kaynaklanmaktadır. Bu durumda algılanan sinyal, görüntünün yanıltıcı olarak daha yüzeysel konumda lokalize edilmesine ve yüzeysel dokularda akım varmış gibi görülmesine neden olacaktır. Derinlik ikilemi artefaktının önüne geçmek için yüksek frekanslı transduserler kullanılmalı, PRF normalden fazla arttırılmamalıdır.

B-Mod Benzeri Ayna Görüntüsü Artefaktı

İki güçlü yansıtıcı yüzey arasında sesin yansıması neticesinde, ekoların transduserine ulaşma sürelerinin farklılaşmasına bağlı olarak ortaya çıkan bir artefaktır. Bu durumda incelenen yansıtıcı gücü yüksek objenin diğer yansıtıcı yüzeyin arkasında ayna hayali şeklinde görüntüsü oluşmaktadır. Bu tür artefaktlarla daha çok subklaviyan, brakiyal ve karotis arterin, incelemelerinde karşılaşılmaktadır.

Color- Overwrite Artefaktı

Akıma duyarlılığın arttırıldığı durumlarda ortaya çıkan ve hastanın hareketi veya solunumunun ortaya çıkardığı bir artefaktır. Bu tür bir artefakta örnek olarak karotis arter komşuluğunda bulunan kistik bir kitlenin anevrizmaymış gibi içinin renklenmesi verilebilir. Bu artefaktın tersi color-out artefaktı olup akıma duyarlılığın ileri derecede azaltıldığı durumlarda ortaya çıkmaktadır.

2.4. Kan Hemodinamisi

Doppler US'yi diğer modalitelerden ayıran en önemli özellik hemodinamik bilgiyi daha doğrudan yansıtabilmesidir. Dolayısıyla bilgi morfolojik değil, fonksiyoneldir. Kan, basınç farklılığı ve direncin bir fonksiyonu olarak akış göstermektedir.

Basınç farklılığı ile direnç, zıt etkileşime sahiptir. Bu fonksiyonda en önemli unsur dirençtir. Direnç, akan elemanların viskozitesi, damarın uzunluğu ve damar çapının dördüncü dereceden üssü ile ilişkilidir. Burada çapın yarıya düşmesi direncin 16 kat artması demektir. Vücuttaki damarlarda genel olarak 3 değişik akım formu görülmektedir. Bunlar; plug akım, laminer akım ve türbülant akımdır.

Plug Akım

Aorta ve büyük damarlar içinde görülen ve akımın damar kesitinin her tarafında hemen hemen eşit hızda aktığı akım şeklidir. Spektral incelemede ince bant ve boş pencere ile karakterize edilir. RDUS'da ise damar içinde akan kan üniform renkte konlanmaktadır.

Laminer Akım

Bu akım formu 5 mm ve daha küçük çaplı damarlarda, santralde daha hızlı, periferde doğru, sürtünmeden dolayı giderek azalan hızda akımların oluturduğu şekildedir. Spektral incelemede bant daha kalın ve pencere açıktır. RDUS'da ise santralde daha açık, periferde doğru daha koyu tonda renklenen damar görünümü söz konusudur.

Türbülant Akım

Hız dağılımı çok geniş, hatta ters akımların olduğu, belirli bir üniformite göstermeyen akım formudur. Damarlarda akan kanın türbülant akıma dönüşüm ölçümü olarak Reynold sayısı (Re) adı verilen bir kriter kullanılmaktadır.

Re sayısı akım hızı, damar çapı ve dansite ile doğru, viskozite ile ters orantılı olarak değişmektedir. Bulunan değerler ana arterlerde 2000'i, orta genişlikteki arterlerde 1000'i ve küçük arterlerde 200'ü aştığında türbülant akımın varlığından söz edilir. Türbülant akım spektral analizde, bant genişliğinde belirgin artış ve pencerenin ortadan kalkması şeklinde karakterize edilir. RDUS'da ise incelenen damar içinde tüm renkler bir arada görülebilir.

Vasküler yapıların Doppler US ile değerlendirilmesinde arteriyel ve venöz sistemde farklı dalga formları gözlenmektedir

Arteriyal Akım

Pulsatil dalga formundadır. Sistol basınçta dik bir çıkış, diyastolde ise daha az dik bir iniş yapar. Düşük dirençli sistemleri besleyen arterlerde (intemal karotis, renal, hepatik arterler gibi) sistol çıkışı daha az diktir ve diyastol sonuna kadar devam eden akım vardır. Yüksek dirençli arterlerde (üst ve alt ekstremitelerin distal kesim arterleri gibi) ise sistolik ve diyastolik eğriler daha diktir ve diyastol sonunda çok az akım vardır yada hiç akım görülmez.

Venöz Akım

Daha az pulsatildir. Ancak inferior ve superior vena kava, hepatik venlerdeki akım, kalp pulsasyonları nedeniyle daha pulsatil görülür. Akım, venlerin büyük çoğunluğunda solunum fazı ile değişiklik gösterir. Portal ven akımı oldukça monotondur ve hepatopedal yöndedir.

Arteriyovenöz Fistül (AVF)

Arteriyel ve venöz yapılar arasında normal dışı bir ilişki olup bu tür oluşumlarda diyastol sonu akım yüksek hızlı olup sistol ve diyastolde akım hızları artmıştır. Arteriyovenöz bileşke yerinin distalinde yüksek hızlı pulsatil akım görülür.

2.5. Gözün Anatomisi

2.5.1. Göz Küresi (Bulbus Okülü)

Orbita; bulbus okuli, ekstraoküler kaslar, optik siniri içeren yağ ve bağ dokusundan zengin kavitedir. Tepesinde optik sinirin geçtiği foramen optikum vardır. Orbita duvarları 7 adet kemikten yapılmıştır. Bunlar etmoid, frontal, lakrimal, maksiller, palatin, sfenoid ve zygomatik kemiklerdir (Şekil 9).

Göz kapakları (palpebra oculi) kırpma refleksi ile koruyucu olarak görev yaparken, üst kapak temporal kısmın arkasında yerleşmiş gözyaşı bezi (glandula lacrimalis) de gözyaşı salgısı ile hem koruyucu, hem de saydamlığın sürdürülmesi ile ilgilidir. 12 kafa çiftinden altısı gözün duyu ve motor fonksiyonlarının devamını sağlar Bunlar II, III, IV, V, VI ve VII. kafa çiftleridir.

Orbita komşulukları

Orbita tabanı: Maksiller sinüs ile,

Medial duvarı: Önde burun boşluğu ile geride etmoid, sfenoid, sinüsler ile,

Orbita tavanı: Frontal sinüs, ön kranial fossa

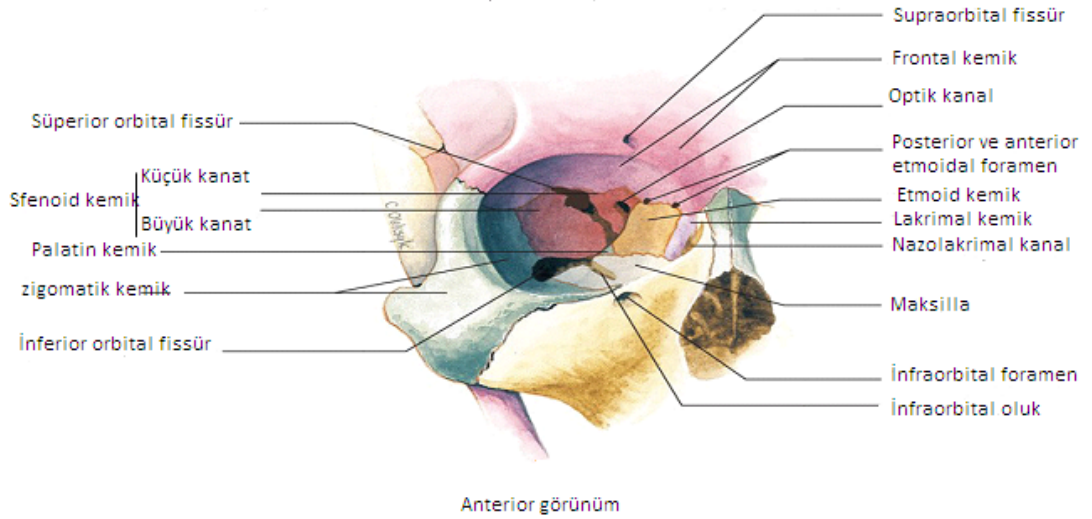
Lateral duvarı: Orta kranial ve temporal fossa ile komşudur.

Orbita duvarında önemli yapıların geçtiği açıklıklar vardır.

1-Fissura orbitalis superior: N. Okulomotorius, N. Troklearis, N. Abdusens, N. Trigeminusun oftalmik dalı, sempatik sinir lifleri geçer. Orbita venöz drenajıda süperior oftalmik ven aracılığı ile bu fissürden geçip sinüs kavernoza dökülür.

2- Fissura orbitalis inferior: N. Trigeminusun maksiller dalı, infraorbital sinir, inferior oftalmik ven, infraorbital arter, yanaklar, alt kapak, üst dudak ve dişlerin duyu sinirleri geçer.

3- Foramen optikum: Optik sinir, oftalmik arter, sempatik sinir lifleri geçer. Orbita kemiklerini örten periost orbita apeksinde optik siniri çevreleyen dura mater ile birleşip fibröz bir halka olan Zinn halkasını oluşturur. Ekstraoküler kaslar orbita apeksindeki bu fibröz halkadan başlayıp öne doğru uzanır.



Şekil 9. Orbitayı oluşturan kemiklerin şematik görünümü

Anatomik olarak göz küresi dıştan içe doğru üç tabakadan oluşur (Şekil 10).
Göz küresi 3 tabakadan oluşmaktadır (18);

- a. Tunika fibroza (eksterna) bulbi
- b. Tunika vasküloza (media) bulbi
- c. Tunika nervoza (interna) bulbi

a)Tunika fibroza (eksterna) bulbi

Sklera, kornea ve bunları birleştiren limbustan oluşur. Göz küresinin en dışında yer alan koruyucu bir tabakadır. Arka 5/6'lık kısmı opak görünümdeki sklera ön 1/6'lık kısmı şeffaf görünümdeki kornea tarafından oluşturur.

Sklera

Fibröz dokudan yapılmış ve serttir. İntraoküler basınca karşı koyarak gözün şeklini korur. Optik sinirin arkada gözden ayrıldığı yerde sklera, sinir lifleri paketlerinin geçebildiği lamina kribrosa adı verilen ağ şeklinde bir yapılanma gösterir. Arka kesimde optik sinir sklerayı delerek içine girer. Sinirin geçtiği kısım küçük delikçikler halindedir ve "lamina cribrosa sclera" adını alır. Deliklerden merkezde bulunan biri geniştir. Buradan santral retinal arter ve eşlik eden venleri geçerler. Laminanın etrafında silier damarlar ve sinirlerin geçtiği küçük delikçikleri vardır. "Lamina cribrosa" skleranın en zayıf kısmıdır.

Kornea

Skleranın önünde bulunan öne doğru konveks, şeffaf kısımdır. Konveksliği bireye göre değişiklikler gösterir. Sklera ile kornea arasındaki sirküler oluğa "sulcus sclerae" denir. Kornea dıştan içe 5 tabakadan yapılmıştır. Korneada kan ve lenf damarları yoktur. Doku sıvısının difüzyonuyla beslenir (31, 32). Trigeminal sinirin oftalmik dalı duyuşal innervasyonunu sürdürür.

b.Tunika vasküloza bulbi (uvea-tractus uvealis)

Gözün damar tabakası koroid, korpus siliare ve iris olmak üzere üç bölümden oluşur (31).

Koroid

İnce, kahverengi bir zardır. Damardan çok zengin bir tabaka olup, göz küresinin arka 5/6'sında ve skleranın iç yüzünde bulunur. Koroid tabakasındaki dolaşımın gözde ısıtıcı etkisi önemlidir.

Koroid dıştan içe 3 tabakadan meydana gelmiştir.

1.Vasküler tabaka: Damarlar ve gevşek bağ dokusu ile aradaki pigment hücrelerinden yapılmıştır. Arterler, meridyonel olarak seyreden kısa posterior siliyer arterlerin dallarıdır. Venler ise 4-5 tane vorteks venini oluşturur.

2.Koroidokapiller tabaka: Çok ince kapiller ağlardan meydana gelmiştir.

3.Baziller tabaka (Brush zarı): Homojen, camsı bir görünüşte ve çok incedir.

Koroid tabakasındaki pigmentin görevi ışığın skleranın dışına çıkmasını önlemektir (32).

Korpus siliare

Koroidin öne doğru devamıdır. Ora serratadan irise kadar uzanır. İç yüzü derinindeki pigmente bağlı olarak gri renktedir. Öndeki plikalı kısmına korona siliaris, arkadaki düz halkaya orbikularis siliaris denir. Retina, ora serratadan geçip korpus siliaris ve irisin iç yüzünü döşer (pars ciliaris retinae).

İris

Ön ve arka kameralar arasında gerilmiş disk şeklinde ince bir oluşumdur. Merkezin hafif nazal tarafında, açıklığı değiştirilebilen pupilla adlı delik vardır. İris periferde, korpus siliarisin ön kenarına ve korneanın lamina limitans posterioruna tutunur. Ön yüzü korneaya, arka yüzü siliyer proseslere ve lense bakar. İris ile lens arasındaki boşluğu ön ve arka kamaralara böler. Arkada iris, önde skleral spur ve sinüs venozus'un trabeküler duvarı arasında kalan açısız aralığa "angulus irido-cornealis" denir (32).

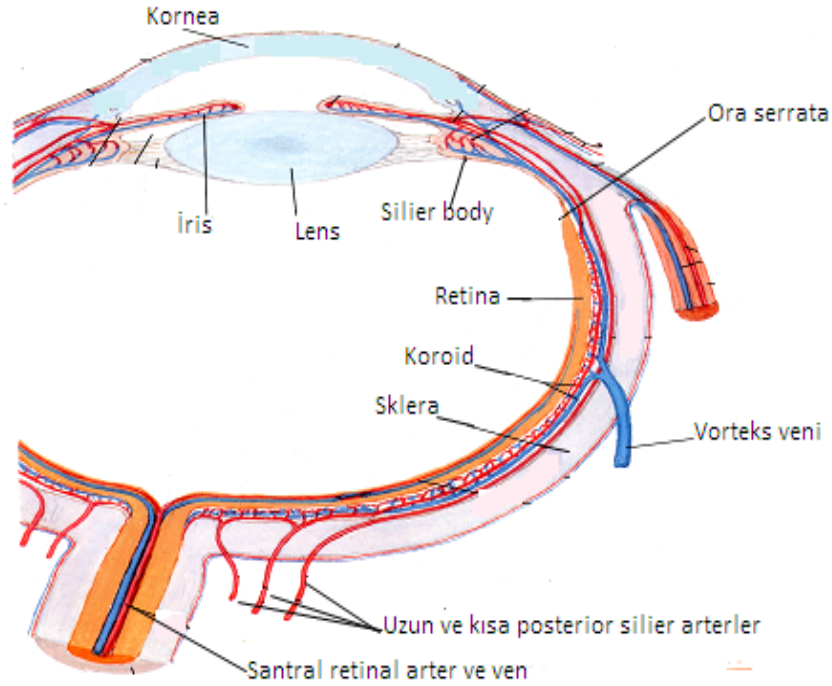
c. Tunika nervosa bulbi

Retina

Göz küresinin sinirsel duyu tabakasıdır. En kalın olduğu arka bölümünde 0,56 mm olup ora serrataya doğru incelik ve 0,1 mm olur. Yine optik sinir diskinde ve makulada daha incedir (31).

Retina, pars pigmentosa ve pars nervosa olmak üzere iki tabakadan oluşur. Retinanın arka bölümünde, optik aksın geçtiği yere makula denir. Burası ışığı en iyi alan bölümdür. Makulada bulunan çukurluğa da fovea centralis denir. Retina, fovea centraliste oldukça incedir ve bu nedenle derininde bulunan koroidin koyu rengi kolaylıkla görülebilir. Bunun yaklaşık 3 mm nazal tarafında optik sinirin bağlandığı yerde "discus nervi optici" bulunur.

Bunun da ortasındaki çukurluğa “excavatio disci” denir ve buradan santral retinal arter ve ven geçer. Burada ışığa hassas hücreler bulunmaz, bu nedenle kör nokta olarak da bilinir (31).



Şekil 10. Anatomik olarak göz küresinin tabakalarını oluşturan yapılar.

2.5.2. Gözün Vasküler Anatomisi

Göz ve orbital yapılar esas olarak oftalmik arterden beslenirler. Orbitanın venöz kanı üst ve alt oftalmik venlere drene olur. Orbita lenfatik damar veya lenfoid dokuya sahip değildir. Sadece lakrimal gland lenfatik damarlarla göz kapağından parotid lenf nodlarına drene olur (33).

Oftalmik arter (OA)

Arteria karotis internanın ilk intrakranial dalıdır. Arter kavernoöz sinüsten çıktığı yerden başlar. Optik foramenden optik sinirle beraber orbitaya girip öne-yukarı döner. Optik kanaldan geçerken optik sinirin inferolateral bölümü ile temas halindedir. Oftalmik arterin infraorbital bölümünün üç segmenti bulunur. Posterior segment optik sinirin laterali boyunca ilerler, orta segment, optik siniri çarpazlar ve anterior segment; medial bölümde ilerler.

Oftalmik arterin tüm kısımları normal kişilerde görülebilir, ancak dallanması ve orbitadaki seyri sabit değildir. Ayrıca bu arterdeki kanın sadece bir kısmı göze gider ve geri kalan kısmı burun, etmoid sinüs, gözyaşı bezi ve alnın beslenmesinden sorumludur. (22,34). Oftalmik arterin dallarından birçoğu orbitanın arka 1/3'ünden çıkar ve öne doğru ilerler.

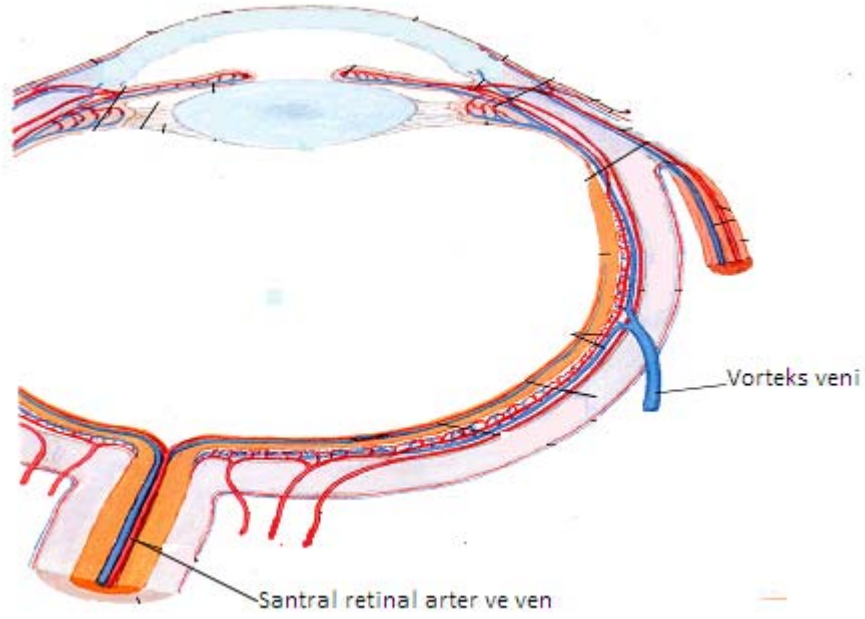
Bu majör dallardan önemlileri

1. Santral retinal arter
2. Silier arterler
3. Supraorbital arter
4. Supratroklear arter
5. Dorsal nazal arter
6. Posterior etmoidal arter
7. Anterior etmoidal arter
8. Lakrimal arter
9. Medial palpebral arterler
10. Müsküler dallar

Santral Retinal Arter (SRA)

Santral retinal arter ince bir arterdir. Oftalmik arterden çıkar ve optik sinirin inferolateralinde seyreder. Optik sinirin altından geçerek göz küresinin 1,25 cm gerisinden yukarı döner, dura ve araknoid kılıfı delerek optik foramenin distalinden optik sinire girer. Optik sinir dokusu içerisinde santral retinal ven ile birlikte (Şekil 11). Bu seviyede çapı yaklaşık 0,3 mm kadardır. Göz küresine arkadan lamina kribrozayı delerek girer. Santral retinal arter üst ve alt dallarına ayrılarak retinanın iç katlarına dağılır.(33,35)

Göziçi basınç 80 mm Hg'nin üzerine çıktığında Doppler etkisi ortadan kalkar ve akım izlenemez (36).



Şekil 11. Santral retinal arter ve venin şematik görünümü.

Silier Arterler

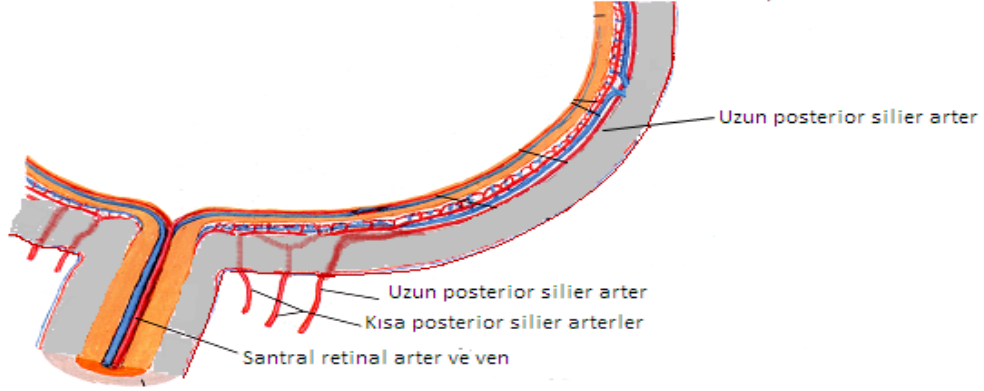
Anterior ve posterior silier arterler diye iki ana gruba ayrılır.

Posterior silier arterler (PSA)

Uzun ve kısa dallardan oluşur. Kısa PSA'nın sayısı genellikle 6-8 arasındadır. Uzun PSA ise genellikle sadece 2 tanedir. Kısa dallar koroidi, uzun dallar iris ve silier cismi beslemektedir. En az bir nazal ve temporal kısa PSA optik sinire komşu olarak glob posteriorunda izlenebilir. Göz küresinin posteriorunda kolaylıkla görüntülenebilir. Uzun PSA çap olarak biraz daha geniştir ve öne doğru gelerek silier cismin kan akımını sağlar (Şekil 12). Hem kısa, hem de uzun PSA anjiyografik koroidal boyanmadan sorumludur.

Anterior silier arterler

Oftamik arterin 4 rektus kasına gönderdiği muskuler dallardan meydana gelir. Her rektus kası ile ilgili 2 tane anterior silier arter vardır. Lateral rektus kası bu kuralın dışındadır. Çünkü bu kas sadece bir tane anterior silier arter tarafından beslenir. Bu arterler rektus tendonlarının insersiyolarına dallar gönderirler. Bu alandaki konjunktiva ve sklerayı beslerler. Daha sonra ince dallar ile uzun PSA'le birleşerek irisin büyük arteryel halkasını oluştururlar (35).



Şekil 12. Posterior silier arterlerin şematik görünümü.

Supraorbital Arter

Oftalmik arterden değişik lokalizasyonlarda çıkabilir. Sıklıkla oftalmik arter optik siniri geçtiğinde çıkar. Supraorbital arter, levator palpebrae superior kasını, frontal kemiği, frontal sinüsü, üst göz kapağını ve alın derisi ile skalpı besler (35). Seyrinden dolayı görüntülenmesi genellikle zordur (34).

Supratroklear Arter

Oftalmik arterin terminal dalıdır. Supratroklear sinirle birlikte hareket ederek alın derisi ve skalpı besler. Görüntülenmesi zordur.

Dorsal Nazal Arter

Oftalmik arterin terminal dalıdır, orbital septumu deler. Lakrimal keseye dallar verir ve fasial arterin dalları ile anastamoz yapar.

Posterior Etmoidal Arter

Posterior etmoidal foramenden geçer. Arka etmoidal hücreler ve kafa boşluğunda dura mater'e dal verir. Diğer bir dalı da burun boşluğuna girer ve sfenopalatin arter ile anastamoz yapar.

Anterior Etmoidal Arter

Anterior etmoidal foramenden geçer. Dura mater'e, ön ve orta etmoidal hücrelere, frontal sinüse dallar verir. Burun boşluğunun ön kısmının lateral duvarı ile burun bölmesinin ön tarafını ve burnun sırt kısmını besler.

Lakrimal Arter

Oftalmik arterden optik sinirin lateralindeyken ayrılır Oftalmik arterin en kalın dalıdır. Dalları lakrimal bez göz kapakları göz küresi ve kaslarını besler.

Medial Palpebral Arterler

Üst ve alt olmak üzere iki adettirler ve göz kapaklarına giren dallara ayrılırlar.

Müsküler dallar

Rektus kaslarına ve oblik kaslara dallar verir (37).

Oftalmik arter ve dallarında çeşitli varyasyonlar olur. Nadiren oftalmik arter (%0,5 olguda) internal karotid arterden değil de orta meningeal arterden çıkar. Tahminen %15 insanda oftalmik arter optik sinirin altından geçer (33,35).

Skalp ve yüzde eksternal karotid arterin dalları ile oftalmik arterin dalları arasında çok sayıda anastomoz vardır. Bu anastomozlar oftalmik arter veya internal karotid arter tıkanıklığında çoğu insanda santral retinal arter için yeterli kanı sağlarlar. Bu durum birçok insanda kalıcı körlük olmasına engel olur (35).

2.5.3. Venöz Anatomi

Orbitanın venleri kıvrımlıdır ve birbirleri ile çok sayıda anastomoz yaparlar. Valv içermezler. Orbita üst ve alt oftalmik venlerle kavernöz sinüse drene olur.

Üst Oftalmik Ven

Üst oftalmik ven fasial venden bir dal ile supraorbital venin dallarının birleşmesiyle üst göz kapağının orta bölümünün arkasından başlar.

Üst oftalmik ven arkaya, orbital yağ dokusu içerisinde ilerlerken santral retinal venle ve genellikle orbitanın apeksine yakın lokalizasyonda alt oftalmik venle birleşir. Üst oftalmik ven optik siniri ve oftalmik arteri çaprazlar, orbitadan lateral rektus kasının üzerinde superior orbital fissürden çıkarak kavernöz sinüsle birleşir

Alt Oftalmik Ven

Bu ven orbital kavitenin tabanının ön tarafındaki venöz pleksustan başlar. Fasial venle inferior orbital kenar üzerinden, pterigoid venöz pleksusla ise inferior orbital fissür vasıtası ile ilişki halindedir. Alt oftalmik ven, superior orbital fissürün alt bölümünde ilerleyip ya direk ya da üst oftalmik venle birleşerek kavernöz sinüse

açılır.

Santral Retinal Ven (SRV)

Santral retinal ven, santral retinal arterle birlikte lamina kribrozayı delerek göz küresinden ayrılır. Direk kavernöz sinüse veya üst oftalmik vene dökülür. Santral retinal ven daima üst oftalmik venle ilişki halindedir.

Vorteks venleri

Göz küresinin posterior bölümünü drene etmektedir. PSA lerin venöz analoglarıdır (34).

2.6. Oküler kan akımı

Göze gelen kan akımının çoğu oftalmik arter kökenlidir. Oftalmik arter internal karotisin ilk dalıdır ve karotisin kavernöz sinüsten çıkıp, durayı deldiği kısımda dallanır.

İnsanda total oküler kan akımı yaklaşık 1 ml/dk olarak tahmin edilmektedir. Gözün beslenmesini iki ayrı vasküler sistem sağlar. Bunlar retinal damarlar ve uveal veya siliyer damarlardır. Göze gelen kan akımının %3-5'i retinal damarlardan gelirken, %95-97'sinin siliyer sistemden geldiği bildirilmiştir (18).

Retinal venöz kan retinal ven aracılığı ile boşalır ve kavernöz sinüse taşınır. Koroidal kan ise vorteks venleri ile boşalır.

Gözün beslenmesi oftalmik arter ile sağlanır, bu arterdeki basınç brakial arter (BA) basıncının 2/3'üdür. Oküler perfüzyon basıncı (OPB) göz içi basıncının (GİB) etkisiyle daha düşüktür.

Ortalama $OPB = \frac{2}{3} (DKB + \frac{1}{3} (SKB - DKB)) - GİB$

OPB: oküler perfüzyon basıncı

SKB: BA sistolik basıncı

DKB: BA diastolik basıncı

Oküler kan akımı pulsatildir, ortalama akımı 0.724 ml/dk olarak tahmin edilmektedir. Retinal kan akımı ise ortalama 0.033 ml/dk'dır (36).

End arter sisteminin bir özelliği olarak retinal arteriol ve venüllerde akım eşittir. Hem santral retinal arter ve hem de santral retinal vende akım pulsatil karakterdedir. Retinanın temporal kısmındaki akım nazal kısımdan fazladır, bunun nedeni ise temporal kısımdaki retinal alanın daha fazla olması ve makulanın artmış

metabolik aktivitesidir (36).

Retina hücrelerinin metabolik aktivitesine bağlı olarak retinal kan akımını düzenleyen bir mekanizma mevcuttur. Kan akımına karşı olan direnç sabit değildir, doku ihtiyacına göre regüle edilmektedir.

Regülasyon mekanizmaları değişen koşullara rağmen oküler kan akımını sabit tutmaya çalışır. Bu mekanizmaya otagülasyon mekanizması denir. Bu regülasyonda en etkin faktörler lokal metabolitlerdir. Lokal metabolitler oksijen, karbondioksit ve pH düzeyleriyle etkili olurlar. Otonom sinir sisteminin retinal dolaşımdaki rolü bilinmemektedir. Gözü besleyen damarların ekstraoküler kısmında otonomik reseptörler gözlendiği halde intraoküler kısımda olmadığı düşünülmektedir (36).

Uveal dokularda otonomik reseptörler vardır ve kan akımı otonomik sistemin manipülasyonu ile değiştirilebilmektedir. Örneğin sempatik stimülasyon kan akımını azaltırken, servikal sempatektomi artırır (38).

Koroidal dolaşımda otagülasyon yoktur, bunun nedeni ise büyük olasılıkla koryokapillarisin, koroid arteriol ve venüllerinde, oluşan metabolitlerin etkisini önleyememesidir. (36,39).

2.6.1. Oküler Hemodinamiği Etkileyen Faktörler

Yaş: Oftalmik arterdeki hızlar yaş ile ters orantılıdır. RI değerleri değişmez. Retinal sirkülasyondaki akım hızları azalmaz.

Sistemik kan basıncı: Kan akımı ortalama BA basıncı 115 mmHg oluncaya kadar otagülasyonla sabit tutulur, bunun üstüne çıkınca akımda artma olur (28). Yüksek sistemik kan basıncı özellikle OA ve SRA'deki pik sistolik hız değerlerini arttırmaktadır.

Pozisyon: Retinal kan hızı postür değişikliklerinden etkilenmemesine rağmen perfüzyon basıncı değişiklikler gösterir. Supin pozisyonda OA akım değerleri oturur veya ayakta durur pozisyona göre daha yüksektir.

Sigara: Sigaranın oküler damarlar üzerindeki etkisi halen tartışılmakla birlikte, özellikle OA ve SRA üzerinde önemli hemodinamik değişiklikler yaptığı genel kabul gören bir görüştür (18).

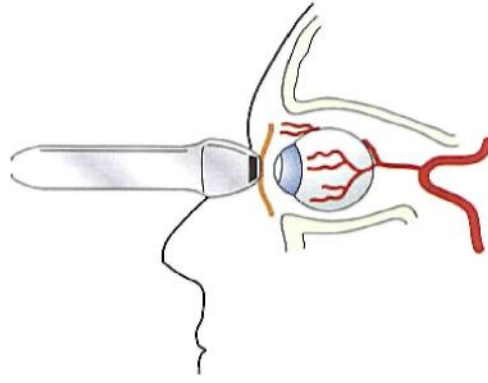
Intraoküler basınç: İnraoküer basınçtaki artmanın OA parametrelerini

etkilemediği ancak buna karşılık SRA'nın ortalama hız değerini azaltıp, rezistif indeks değerini arttırdığı düşünülmektedir (18).

2.7. Orbital Kan Akımının RDUS İle Değerlendirilmesi

Gözün US ile incelemesi iki farklı teknik ile yapılabilmektedir.

1. Paraoküler teknik (göz kapakları kapalı) (Şekil 13).
2. Transoküler teknik (transdüser ile göz direkt temas halinde)



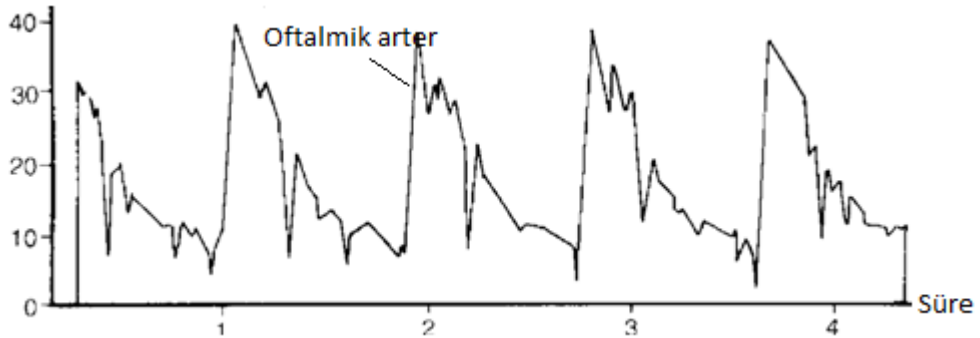
Şekil 13. Paraoküler yaklaşım şeması

Radyoloji ünitelerinde tercih edilen paraoküler tekniktir. Genellikle 7.5 veya 10 MHz lineer sıralı transdüserler kullanılmaktadır. Hasta supin pozisyonda ve göz kapakları kapalıyken incelemeye başlanır. Artefakta neden olmamak için transduserin göz küresi üzerine fazla baskı yapmamasına dikkat edilmelidir. Gözün tamamı transaksiyel, sagittal ve oblik kesitler ile incelenmelidir. Aksiyel kesit tüm orbital damarların görüntülenmesinde ve yönlerinin belirlenmesinde kullanılır. Sagittal kesit ise özellikle oftalmik arteri daha iyi görüntüleyebilmek için kullanılır. Oblik görüntüleme ise kan akımının doğru ölçümü için her damarın uzun eksenine paralel olarak elde edilmelidir (18, 39).

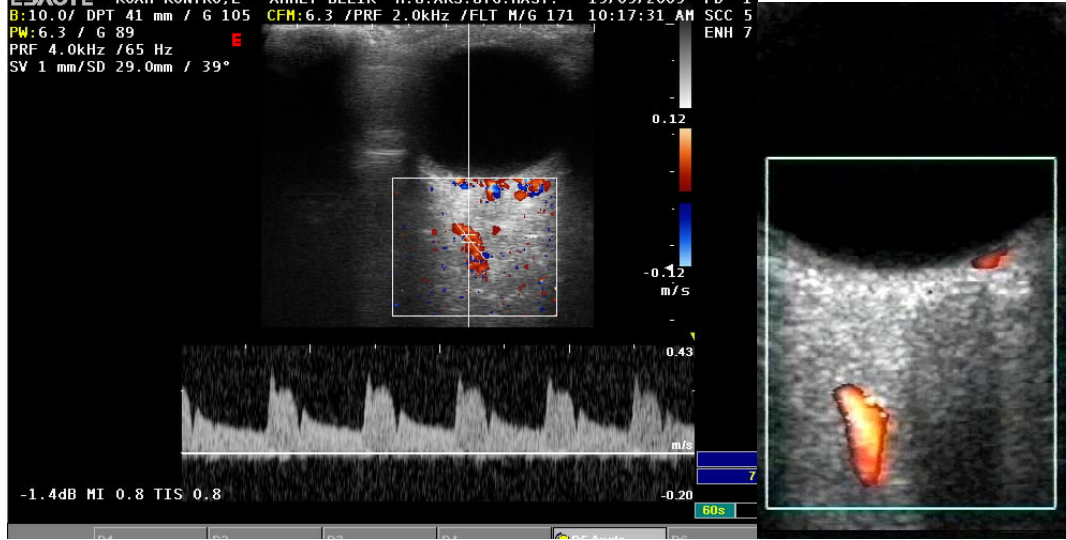
RDUS incelemede özellikle yavaş akım hızı olan küçük orbital vasküler yapılar değerlendirilir. OA gibi daha büyük vasküler yapıları görüntüleyebilmek için düşük veya orta kazanç ayarları, küçük çaplı vasküler yapıların incelemesinde ise orta veya yüksek kazanç ayarları kullanılabilir. İntraoküler basınç arttığı zaman SRA'deki akım giderek azalmaktadır. İntraoküler basınç 80 mmHg üzerine

çıkıldığında SRA'de akım izlenmez. Yaş ilerledikçe OA'deki akım hızları önemli ölçüde azalmaktadır (36, 40).

İncelemeler sırasında, özellikle travmatize olgularda göz küresine fazla baskı uygulamaktan kaçınılmalıdır. İncelemeler sırasında gerektiği zaman RDUS'a geçilmeli ve bulgular B-mod sonuçları ile kombine edilmelidir. RDUS ile lezyonların vaskülaritesi saptanıp arteriyel ve venöz akımların traseleri yazdırılabilir. Akımların PSH, EDH, ortalama akım hızları ile Pİ ve Rİ hesaplanabilir. İnceleme süresi genellikle 10-15 dakikayı geçmemektedir ve hastalar tarafından kolaylıkla tolere edilebilmektedir. OA, optik sinirin temporoposteriorunda seyrederken daha sonra optik siniri çaprazlayarak anteronazale geçer. Ancak OA ve dallarının seyrinde varyasyonlar olabileceği bilinmelidir. Sağ OA'in incelenmesi için hastanın sola bakması ve sol OA'in iyi görüntülenebilmesi için hastanın sağa bakması gerekir. OA kan akımı kardiyak patolojilerden ve hipertansiyondan etkilenmektedir. Akım paterni internal karotid arterdekine benzerlik gösterir, dik maksimum sistolik hız, genellikle dikrotik çentik ve düşük diyastolik akım hızı görülür (18, 30,40) (Şekil 14, 15).

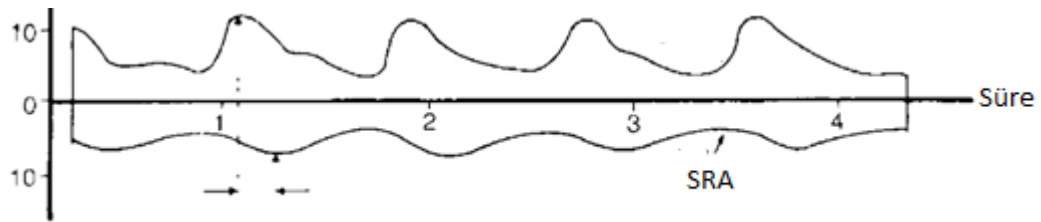


Şekil 14. Oftalmik arterin spektral akım deseninin şekilsel gösterimi.

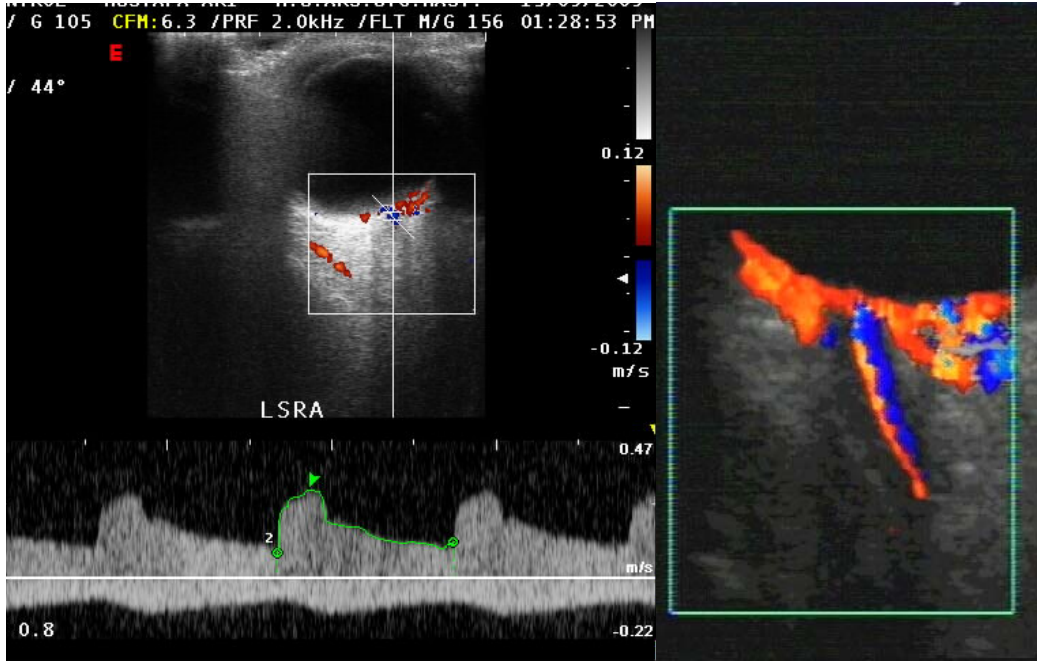


Şekil 15. Oftalmik arter spektral akım örneğinin şematik görünümü

Optik sinir başı lokalizasyonunda elde edilen transvers kesitlerde SRA ve SRV görüntülenebilmektedir. SRA, sağlıklı olgularda optik diskin 5-10 mm gerisinde görülebilmektedir. Transdusere doğru olan akımların renklendirilmesinde kırmızı renk, uzaklaşan akımların renklendirilmesinde mavi renk kullanılırsa SRA kırmızı renkle kodlanmaktadır ve spektral paterni oftalmik arterde olduğu gibi pulsatil akım ile karakterizedir. SRV, ise mavi renk ile kodlanmaktadır ve sistol ve diyastolde belirgin farklılık göstermeyen devamlı akım paterni ile karakterizedir. Spektral analizde bu iki damar birlikte kaydedilir (18, 30, 34). SRA x ekseninin üzerinde, SRV ise altında gösterilir (Şekil 16, 17).



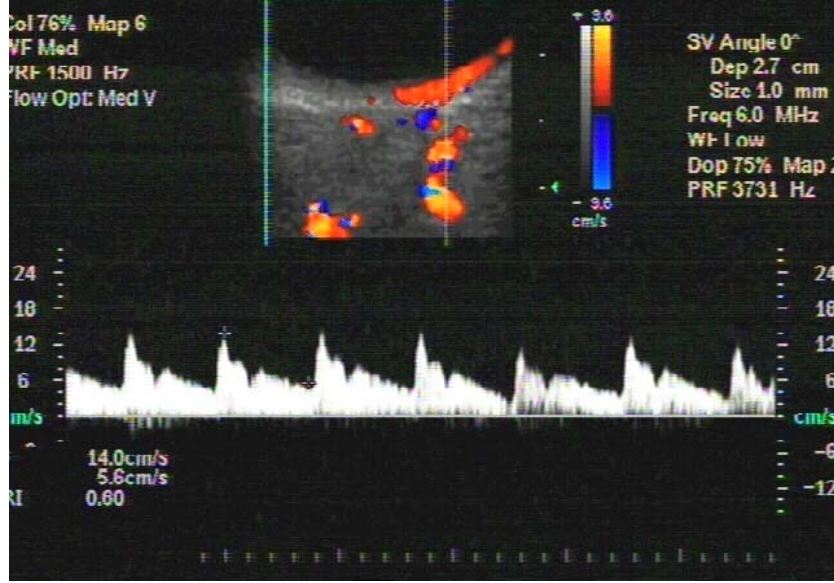
Şekil 16. Santral retinal arter ve santral retinal ven akım paternlerinin şematik gösterimi.



Şekil 17. Santral retinal arter ve ven spektral akım örneği

Optik sinirin her iki tarafında, globun hemen arkasında, PSA görüntülenmektedir. Retina dekolmanı oluşmadıkça retina ve koroiddeki damarları birbirinden ayırmak mümkün değildir (18, 30).

PSA spektral paterni SRA'in spektral paternine benzer. Ancak posterior silier arterdeki diastol sonu akım hızı koroiddeki vasküler yapıların düşük rezistansı nedeni ile daha yüksektir (33). SRA'le kıyaslandığında posterior silier arterin daha yüksek maksimum sistolik ve diastol sonu hızları vardır (Şekil18).



Şekil 18. Posterior silier arter spektral akım örneği

2.8. RDUS'nin Kullanıldığı Orbital Hastalıklar

RDUS'nin gelişmesi ile birlikte ilk çalışmalar normal gözlerde yapılmıştır. Daha sonra etyopatogenezinde vasküler patoloji varolan veya varolduğu düşünülen orbital ve oküler hastalıklarda RDUS ile birçok çalışma yapılmıştır (30, 34).

RDUS'nin kullanıldığı orbital hastalıklar;

1. Orbital vasküler hastalıklar
 - a. Karotiko-kavernöz fistül
 - b. Arterio-venöz malformasyonlar
 - c. Orbital varisler
2. Retina ve retinanın vasküler hastalıkları
 - a. Retina dekolmanı
 - b. Skleral çökertme işlemi sonrası RDUS
 - c. Diabetik retinopati
3. Glokom
4. OA stenozu, SRA ve SRV dallarındaki tıkanıklıklar
5. Oküler iskemik sendrom
6. Behçet vaskülit
7. İntraoküler ve orbital tümörler

2.9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

2.9.1. Tanımlamalar

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ), özellikle sigara içiminin yaygın olduğu toplumlarda, orta yaş üstü populasyonu ilgilendiren önemli bir sağlık sorununu oluşturur. Özellikle sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla KOAİ insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir (1). KOAİ, zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal enflamatuvar yanıt, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stresin neden olduğu, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalık şeklinde tarif edilebilir.

Akciğerlerde oluşan kronik inflamasyon; büyük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve sonuçta kronik bronşit, amfizem ve yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açmaktadır (41, 42).

Yüksek prevalansı nedeni ile tıbbi anlamda üzerinde en çok çalışma yapılan konulardan biri olmasına rağmen, halen elimizde herkesçe kabul edilen bir KOAİ tanımı yoktur. Farklı birçok tanımlama yapılmış olmakla birlikte, en yaygın olarak kullanılanlar aşağıda belirtildiği gibi American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) örgütlerinin yapmış olduğu tanımlardır.

ATS: Kronik bronşit veya amfizeme bağlı ekspiratuvar hava akımında kısıtlama; hava akımındaki kısıtlama genellikle ilerleyici olup, hava yolu duyarlılığı ile birlikte seyreder ve kısmi olarak geri dönüşlü olabilir (43).

ERS: Azalmış maksimum ekspiratuvar akım ve akciğerlerin zorlu ekspirasyonunun yavaşlaması olup, bu durum yavaş bir şekilde ilerleyicidir ve şu an ki tıbbi tedavi ile büyük oranda geri dönüşsüzdür (44).

GOLD: Tamamen geri dönüşü olmayan hava akımında kısıtlılık ile karakterize hastalık durumudur. Hava akımındaki kısıtlama genellikle hem ilerleyicidir, hem de akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı vermiş olduğu anormal iltihabi cevap ile ilişkilidir (45).

GOLD (2006) raporuna göre; KOAİ önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır ve akciğer dışı organlardaki bazı önemli etkileri hastalığın daha ağır seyretmesine neden olabilir. Hastalığın akciğerdeki etkisi hava akımı kısıtlılığıyla karakterizedir ve tam olarak geri dönüşümlü değildir. Hava akımı kısıtlılığı

genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara anormal inflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir.

KOAH daha önce, “kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle kronik bronşit ve amfizem tanımlarında yapılması uygun olacaktır. Kronik bronşitin tanımı klinik tabloyu, amfizeminki ise histopatolojik görünümü içermektedir.

Kronik Bronşit ATS'nin KOAH tanı ve tedavisine ilişkin en son 1995 yılında yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberinde önerdiği tanımlamaya göre (43); bir başka neden bulunmaksızın, birbirini izleyen iki yıl ve her yıl üç ay süre ile kronik prodüktif öksürüktür.

ERS'ye göre kronik bronşit, ekspektorasyona neden olan, bronşial sekresyonda, kronik veya rekürren artış olmasıyla tanımlanır. Bu sekresyonlar, diğer pulmoner ve kardiyak nedenlere bağlı olmaksızın, en azından 2 ardışık yıl için, yılın minimum 3 ayında çoğu günlerde vardır. Bu sekresyonlar, hava akımı sınırlanması olmadığında da meydana gelebilir.

Amfizem terimi ise ATS'nin 1995 yılında yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberi'nde önerdiği tanımlama ise şu şekildedir. Amfizem; terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (43).

KOAH'ı, Amfizem ve Bronşit tipi olarak klinik sınıflamanın pratik ve prognostik değeri tartışmalıdır. %80-90 hastada amfizem ve bronşit birlikte (46).

KOAH genel klinik özelliklerine göre, baskın olarak amfizem (Tip A: Pink Puffer = Pembe üfleyici) ve baskın olarak kronik bronşit (Tip B: Blue Bloater = Mavi Şişman) olarak ayrılabilir. Baskın bronşitik ve baskın amfizematöz hastaların klinik radyolojik ayırt edici özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kronik hava yolu hastalıklarının Amfizematöz ve Bronşitik tiplerinin ayırımı

	Amfizem	Kr. Bronşit
Nefes darlığı	Sinsi başlangıç, yavaş ilerleme	Enfeksiyon esnasında ortaya çıkar
Balgam	Genellikle az ve mukoid	Sıklıkla bol ve pürülan
Kilo kaybı	Sıklıkla var	Hafif ya da yok
Kronik kor pulmonale	Sadece terminal dönemde	Yaygın
Akciğer Grafisi	Hiperlüsensi, overinflasyon, bazı bölgelerde damarlanmada azalma	Nonspesifik
Total akciğer kapasitesi	Artmış	Normal veya hafif azalma
Rezidüel volüm	Belirgin artma	Orta derecede artma
Akciğer kompliansı, statik	Artmış	Normale yakın
Akciğer kompliansı, dinamik	Normal veya hafif azalma	Çok azalmış
İnspiratuar hava yolu direnci	Normal	Artmış
Difüzyon kapasitesi	Belirgin azalmış	Değişken
Arteriyel PO ₂	İstirahatte hafif düşüklük, egzersizde genellikle düşer	İstirahatte çok düşük, egzersizde değişken
Arteriyel PCO ₂	Genellikle normal veya düşük	Sıklıkla kronik yüksek
Kardiak output	Sıklıkla düşük	Genellikle normale yakın
Diğer, isim	Pink puffers	Blue bloaters

2.9.2. Epidemiyoloji

Morbidite – Prevalans-Mortalite, Dünya ve Türkiye’de KOAH

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada KOAH prevalansı; erkeklerde binde 9,34, kadınlarda ise tüm yaş gruplarında binde 7,33’tür (47).

Sınırlı sayıdaki verilere göre KOAH’ın morbiditesi yaşla beraber artmakta ve erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Sigara içme oranlarının ve toplumdaki yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak önümüzdeki yıllarda morbiditenin artması beklenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre, KOAH Dünyada 5. ölüm nedenidir; her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir.

KOAH, Avrupada 3. ve ABD’de 4. ölüm nedeni olarak izlenmektedir (48). Türkiye’ de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13,6 olduğu (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) bildirilmiştir (42).

2000 yılında Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütünün birlikte yürüttüğü Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışmasında KOAH Türkiye’de 3. ölüm nedeni olarak bulunmuştur (3). Aynı çalışmada hastalık erkeklerde 3. ölüm sebebi kadınlarda 5. ölüm sebebi olarak bulunmuştur (Tablo 2).

2003-2004 yılları arasında Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında KOAH prevalansı 40 yaş üstünde %19,2 (erkeklerde %29,3, kadınlarda %9,9) olarak bulunmuştur (42).

KOAH, tüm dünyada, sık hastaneye yatırılma nedenlerinden olup, hastalık nedeniyle işe devamlılığın kesilmesinden dolayı, önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır.

Tablo 2. Türkiye’de Ulusal Düzeyde Ölüme Neden Olan İlk 10 Hastalığın Cinsiyete Göre % dağılımı (2000)

Hastalıklar	Toplam	Erkek	Kadın
İskemik kalp hastalığı	21,7	20,7	22,9
Serebrovasküler hastalık	15,0	14,5	15,7
KOAH	5,8	7,8	3,5
Perinatal nedenler	5,8	5,6	5,9
Alt solunum yolu enfeksiyonları	4,2	4,0	4,5
Hipertansif kalp hastalığı	3,0	2,7	3,3
Trakeo, Bronş ve Akciğer kanseri	2,7	4,4	
Diabetes Mellitus	2,2		2,9
Trafik kazaları	2,0	2,6	
İnflamatuar kalp hastalığı	1,9	1,8	2,0
UHY-ME Çalışması, 2000, Türkiye			

2.9.3. KOAH'da Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde rol oynayan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörlerini KOAH gelişiminde rol oynadığı kesin olarak bilinen risk faktörleri ve olası risk faktörler diye sınıflandırmışlardır.

Kesin olarak bilinen risk faktörleri; Sigara içimi, mesleksi toz, dumanlar, hava kirliliği ve bazı genetik faktörler,

Olası risk faktörleri; sosyoekonomik faktörler, diyetle ilgili faktörler enfeksiyonlar, perinatal olaylar ve çocukluk hastalıkları, etnik faktörler, hava yolu aşırı duyarlılığı, aile öyküsüdür.

KOAH oluşumunda etkili olan risk faktörleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. KOAH'da Risk Faktörleri

Çevresel faktörler Faktörler	Konakçı ile ilgili
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Mesleksi toz, dumanlar	Genetik faktörler
Hava kirliliği	Aile öyküsü
Sosyoekonomik faktörler	Etnik faktörler
Diyetle ilgili faktörler	Yaş
Enfeksiyonlar	Hava yolu aşırı yanıtlılığı
Perinatal olaylar ve çocukluk hastalıkları	Atopi

Çevresel Risk Faktörleri

Sigara İçimi

Sigara içmek, KOAH gelişmesine katkıda bulunan en önemli risk faktörüdür. Dünya sağlık örgütü, KOAH'ın %75'inin dünya genelinde direkt olarak sigara içimine bağlı olduğunu hesaplamıştır.

Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içiminin sorumlu olduğu, sigara içmeyenlere göre, sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin

9,7–30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda ise %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir (49, 50).

Sigara içmeyenlerin sigara dumanına maruz kalmasını ifade eden pasif sigara içiciliği de solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Sigara içen ebeveynlerin çocuklarında solunum semptomu ve solunum yolu hastalığı prevalansı yüksektir.

Mesleksel toz, dumanlar

İşyeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gazlar ile karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. Populasyon çalışmaları dumanlı ve özellikle de tozlu işyerlerinde çalışanlarda KOAH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (4).

Hava Kirliliği

Büyük kentlerdeki hava kirliliğinin yüksek düzeylerde olması kalp ve akciğer sağlığını olumsuz etkilemektedir. Havadaki 10 mikrondan küçük zararlı partiküllere yoğun maruz kalma KOAH gelişiminden sorumlu olabilir (51).

Cinsiyet, Sosyoekonomik Faktörler veİrk

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar erkekler arasında KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yapılan son çalışmalarda, sigara içiminin zararlı etkilerine karşı kadınların erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (52).

Yine birçok çalışmada, KOAH morbidite ve mortalitesinin düşük sosyoekonomik gruplarda (eğitim ve gelir düzeyi düşük kesimlerde) daha yüksek olduğu ve KOAH tanısı ile hastaneye başvuruların bu kesimlerde 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (53). KOAH'da mortalite oranlarının ise, beyaz ırkta diğer ırklara oranla daha yüksek olduğu belirlenmektedir.

Diyetle İlgili Faktörler

Diyetle antioksidan vitaminlerin (A,C,E) ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla alınmasının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mevcut kanıtlar, diyetin sigara içiminin oksijen radikalleri aracılığıyla yaptığı zararlı etkileri değiştirebileceğini düşündürmektedir (53).

Enfeksiyonlar ve Perinatal Olaylar

Çocukluk dönemi enfeksiyonları, akciğer fonksiyonlarını, akciğer gelişimini veya akciğer savunma mekanizmalarını etkileyerek daha ileri yaşlarda KOAH gelişme riskini artırabilir. Bakteriyel etkenlerle oluşan solunum yolu enfeksiyonları nötrofillerin birikimine dolayısı ile proteaz ve oksidan etkinin artmasına yol açabilir (54).

Hamilelik süresince annenin sigara içimi bebeğin akciğer gelişimini etkilemekte ve aynı zamanda düşük doğum ağırlığına sebep olmaktadır. Bu faktörler ilerde KOAH gelişimi için risk oluşturmaktadır (4).

Konakçı ile İlgili Faktörler

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (ATT)

Proteaz inhibitörü olarak da bilinen AAT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Nötrofil elastaz inhibitörüdür. Kalıtsal AAT eksikliği günümüzde KOAH gelişimine neden olduğu bilinen tek genetik anormalliktir. AAT eksikliği otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkar. Bu genetik hastalık nisbeten genç yaşta şiddetli KOAH gelişenlerde, özellikle onların kardeş ve ailelerinde varsa ve az sigara veya hiç içmeyenlerde şüphe edilmelidir. Sigara içimine maruz kalan AAT eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişir ve eksikliği olmayan insanlara göre şiddetli seyreder (55).

Ailevi ve Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda, KOAH' ın bazı ailelerde birikim gösterdiği, KOAH' lı hastaların akrabalarında KOAH prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (56).

Hava Yolu Aşırı Yanıtlılığı ve Atopi

Bronşlardaki özgül olmayan hiperreaktivitenin KOAH gelişmesinde risk faktörü olabileceği ilk kez "Dutch hipotezi" ile ortaya atılmıştır. Dutch hipotezine göre havayolu aşırı cevaplılığının KOAH için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (4, 54). Havayolu aşırı cevaplılığı, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olup, nasıl KOAH gelişimine sebep olduğu hala tam olarak anlaşılamamıştır.

2.9.4. Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji

Temel olarak inflamasyon, proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesindeki bozulmalar akciğer hasarına ve KOAH gelişimine neden olur.

Patoloji

KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre dört gruba ayrılabilir. Bunlar, geniş hava yolları (santral), küçük (periferik) hava yolları, akciğer parankimine ait patolojik değişiklikler ve diğerleri diye gruplandırılır.

Santral Hava Yolları

İç çapı 2 mm'den büyük kıkırdaklı hava yollarıdır. Santral hava yollarında epitel yüzeyini kaplayan, değişen kalınlıkta mukus tabakası vardır. Kronik bronşitte büyük çaplı bronşlarda mukozada epitel değişiklikler, goblet hücre hiperplazisi, mukosilyer yapı bozulma, silli hücre sayısında ve ortalama sil uzunluğunda azalma görülür (57,58).

Kronik bronşitin en temel değişikliği olan mukus sekresyonu artışının esas nedeni epitel altındaki sero-müköz bezlerdeki hiperplazidir. Sayı ve sıklıkları artmış, egzokrin karakterdeki bu bezler bronş duvarında kalınlaşmaya neden olur. Yüzey epitelinde olabilecek diğer değişiklikler bazal membrana hemen bitişik rezerv hücrelerde artış, silyalı silendirik epitelde hiperplazi ve bazal membranda kalınlaşmasıdır. Akut, yüzey epitelinde erozyon ya da ülserler, bronş yüzey epitelinde skuamöz metaplazi bronş duvarında ayrıca düz kas hücre hiperplazisi de meydana gelebilir.

Periferik Hava Yolları

Periferik hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiyolleri kapsar. KOAH'ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni, bu hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir.

KOAH'ta küçük hava yollarında tespit edilen başlıca potolojik değişiklikler

1. Mukus plaklarıyla lümenin tıkanması
2. Goblet hücre metaplazisi
3. Hava yolu duvarı enflamasyonu
4. Fibrozis
5. Düz kas hipertrofisi
6. Bronşiyol alveol tutamalarının kaybı

7. Bronşiyollerde daralma ve bükülme
8. Hava yolları duvarının kalınlaşması

Akciğer Parankimi

KOAH'ta inflamatuvar olayların akciğer parankiminde neden olduğu patolojik değişiklikler alveol duvar destrüksiyonu ve amfizemdir.

Patolojik anatomik lokalizasyonuna göre 4 temel amfizem tipi vardır.

1. Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrilobüler) amfizem: Sentrilobüler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, respiratuvar bronşiyollerden başlayarak alveol kanalları ve alveollere doğru yayılan, asinusun orta bölümünün tutulup, çevre alveollerin normal bulunduğu amfizemdir. Sıklıkla akciğerlerin üst loblarında ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir.

2. Panasiner amfizem: Panasiner amfizemde asinüsteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve α 1- antitripsin eksikliğinde görülür.

3. Distal asiner amfizem (paraseptal, subplevral, veya lokalize amfizem): Asinusun distalindeki alveol kanalları, alveol keseleri ve alveolleri etkileyen amfizemdir. Terminal respiratuvar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu plevra altlarında görülür. Hastalığın erken dönemlerinde lezyonlar mikroskopik boyutta iken hastalık ilerledikçe lezyonlar makroskopik boyutlara ulaşır ve buller oluştururlar.

4. Düzensiz amfizem: Daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir.

Akciğerde 10 mm'yi aşan boyutlarda boşluklardan oluşan amfizem varsa bullöz amfizem adı verilir. Bullöz amfizem tipik olarak üst loblarda görülür. Makroskopik olarak hemen daima subplevral yerleşimlidir.

Diğer Değişiklikler

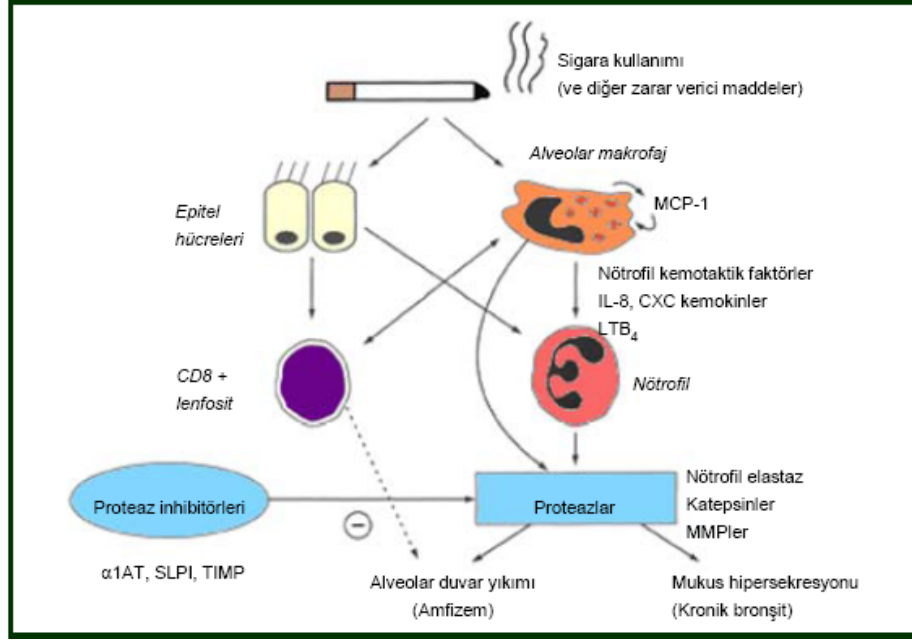
Çok ilerlemiş KOAH'lı hastalarda pulmoner dolaşım, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler meydana gelir. Erken dönemde pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma ve hastalık ilerledikçe orta çaplı pulmoner arterlerin kas tabakasında da artış vardır.

Alveoler hipoksi intrasellüler kalsiyumu artırarak düz kas hücrelerinde kontraksiyon ve böylece pulmoner vazokonstrüksiyona neden olur. Hipoksik periyod uzarsa pulmoner vasküler sistemde yapısal değişiklikler meydana gelir. Pulmoner vasküler yapısal değişiklikler endotelial hücreler, medial düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastların proliferasyonunda artış ve nonmusküler küçük arterlerde muskularizasyon ile karakterizedir. Şiddetli amfizemde aynı zamanda vasküler yatak kaybı da ortaya çıkar.

Kronik hipoksili olgularda artan pulmoner arter basıncına sekonder olarak sağ ventrikülde dilatasyon ve/veya hipertrofi gelişir. Bu bulgular kor pulmonale işaretleridir. KOAH olgularında diyafragmada yapısal değişiklikler ve atrofi ortaya çıkabilir. Diyafragmanın ağırlık ve volüm kaybı, bu hastalarda sıklıkla gözlemlenen malnütrisyona ve kalıcı mekanik yük artışına bağlı olabilir.

Patogenez

Oluşan inflamasyon ve buna ilave olarak, akciğerlerde proteazlar ve antiproteazlar arasındaki dengesizlik ve oksidatif stres KOAH patogenezindeki ana süreçlerdir. KOAH'daki inflamasyon temel olarak sürece katkıda bulunan çeşitli inflamatuvar hücrelere ve bunlardan salgılanan değişik mediyatörlere bağlı olarak gelişir (Şekil 19). Bu inflamatuvar hücrelerden sitokinler ve inflamatuvar mediatörler (özellikle LTB-4, IL-8 ve TNF- α) salınır (4, 59). Bu sitokinler ve inflamatuvar mediatörler hem parankim harabiyetine katkıda bulunurlar hem de mukus hipersekresyonuna sebep olurlar (51, 60, 61).



Şekil 19. KOAH’da inflamatuvar yanıtta yer alan hücre ve mediatörler

KOAH patogenezinden sorumlu mekanizmalardan bir diğeri de antiproteaz sisteminin iyi çalışmamasıdır. Bu iki sistem arasındaki denge bozulduğunda doku harabiyeti ve amfizem ortaya çıkar. Sağlıklı bir organizmaya solunum yolu ile proteaz ya da proteaz üretebilen organizmalar ulaştığında solunum yolu boşluğunda bulunan serum kaynaklı proteaz inhibitörleri (alfa-1 antitripsin, alfa-1 antikomotripsin ve alfa-2 makroglobülinler ve epitel hücrelerinin yapabildiği sekretuar lökoproteaz inhibitörü elafin ve doku matriks metalloproteaz inhibitörü) proteaz aktivitesinin lokal kalmasına, organizmaya zarar vermemesine yardımcı olur.

KOAH’ ta inflamasyon ile birlikte proteazlar arttığında, bunları bloke edecek olan proteaz inhibitörlerinin etkinliği ile ilgili sorunlar başlar. Sigara dumanı (ve muhtemelen diğeri risk faktörleri), inflamasyonun kendisi gibi bir taraftan oksidatif strese neden olurken, diğeri taraftan birçok inflamatuvar hücrenin (makrofaj ve nötrofil) bir seri proteaz salmasına yol açar. Aynı zamanda birçok antiproteazın oksidasyon yoluyla azalması veya inaktivasyonuna neden olur.

KOAH' ta ayrıca oksidan kapasite artmıştır. Bronş-bronşiyol ve alveol duvarında toplanmış olan nötrofil, makrofaj ve lenfositler oksidan kaynağıdır. Akciğeri koruyan antioksidan sistem; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi enzimler ile A, E, C vitamini ve sistein gibi kofaktörlerdir. KOAH'ta antioksidan sistemin savunması azaldığında ve/veya oksidan radikallerin miktarı arttığında akciğer hasarı meydana gelmektedir.

Sonuç olarak artmış proteinaz enzimlerin etkisi ve oksidatif stres baskısı ile submukozal ve adventisyal dokuda artma, ödem, proteoglikan ve kollajen birikimi, müköz bezler ve goblet hücrelerinde yapısal genişleme ve sayısal artış, bronşiyal damarlarda artma ve hava yolu düz kas kitlesinde hipertrofi ve hiperplazi gelişir.

İnflamasyon şiddetli ve uzun sürdüğünde kollajen depolanmasıyla birlikte geri dönüşsüz “elastik recoil” kaybı, obstrüksiyon ve kollapsla sonuçlanabilen “remodelling” gerçekleşmiş olur (59).

Patofizyoloji

KOAH'da akciğerlerdeki patolojik değişiklikler, mukus sekresyonu, silier disfonksiyon, hava akımı sınırlanması, akciğer hiperenflasyonu, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gibi fizyolojik değişikliklere yol açar (62). KOAH'da en önemli fizyolojik değişiklik ekspiratuar hava akımı sınırlanmasıdır. KOAH'ın başlıca fizyopatolojik özelliği olan bu kronik hava akımı sınırlanmasının nedeni kronik obstruktif bronşiolit ve amfizemdir (63).

Mukus hipersekresyonunun KOAH da hava akımı sınırlanmasına katkısı ise halen açık değildir. KOAH'da önemli bir fizyopatolojik değişiklik de, akciğer elastik geri çekilim gücünde azalma, hava hapsi, ekspiratuar akım sınırlanması, hava yolu direncinde artma, ekspirasyon zamanının kısalması gibi faktörlerin etkisi ile gelişen “akciğer hiperenflasyonu” dur. Hava yolu rezistansı, solunum frekansı, inspirasyon kaslarının inspirasyon sonu aktivitesi gibi dinamik faktörler, ekspirasyon sonu akciğer volümünün (EELV), istirahat volümünden yüksek olmasına yol açar. Bu da akciğerlerde, intrensek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEPi) ile karakterli dinamik hiperenflasyona neden olur. PEEPi, KOAH'da nefes darlığı, akciğer gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır (64, 65).

İlerlemiş KOAH'da küçük hava yolu obstruksiyonu, parankim hasarı ve pulmoner damar anormallikleri akciğerin gaz değişim kapasitesini azaltarak hipoksemiye, daha sonra da hiperkapniye yol açar. KOAH'ın ileri evrelerinde hafif ya da orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon KOAH'ın en önemli kardiyovasküler komplikasyonudur; kor pulmonale gelişimi ve kötü prognoz ile ilişkilidir (66).

KOAH'da farklı patogenetik mekanizmalar sonucu patolojik değişiklikler ve bunlara sekonder oluşan fizyolojik anormallikler özetle;

- 1-Mukus hipersekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu
- 2-Hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon
- 3-Gaz değişim anormallikleri
- 4.-Pulmoner hipertansiyon
- 5-Sistemik etkilerdir: Bunlar;
 - Kaşeksi: yağsız kitle kaybı
 - İskelet kas kaybı: apoptozis, atrofi
 - Osteoporoz
 - Depresyon
 - Anemi: normokrom, normostemik
 - Kardiyovasküler hastalık riskinde artış
 - Depresyon-anksiyete
 - Kemik mineral dansitesinde kayıp ve osteoporoz
 - Metabolik sendrom

2.9.5. KOAH'ta Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları

Hastalığın erken dönemlerinde çoğu hastada hiçbir semptom bulunmaz. Hastaları hekime getiren en önemli nedenlerden biride hastalığın seyri sırasında görülen ataklardır.

En önemli klinik bulguları;

Öksürük: Öksürük en sık görülen semptomdur. Hastalarda sabahları daha da şiddetlenen ve çoğu zaman prodüktif, kronik bir öksürük bulunur. Öksürük şiddetinin fonksiyon bozukluğuyla ilişkisi yoktur.

Balgam çıkarma: Balgam çıkarma başlangıçta sadece sabahları söz konusu iken, zamanla günün diğer saatlerinde görülmeye başlar.

Kronik öksürük ve balgam çıkarmanın FEV1'deki düşme ile korelasyon göstermediği fakat bu düşmenin sigara içimi ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir

Nefes Darlığı: Hastalarda başlangıçta ağır eforda, daha sonra günlük aktiviteleri sırasında ortaya çıkan nefes darlığı vardır. Dispne, akciğer fonksiyonlarında belirgin bir kayıp olduğunun göstergesidir. Genellikle ilerleyici olup zaman içinde kalıcı hale gelir.

Hırıltılı solunum: KOAH olgularında hırıltı nadir değildir ve hastalığın geri dönüşlü bileşeninin işaretidir.

Kilo kaybı iştahsızlık: Hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Özellikle amfizem ağırlıklı olgularda kilo kaybı sık rastlanan bir problemdir. Kilo kaybı, fonksiyonel kapasitenin, sağlık durumunun ve mortalitenin belirleyicisi olabilmektedir (67,68).

Anksiyete ve depresyon: Kronik solunum sistemi hastalıklarında kaygı ve depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır. KOAH'lı hastalarda depresyondan bağımsız olarak, hipoksi, hiperkapni, hiperventilasyon ve solunum yetmezliği doğrudan beyin işlevini etkileyerek kognitif bozukluklar ve bellek işlev bozuklukları yaratarak kaygı, korku hissinden, konfüzyon ve deliryuma dek birçok bulguya neden olabilir.

Fizik muayene bulguları

Erken dönem KOAH'da fizik muayene bulguları sıklıkla normaldir.

Hastalık ilerlediğinde bazı bulgular görülür hale gelmeye başlar, ileri evrelerde çoğu hemen hemen patognomoniktir.

Komplikasyonların geliştiği dönemde görülen fizik muayene bulguları;

Ortopne

Zorlu-güç solunumu

Büzük dudak solunumu

Siyanoz

Periferik ödem

Juguler venlerde dolgunluk

Hepatomegali-hassasiyet artışı

Paradoksal solunum

Hipoksemi bulguları:

Siyanoz
Ajitasyon-huzursuzluk
Uykusuzluk
Terleme
Taşipne-taşikardi

Hiperkapni bulguları:

Uyuklama
Dalgınlık
Bilinç kaybı
Asteriksis(Flapping tremor)

2.9.6. KOAH'ta Tanı**Solunum Fonksiyon Testleri**

Solunum şikayeti bulunan bir hastanın değerlendirilmesinde solunum fonksiyonları incelemesi, uygulanması gereken başlıca yöntemdir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak, fonksiyon bozukluğundan sorumlu fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatarak; ayırddedici tanıda, hastalık seyrinin takibinde, uygun tedavinin önerilmesi ve tedavi sonuçlarının objektif değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Pratikte solunum sisteminin elastik ve nonelastik özellikleri statik ve dinamik akciğer volümleri ölçümleri ile belirlenmektedir.

Statik Akciğer Volümleri

Zamanla ilişkilendirilmeden manevraların tamamlanması esasına dayanır (Şekil 20);

1. Soluk hacmi (Tidal volüm) (TV): 500 ml

Her normal solunumda AC'lere alınan veya çıkarılan hava hacmi

2. İspirasyon rezervi (IRV): 3000 ml

Normal soluk hacmi üzerine alınan fazladan soluk hacmi

3. Ekspirasyon rezervi (ERV): 1100 ml

Normal ekspirasyondan sonra, zorlu ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi

4. Rezidüel (artık) Hacim (RV): 1200 ml

En zorlu ekspirasyondan sonra AC'lerde kalan hava hacmi.

5. Vital Kapasite (VC): 4600 ml

Maksimum inspirasyondan sonra maksimum ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi.

$$VC = TV + IRV + ERV$$

6. Total AC kapasitesi (TLC): 5800 ml

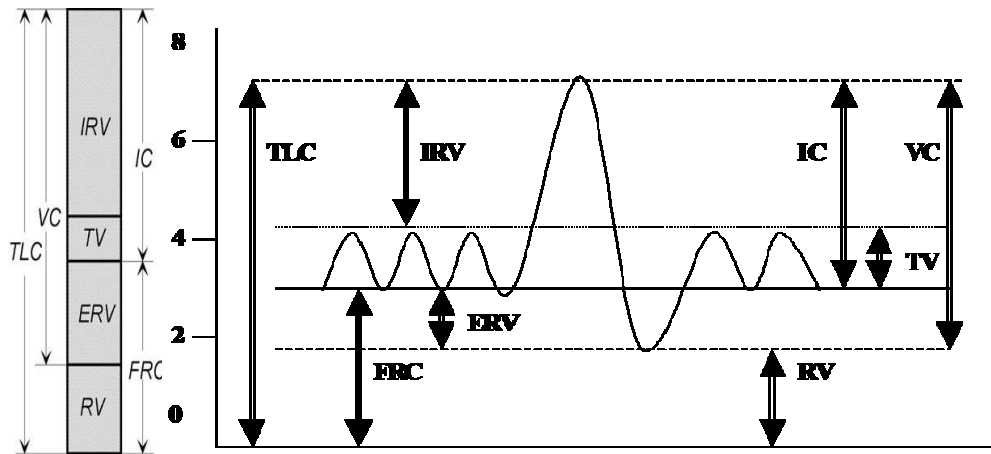
$$TLC = VC + RV$$

7. İspirasyon Kapasitesi (IC): 3500 ml

$$IC = TV + IR$$

8. Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC):

$$2300 \text{ ml, } FRC = ER + RV$$



Şekil 20. Total akciğer kapasitesi ve alt bölümleri.

KOAH'da erken dönemde akciğer volümleri genelde değişmemiş iken, zamanla, özellikle hiperenflasyonun artışı ile birlikte rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri vakalarda bunu total akciğer kapasitesi (TLC) artışı izler. Yine RV/TLC'de artar (69).

Hiperenflasyon gelişen hastalarda FRC'deki artma, inspiratuar kapasite (IC)'deki azalma ile birlikte. Son zamanlarda KOAH'da önemli bir belirteç olarak ileri sürülen IC, hiperenflasyonun dolaylı bir göstergesi olduğu belirtilmektedir.

KOAH'ta FRC, RV, TCL ve RV/TLC artar

Dinamik Akciğer Volümleri

Zorlu ekspirasyon eğrisinin analizi ile ilgili parametrelerdir. Zorlu ekspirasyon eğrisi iki şekilde elde edilir: Birincisi spirometre ile elde edilen, zorlu ekspirasyon volümünün zamanın bir fonksiyonu olarak yazdırılması ile oluşan volüm zaman eğrisi, diğer bir deyimle "zorlu ekspirasyon spirogramı" ya da kısaca spirogramdır (Şekil 21). İkincisi hava akımının volümün bir fonksiyonu olarak yazdırılması ile elde edilen "akım-volüm eğrisi"dir (Şekil 22). Dinamik akciğer volümleri ve hava akım hızları zorlu inspirasyon veya zorlu ekspirasyon sırasında belirlenir. Dinamik spirometri sonuçları volüm-zaman ve akım volüm eğrileriyle ifade edilir (70).

KOAH'taki en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarında azalmadır. KOAH'ta havayolları lümeninin sekresyonla daralması, havayolu duvarında kalınlaşma, intraparakimal havayollarının çevreleyen akciğer dokusunun elastik recoilinde azalmaya bağlı kollaps gibi nedenlerle hava akımında kısıtlanma meydana gelir. Ekspiratuar akımdaki kısıtlanma zorlu vital kapasite (FVC) manevrası ile ortaya konulabilir. Zorlu vital kapasite (FVC) ve akım hızları hem volüm - zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden elde edilebilirler.

Zorlu ekspirasyon =Zorlu vital kapasite (FVC)

Derin inspirasyondan sonra zorlu ve derin ekspirasyonla atılan hava volümüdür (71). Yavaş vital kapasiteden farkı kişinin en kısa sürede en fazla volümü atmaya zorlanmasıdır. Hem sağlıklı kişilerde, hem de obstrüktif veya restriktif hastalığı bulunanlarda ekspirasyon öncesinde derin inspirasyonun zamanlamasının FVC manevrasını etkilediği gözlenmiştir Normal kişide FVC, VC'den (vital kapasite) bir miktar daha az veya hemen hemen eşittir.

Havayolu obstrüksiyonunda zorlu ekspirasyonun yarattığı bronşiler kollaps nedeniyle FVC daha düşüktür. Amfizemde küçük havayollarının doku desteğinin azalması, kronik bronşit, astım, bronşektazi ve kistik fibroziste mukus tıkaçları ve bronşiler konstriksiyon buna neden olur.

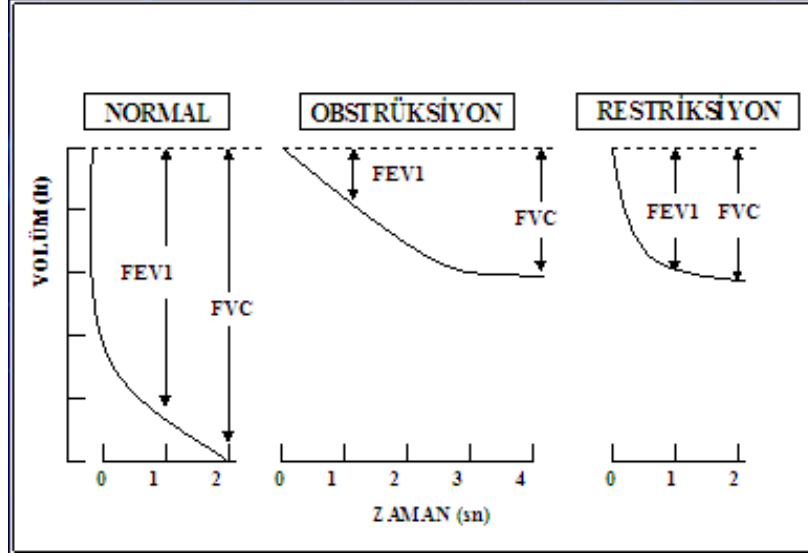
Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümü (FEV_1), derin inspirasyondan sonra derin ekspirasyon sırasında elde edilen maksimal akım hızı olarak tanımlanan tepe akım hızı (PEFR) ve zorlu ekspirasyonun %25'indeki akım hızı (FEF_{25}) yüksek akciğer volümleri düzeyinde elde edilen maksimal akımlar olup, trakea ve ana bronşlar gibi büyük havayollarının akım özelliklerini yansıtırken düşük volüm seviyelerindeki akımlar olan FVC'nin ortasındaki %50'lik bölümünde (FEF_{25-75}),

volümlerin %50 (FEF₅₀) ve 75'inin (FEF₇₅) atıldığı seviyelerde ölçümler ise periferik havayolları obstrüksiyonunun ortaya konulmasında daha duyarlıdır. FEF₂₅₋₇₅ değeri obstrüktif paternde her zaman azalmıştır. Bazı kişilerde FEV₁/FVC oranı normal iken FEF₂₅₋₇₅ değeri düşük olabilir. Fakat FEF₂₅₋₇₅ düşüklüğü tek başına obstrüksiyon kriteri olarak alınmamalıdır.

Obstrüktif hastalıklar arasında obstrüksiyonun lokalizasyonu bakımından farklılıklar vardır. Astmada hava akımının kısıtlandığı primer alan büyük havayolları iken KOAH'ta ilk etkilenen alan periferik havayollarıdır. Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan birinci saniye ekspirasyon volümü (FEV₁) kolay ölçülebilmesi ve havayolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla daha az değişkenlik göstermesi nedeniyle havayolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. Hem volüm-zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden elde edilebilir. FEV₁ genellikle büyük havayollarındaki değişimleri yansıttığı için KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Hafif şiddetteki KOAH'ta FEV₁/FVC oranı duyarlı bir indeks olarak kabul edilirken, orta-ileri dereceli KOAH'ta FEV₁ değerinin hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir.

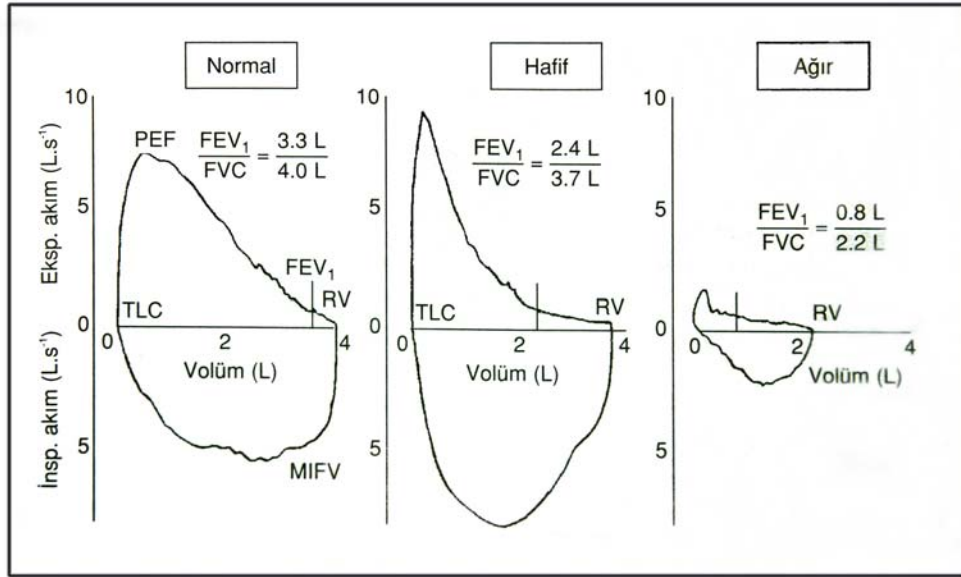
Zamanlı zorlu ekspiratuar volüm, zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren belirli zamanlarda atılan volümü tanımlar. Bu parametrelerden en önemlisi FEV₁'dir. FEV₁ zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümüdür. Normalde volümlerin %80'i birinci saniyede atılır. FEV₁ vital kapasiteye oranlanarak FEV₁% şeklinde ifade edilir. Bu parametre genellikle küçük havayollarını yansıtır. Mukus sekresyonu, bronkospazm, inflamasyon veya elastik doku kaybı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan havayolu obstrüksiyonu FEV₁'de azalmaya neden olur. Ancak erken dönemde küçük havayollarındaki obstrüksiyonu yansıtmaz. Restriktif patolojilerde ise FVC'deki azalmaya bağlı olarak azalır. FEV₁ kooperasyon ve hasta eforuna bağımlı bir parametredir.

FEV₁/FVC oranı ilk kez 1949'da Tiffeneau tarafından kullanılmıştır. Bu oran yaşla negatif korelasyon gösterir. Bu nedenle FEV₁ değeri normal (1. Saniyede atılan volümün, ekspiratuar volümün %80 veya üzerinde olması) olan hastalarda FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusu olarak kabul edilmiştir (59).



Şekil 21. Volüm-zaman eğrisi: Obstrüktif olgularda eğrinin eğiminde azalma ve ekspirasyon süresinde uzama gözlenirken, restriksiyonda ekspire edilen volüm obstrüksiyona benzer olmakla birlikte büyük kısmı 1.saniyede atılır.

Zorlu ekspirasyonda X eksenine volüm, Y eksenine akım hızı olmak üzere iki değişkenin aynı anda yazdırılması ile ortaya çıkan eğriye "maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi" (MEAV) denir. RV'den (rezidüel volüm) TLC'e (total akciğer kapasitesi) kadar yapılan maksimum inspirasyonla elde edilen eğri de "maksimum inspirasyon akım-volüm eğrisi" (MIAV) dir. Bu eğrilerin analizinde en sık kullanılan parametreler "ekspirasyon tepe akım hızı" (PEFR), vital kapasitenin % 75, % 50 ve % 25'indeki FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅ akım hızlarıdır.



Şekil 22. KOAH'ta Akım Volüm Halkası.

Obstrüktif ventilatuar defekt, maksimal hava akımının VC'ye oranla belirgin şekilde azalmış olması şeklinde tanımlanır. Hava akımında kısıtlanmayı gösterir ve havayollarındaki daralma sonucudur.

Özetle havayolu obstrüksiyonunun ortaya konulmasında spirometrik inceleme en etkin methodur. Havayolu obstrüksiyonu ekspiratuar akım hızlarında azalmayla karakterizedir. Akım hızındaki azalma volüm-zaman eğrisinin eğiminde azalma ve akım volüm eğrisinde de ekspiratuar kolda eğimin azalması ve konkavlığın artması şeklinde görülür.

Obstrüksiyonda FVC azalmakla birlikte FEV₁'deki azalma çok daha belirgindir, dolayısıyla FEV₁/FVC oranı azalır. FEV₁/FVC oranındaki azalma obstrüksiyonun temel göstergesidir (54).

Hafif şiddetteki KOAH'ta FEV₁/FVC oranı duyarlı bir indeks olarak kabul edilirken, orta-ileri dereceli KOAH'ta FEV₁ değerinin hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. Dolayısıyla GOLD KOAH'da hava akımının şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV₁'in mutlak değeri ve FEV₁/FVC oranının birlikte değerlendirilme zorunluluğunu getirmiştir (59).

KOAH, FEV₁ değeri göz önüne alınarak "hafif, "orta" ve "ağır" şeklinde sınıflandırılabilir. Son yıllarda yayınlanan ulusal ve uluslararası tanı ve tedavi

rehberlerinde derecelendirme konusunda değişik öneriler sunulmuştur. Örneğin ATS ve ERS KOAH'ı sınıflamak için FEV₁'i dikkate almıştır (43,44).

BTS ise sınıflamada öksürük, balgam çıkarma ve fizik muayene bulgularını göz önüne alır (72). Türk Toraks Derneği'ne göre ise FEV₁> %70 ise hafif, %50-70 orta, %35-50 ileri, < %35 çok ileri KOAH olarak sınıflandırılmıştır. FEV₁' e göre KOAH' ın sınıflandırılması Tablo 5'te sunulmuştur.

Spirometrik sınıflandırma hastanın sağlık durumunu belirlemeyi sağlar. Atakların gelişimini ve mortaliteyi tahmin etmede yardımcıdır. KOAH'lı hastalarda, hastalığın ağırlılığının değerlendirmesinde SFT'leri diğer tüm laboratuvar yöntemlerinden üstündür ve geniş hasta popülasyonlarına uygulanacak şekilde tasarlanmıştır (73).

Tablo 4. SFT'ye göre KOAH' ın Sınıflandırılması

Evreleme sistemi	Hafif	Orta	Ağır	
ERS (FEV ₁)	<%70	%50-69	<%50	
ATS (FEV ₁)	>%50	%35-49	<%35	
Toraks Derneği (2000)	%70	%50-69	%35-50	
BTS (FEV ₁) Öksürük Dispne Akciğer FM Diğer FM	% 60-79 Sigara öksürüğü Minimal N N	% 40-59 Öksürük±balgam Egzersizde Wheezing N	< %40 Belirgin Egzersiz ± istirahatte Wheezing ±hiperinflasyon Siyanoz, ödem	
GOLD	Evre: Riskli Spirometre normal	Evre I:Hafif KOAH FEV ₁ /FVC <%70 FEV ₁ > %80	Evre II: Orta KOAH FEV ₁ /FVC<%70 %50<FEV ₁ <%80	Evre II: Ağır KOAH FEV ₁ /FVC<%70 %30<FEV ₁ <%50

Yıllık FEV₁ düzeyindeki azalmanın tespiti progresyon ve mortalite hakkında bilgi verir. FEV₁'in yılda 50ml'den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. FEV₁'in yıllık azalma hızını saptamak için, en az 4 yıllık seri ölçümlere gerek vardır. FEV₁ değeri beklenenin %50'sinden daha aşağıya düştüğünde mortalite oranları artmaktadır.

Arter Kan Gazları

Arter Kan Gazı Analizi

KOAH, oluşturduğu akut ve kronik hipoksi ve hiperkapni ile çeşitli serebral fonksiyonları etkileyebilir. Özellikle akut hipoksi ve hiperkapni atakları ve daha da önemlisi kronik hipoksi ve hiperkapni ile birçok organ etkilenmekte, kognitif(bilişsel) performansı düşürmekte ve yaşam aktivitelerinde önemli kısıtlamalara neden olmaktadır. Arter kan gazı ölçümlerine oksimetre ile SaO₂<%92 olduğunda, FEV₁ değeri beklenen değer %40'ından az olan veya sağ kalp yetmezliği ve solunum yetmezliğinin klinik bulguları bulunan hastalarda yapılmalıdır. Atağın ağırlığının değerlendirilmesinde yardımcıdır. KOAH'lı hastalarda arter kan gazında erken evrede hafif hipoksemi varken ileri evrede hipoksemi, hiperkapni ve asidoz gelişir.

Kan gazları uykuda, hastalığın alevlenmelerinde ve egzersiz sırasında kötüleşebilir (4, 54, 59). Bu analiz, ek mekanik ventilasyon desteği gerekip gerekmiyeceğini gösteren değerli bilgiler de sağlar.

Oda havası solurken, arteriyel kanda parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO₂) > 50mmHg olması ile birlikte veya tek başına parsiyel oksijen basıncının (PaO₂)'nin < 60mmHg olması solunum yetmezliğini gösterir (59).

Arter Kan Gazlarının Yorumlanması

Oksijenasyonu değerlendirmek için PaO₂, ventilasyonu değerlendirmek için PaCO₂, gaz alışverişini değerlendirmek için P(A-a)O₂ hesaplanır. Asit-baz dengesi incelenir.

Arter kanında oksijen parsiyel basıncının azalmasına hipoksemi denir (PaO₂<80mmHg) ve 60-79 mmHg hafif derecede, 40-59 mmHg orta derecede, <40 mmHg ileri derecede hipoksemi söz konusudur.

Ventilasyon/Perfüzyon dengesizliği, alveoler hipoventilasyon, diffüzyon defekti ve şant oluşumunun hipokseminin oluşumundaki ana mekanizmalar olduğu bilinmektedir.

Arteriyel kanda karbondioksit basıncının artmasına hiperkapni denir ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg). Hiperkapni oluşum mekanizmaları ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve alveolar hipoventilasyondur.

Asit-baz dengesini değerlendirmek açısından pH, PaCO_2 ve HCO_3 düzeyleri incelenmelidir. Asit-baz bozukluğunun akut-kronik basit veya mikst özelliği belirlenir (Tablo 6).

Tablo 5.Asit-baz dengesizliğinde pH, PaCO_2 ve HCO_3 oluşan değişimler

	Ph	PCO₂	HCO₃
Respiratuvar asidoz	Azalır	Artar	Normal
Respiratuvar alkaloz	Artar	Azalır	Normal
Metabolik asidoz	Azalır	Normal	Azalır
Metabolik alkaloz	Artar	Normal	Artar

Radyolojik bulgular

Göğüs Radyografisi

P-A Akciğer grafisi özellikle akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek hastalıkların ve akut ataklarda pnömoni ve pnömotoraks gibi diğer hastalıkları dışlamak (51) veya atak nedenini belirlemek için ilk değerlendirmede yararlıdır. Erken dönemde sıklıkla normaldir. KOAH tanısı için duyarlı değildir.

P-A grafide diyafragmaların aşağıda ve düzleşmiş olması, kalp gölgesinde daralma, kalp gölgesi altında havalı akciğer dokusu, her iki akciğerde havalanma artışı ile birlikte pulmoner vasküler yapılarda incelme sonucu akciğer alanlarında hiperlüksensi (74) özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal havalı gölgenin artmış olması amfizeme özgüdür. Kronik bronşitli hastaların %21-50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Kronik bronşitli hastalarda izlenen temel

radyolojik bulgular; bronş duvarı kalınlaşmaları ve parankimde artmış lineer izler, bronkovasküler dallanmada artış (dirty lung-kirli akciğer) şeklindedir (75, 76).

KOAH' ta göğüs radyografileri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale bulguları: sağ pulmoner arterin inen dalının 18 mm daha geniş olması, sağ ventrikül hipertrofinine sekonder, kalp gölgesinde genişleme, lateral grafide retrosternal mesafede daralmadır.

Bilgisayarlı Tomografi

KOAH tanısında özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), standart göğüs radyografisine oranla daha duyarlı ve özgüdür. YRBT özellikle amfizem tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir ve parankimdeki lezyonlar, büller ve amfizem tipi hakkında bilgi verir.

Sentrilobüler amfizem daha çok üst zonlarda milimetrik boyutta radyolüsen alanlar şeklinde görülür. Panlobüler amfizem alt loblarda, merkezde pulmoner arter etrafında parankim yokluğu, çevresinde interlobüler septaların varlığı ile tipik bir görünüm sergiler. Paraseptal amfizem subplevral (periferik akciğer alanlarında) yerleşen iyi sınırlı fokal düşük dansiteli alanlar şeklindedir (74). Kronik bronşite özgü bilgisayarlı tomografi ve YRBT bulgusu yoktur. Bronş duvarı kalınlaşmaları, eşlik eden amfizeme ait bulgular ve akciğer parankim dansitesinde değişiklikler izlenebilir.

Diğer Tanı Yöntemleri

Difüzyon Testi:

Difüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO) için en sık kullanılan yöntem, nefesin 10 sn tutulması esnasında CO uptake hızını ölçülmesi şeklindedir. DLCO, KOAH' ta özellikle de amfizemin (alveolo–kapiller yatak kaybına bağlı olarak) ön planda olduğu olgularda azalmaktadır (77).

Ancak sigara içimi, anemi ve diğer akciğer hastalıkları (akciğer fibrozisi ve tromboembolizm gibi) bu testi etkileyebilir. Bu nedenle amfizemli hastalarda düşük bir DLCO, önemli derecede alveolar destrüksiyonu göstermesine rağmen, normal bir DLCO KOAH tanısını ekarte ettirmez. DLCO, amfizemi astımdan ayırmada önemlidir. Astımda DLCO normal hatta yüksek bulunabilir (51).

Rutin Kan Tetkikleri

Kronik hipoksemi varlığında hemoglobin ve hemotokrit düzeylerinde yükselme ile sekonder hipoksemi görülür. Kan lökosit sayısı ise akut ataklar dışında normaldir.

Elektrokardiyografi (EKG)

KOAH'a özgü EKG değişiklikleri yoktur. Ancak sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait EKG değişiklikleri bulunabilir (51).

Ekokardiyografi (EKO)

Ağır KOAH hastalarının tümünde pulmoner hipertansiyon gelişir ve hipertansiyon derecesi, hastalığın prognozu ile ilişkilidir (51). EKO ile pulmoner vasküler basınç, sağ ventrikül fonksiyonu ve boyutları değerlendirilebilir

Reversibilite testi

KOAH'ı astımdan ayırt etmekte, reversibilitenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılır

Bronş hiperreaktivitesi

KOAH hastalarında inhalasyon yoluyla verilen histamin veya metakoline karşı bronş hiperreaktivitesi belirlenmesi esasına dayanır. Test özellikle astım alerjik rinit, sigara kullanma, konjestif kalp yetmezliği ve mitral darlığında da pozitif olabilir.

Balgam Muayenesi

Stabil KOAH'lı hastalarda, balgam mukoid niteliktedir ve sitolojik muayenede baskın hücreler makrofajlardır. Akut alevlenmelerin en sık sebebi enfeksiyon olduğu için, bu dönemlerde artış gösteren balgam, gram boyaması ve kültür ile değerlendirilebilir.

Polisomnografi

KOAH'ta hipoksemi uykuda derinleştiği için, polisomnografi uyku çalışması yapılabilir. Rutin değerlendirme için gerekli değildir.

2.9.7. Doğal Seyir ve Prognoz

Hastalığın seyri benzer olmayıp kişiden kişiye büyük farklılıklar göstermektedir. Akciğer fonksiyonundaki hızlanmış azalma, halen KOAH'ın en önemli özelliğidir. KOAH genellikle ilerleyici bir hastalıktır. Hasta zararlı maddelerle, özellikle

de tütün dumanı ile karşılaşmayı sürdürürse bu durum daha belirgin hale gelir. Fakat bu karşılaşma durdurulursa, yaşlanmaya ikincil akciğer fonksiyonundaki normal azalmaya bağlı olarak hastalık hala ilerleyebilir. Fakat, ciddi hava akımı kısıtlanmasının varlığında bile, zararlı maddelerle karşılaşma durdurulursa, akciğer fonksiyonunda biraz iyileşme ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlama ve hatta durma mümkün olabilir.

KOAH morbidite ve mortalitesinin en önemli belirleyicisi 1. saniye zorlu ekspirasyon volümündeki (FEV_1) azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV_1 azalması ile değerlendirilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV_1 değeri, yaklaşık 35 yaşından sonra her yıl 25-30 ml kadar azalır. Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml' ye kadar ulaşabilmektedir. Bu nedenle sigaranın bırakılması hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

FEV_1 düşüşündeki hız, akciğer fonksiyonlarındaki düşüş ve kötü prognozla ilişkilidir. Hastalığın takibinde FEV_1 değerleri iyi bir prognostik göstergedir (42). Ayrıca FEV_1/FVC oranının beklenen değerin %70'inden az olması da FEV_1 'deki hızlı düşüşün habercisi olabilir (64). Hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüş özelliği taşıması, prognoz açısından olumlu bir faktördür. Ağır hava yolu obstrüksiyonu varsa ve hiperkapni ile birlikte ise, prognoz kötüdür. Prognoz, özellikle FEV_1 değeri beklenenin %50'si olan hastalarda kötüdür.

KOAH'ta ölümler genellikle akut solunum yetmezliği, pnömoni, pnömotoraks, kardiyak aritmi veya akciğer embolisi gibi komplikasyonlar sonucu olmaktadır.

2.9.8. Ayırıcı Tanı

KOAH'ın ayırıcı tanısında dispneye neden olan ve/veya hava akımı kısıtlanması ile seyreden hastalıklar yer almaktadır. Bu hastalıkların başında astım gelmektedir. Sigara içme öyküsü, radyolojik amfizem, difüzyon kapasitesinde düşüklük ve kronik hipoksemi KOAH tanısını desteklerken, atopi, reversibilite varlığı astım tanısı lehine bulgulardır. Yine de hem astım hem de KOAH özelliklerinin bulunduğu bir grup hastada ayırt etmek mümkün olmayabilmektedir KOAH ile astım arasındaki farklar tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 6. KOAH ile Astım arasındaki farklar

Klinik Özellikler	KOAH	ASTİM
Her yaşta başlangıç	-	++
Ani başlangıç	-	++
Sigara öyküsü(halen veya daha önce)	+++	+
Atopi	+	++
Eozinofili (total IgE artışı)	+	++
Tekrarlayan nefes darlığı wheezing	+	++
Nazal semptomlar	-	+
Başlıca anormallikler		
Hava yolu hiperreaktivitesi	++	+++
Reversibilite (erken ve/veya tam)	+	++
Parankim harabiyeti	++	-
Difüzyon kapasitesinde azalma	++	-
(-) hemen hiç yok, (+) bazen var, (++) genellikle var, (+++) hemen daima var		

Bugünkü bilgilerimize göre KOAH'ı beraberinde anormal bir inflamatuvar yanıtın bulunduğu ilerleyici karaktere sahip kronik bir hava akımı sınırlanması olarak tanımlamak mümkündür (45) Hava akımı obstrüksiyon bütünüyle reversibl (geri dönebilen) bir kısıtlanma değildir. Ancak kısmen düzelebilmektedir. Bu yeni tanımda daha önceki tanımlardan farklı olarak inflamasyona, ama özellikle de anormal inflamasyona dikkat çekilmektedir.

2.9.9. KOAH'ta Atak ve Önemi

KOAH Atağının Tanımı ve Sınıflandırılması

KOAH seyri sırasında ortaya çıkan akut kötüleşme periyotlarına atak denmektedir. Atak “stabil KOAH olgusunda dispnede artış, balgam volüm ve renginde değişiklik, öksürükde şiddetlenme ve günlük aktivasyonda azalma ile kendini gösteren tedavi değişikliği gerektiren akut kötüleşme” şeklinde tanımlanabilir.

KOAH Atak Nedenleri;

- Trakeobronşial enfeksiyonlar
- Hava kirliliği
- Pnömoni
- Pulmoner emboli
- Pnömotoraks
- Göğüs travması
- Sedatifler, narkotikler ve beta-blokerlerin aşırı dozda kullanılması
- Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler
- Metabolik hastalıklar (diabet, elektrolit bozukluğu, vs.)
- Beslenme bozukluğu
- Solunum kas yorgunluğu
- Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, vs.)
- Düzensiz tedavi
- Uygunsuz oksijen tedavisi

Atakların sınıflandırmasında bir görüş birliği yoktur. Ancak KOAH'taki akut atakları şöyle sınıflandırabiliriz (78).

Hafif: medikasyon ihtiyacında artma, kendi kendilerine idare etme,

Orta: medikasyon ihtiyacı arttığı zaman ek medikal yardım istemeleri,

Ağır: hastanın durumunda ani ve/veya hızlı kötüleşme, hospitalizasyon gerektirme,

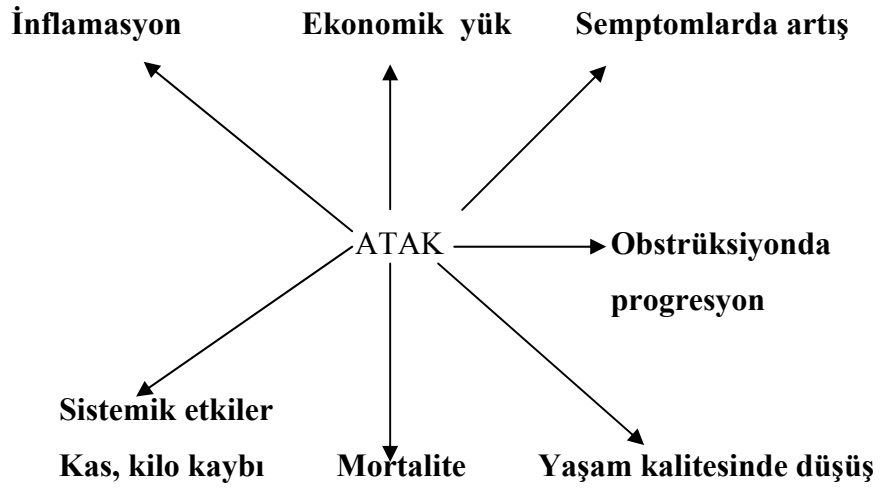
Atak hastaları değerlendirileceği zaman birkaç özellik dikkate alınmalıdır. Bunlar; KOAH'ın evresi, eşlik eden hastalıkların varlığı ve önceki ataklara ilişkin öyküdür. Fizik muayenede hemodinamiye ve solunum sistemine atağın etkisi değerlendirilmelidir.

KOAH'ta Atakların Önemi

KOAH'daki mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni ataklardır. Özellikle, dirençli hipoksi, ileri yaş, malnütrisyon ve eşlik eden hastalıkların varlığı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (Şekil 23). KOAH atağında ventilasyon/perfüzyon dengesi daha da bozularak hipoksemi ve solunum kas disfonksiyonu sonucu alveoler hipoventilasyon ve CO₂ retansiyonu gelişebilir. Atak FEV₁'deki yıllık düşüşü arttırmakta hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır.

Yapılan araştırmalarda atak sıklığı akciğer fonksiyonlarında hızlı azalmayla ilişkili bulunmuştur (79, 80).

KOAH'lı hastalarda atak riski, aktif sigara içiciler arasında en yüksektir. Sigarayı bırakma atak sıklığını neredeyse 1/3 oranında azaltır. Sık atak geçiren hastaların (> 3/yıl) yaşam kaliteleri de kotudur. KOAH atakları astım ataklarına oranla daha uzun sürerler. Ağır ataklı hastaların iyileşme süresi daha uzundur ve ağır atak akut solunum yetmezliğine neden olabilir. KOAH atağı ile başvuran hastaların yaklaşık yarısı 6 ay içinde tekrar başvurur, %70'i ise taburcu olduktan sonra 1 yıl içinde tekrar başvurur (81, 82).



şekil 23. KOAH'ta atak ve etkileri

KOAH'ta Tedavi:

KOAH ilerileyici ve irreversibl bir hastalıktır. KOAH'ın halen kesin tedavisi bulunmamaktadır. KOAH'lı hastada tedavinin hedefleri:

1. Hastalığın ilerlemesini önlemek
2. Semptomları iyileştirmek
3. Egzersiz toleransının arttırmak
4. Yaşam kalitesini düzeltmek
5. Komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek
6. Mortaliteyi azaltmak

Tedaviye başlarken hasta KOAH hakkında bilgilendirilmeli ve tedaviye uyumunun muhakkak gerekli olduğu belirtilmelidir.

Tedavi Programı

1. Risk faktörlerinin azaltılması (sigaranın içiminin bırakılması ve çevresel, mesleki nedenli maruz kalmanın kontrolü)

2. Stabil KOAH'ın tedavisi
3. Alevlenmelerin tedavisi

1.Risk faktörlerinin azaltılması

Sigara içiminin bırakılması

Her hastaya özel bir girişimle sigaranın bırakılması gerekliliği anlatılmalıdır. Hastalara kalıcı bırakma sağlanana kadar tekrarlayıcı tedaviler önerilmelidir. Eğer önerilerle ve sosyal destek ile sigara bıraktırılamıyorsa ilaç tedavisi önerilir. İlk aşamada kullanılan ilaçlar bupropion SR, nikotin sakız, nikotin inhaler, nikotin nazal sprey ve nikotin yamadır. Günümüzde sigarayı bırakma da en etkin tedavi yönteminin bupropion ve nikotin preparatlarının birlikte kullanılması olduğu gösterilmiştir (4).

Mesleki ve çevresel kirliliğin önlenmesi

Kronik olarak zararlı partikülerin inhalasyonu KOAH gelişimine neden olmakla beraber, aynı zamanda alevlenme nedenidirler. Bu kişilere uygun maske ve koruyucu cihazlar kullanması önerilir.

2. Stabil KOAH'ın Tedavisi:

Günümüzde KOAH' da etkili ilaçlar bulunmakta olup, tüm semptomatik hastalara bu ilaçlarla tedavi girişimi uygulanmalıdır.

Mevcut ilaçlarla yapılan tedavi semptomları azaltabilir veya ortadan kaldıracabilir, egzersiz kapasitesini artırabilir, alevlenmelerin sayısını ve şiddetini azaltabilir ve sağlık durumunu iyileştirebilir. Fakat, bugüne kadar hiçbir ilaç tedavisinin, akciğer fonksiyonundaki azalma hızını değiştirdiği gösterilememiştir (55).

Bronkodilatör ilaçlar

Klinik pratikte üç tip bronkodilatör ilaç yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar; beta-agonistler, antikolinergik ilaçlar ve metilksantinlerdir. Bronkodilatör tedavinin en önemli sonucu hava yolu düz kasında gevşeme ve tidal solunum sırasında akciğer boşalmasında iyileşme olarak görünmektedir.

Beta-agonistler, hücre içi siklik adenozin mono fosfat (cAMP) seviyesini artırarak kalsiyum konsantrasyonunu değiştirirler. Sonuçta düz kas tonusunda azalma meydana gelir. En çok inhalasyon yolu ile kullanılırlar fakat oral ve intravenöz yolları da mevcuttur. Kısa ve uzun etkili iki formu bulunmaktadır.

Anti-kolinergikler, asetilkolinle ile asetilkolin reseptörüne bağlanmak için yarışarak hücre içinde 3-5 siklik guanozin mono fosfat (cGMP) seviyesini arttırıp düz kas tonusunda azalma sağlarlar. Kısa etkili (ipratropium bromid) ve uzun etkili (tiotropium bromür) olmak üzere iki formu mevcuttur. İnhalasyon yolu ile kullanılırlar.

Metilksantinler (teofilin), zayıf bir bronkodilatör ilaç olup, anti-inflamatuvar özellikliği de mevcuttur. Fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu yapması, katekolamin salınımını arttırması, solunum merkezini stimule etmesi, diyafram kasılmasını arttırması, diüretik etki gibi etkileri vardır. Dar terapötik indeksi ve karmaşık farmakodinamiği ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. Bu yüzden serum seviyesinin yakından takibi önemlidir.

Antiinflatuvar tedavi (steroidler)

Steroidler, inhalasyon veya sistemik yolla kullanılmaktadır. Astımla karşılaştırıldığında KOAH'daki etkileri daha az olmakla birlikte, glikokortikoidler inflamatuvar döngünün değişik noktalarına etki ederler.

Antibiyotikler

KOAH'da antibiyotiklerin kullanımı, enfeksiyöz alevlenmeler veya diğer bakteriyel enfeksiyonlar dışında önerilmemektedir.

Oksijen tedavisi

Uzun süreli oksijen tedavisi, hipoksemik hastalarda sağkalımı, egzersizi, uyku ve kavrama fonksiyonunu iyileştirir.

3. KOAH'ta Alevlenme Tedavisi:

Ağır alevlenmelerin 1/3'ünde alevlenme nedeni bulunamamıştır. Atak tedavisi, hastaların klinik prezentasyonuna göre değişir (4). KOAH'ta atak tedavisini ayakta, hastanede yatan ve yoğun bakım ünitesi gerektiren hastalarda tedavi şeklinde 3 basamakta değerlendirebiliriz. Hastaların klinik prezentasyonuna göre değişiklik gösteren atak tedavisi, Tablo 7, 8, 9'da özetlenmiştir.

Tablo 7. KOAH Atak'ta Ayakta Tedavi

Hasta eğitimi İnhalasyon tekniğinin kontrolü Hava haznesinin kullanımını gözden geçirmek
Bronkodilatörler Kısa etkili β 2-agonist ve/veya ipratropium ölçülü doz inhalelerin hazne veya nebulizer ile verilmesi Eğer hasta birini kullanamıyorsa uzun etkili bronkodilatör eklenmesi
Kortikosteroidler (doz farklı olabilir) Prednizon 30-40 mg/gün, oral olarak, 10-14 gün İnhale kortikosteroid kullanımı
Antibiyotikler Balgam özellikleri değişmiş hastalarda başlanabilir Antibiyotik seçimi lokal bakteriyel direnç paternlerine göre olmalıdır Amoksisilin/ampisilin, sefalosporinler Doksisiklin Makrolidler Önceki antibiyotik tedavisi başarısız olmuşsa: Amoksisilin/ klavulanat Solunumsal florokinolonlar

Tablo 8. Hastanede Yatan Hastalar İçin Tedavi

<p>Bronkodilatörler Kısa etkili β2-agonist ve/veya ipratropiyum ölçülü doz inhalerin hazne veya nebulizer ile verilmesi Destek O₂ (eğer SaO₂ <%90 ise)</p> <p>Kortikosteroidler Eğer hasta oral alımı tolere ederse, prednizon 30-40 mg/gün, 10-14 gün Eğer oral alımı tolere edemezse, aynı dozda, İ.V., 14 gün İnhaler kortikosteroidin ölçülü doz inhaler veya nebulizer ile verilmesi</p> <p>Antibiyotikler (lokal bakteri direnç paternlerine göre) Balgam özellikleri değişmiş* hastalarda başlanabilir Antibiyotik seçimi lokal bakteri direnç paternlerine göre olmalıdır Amoksisilin/klavulanat Solunumsal florokinolonlar (gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) Eğer psödomonas türleri ve/veya enterobakter türlerinden şüpheleniliyorsa kombinasyon tedavisi</p>
--

Tablo 9. Yoğun Bakım Ünitesi Gerektiren Hastalarda Tedavi

<p>O₂ desteği Ventilatuar destek Bronkodilatörler Kısa etkili β2-agonist ve/veya ipratropiyum ölçülü doz inhalerin hazne veya nebulizer ile verilmesi, her 2-4 saatte bir 2 puf Ventilatör takibinde ise, ölçülü doz inhaler Uzun etkili β2-agonist</p> <p>Kortikosteroidler Eğer hasta oral alımı tolere ederse, prednizon 30-40 mg/gün, 10-14 gün Eğer oral alımı tolere edemezse, aynı dozda, İ.V., 14 gün İnhaler kortikosteroidin ölçülü doz inhaler veya nebulizer ile verilmesi</p> <p>Antibiyotikler (lokal bakteri direnç paternlerine göre) Antibiyotik seçimi lokal bakteri direnç paternlerine göre olmalıdır. Amoksisilin/klavulanat Solunumsal florokinolonlar (gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) Eğer psödomonas türleri ve/veya enterobakter türlerinden şüpheleniliyorsa kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.</p>
--

3. MATERYAL VE METOD

Araştırma Mart 2009 – Kasım 2009 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları servisine daha önce anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri (SFT) sonuçlarına göre KOAH tanısı konulmuş ve enfeksiyon kaynaklı atak nedeni ile yatırılan 30 hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu katılımcı ile yapıldı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na çalışmanın amacı, nasıl yapılacağı, hangi kurallara uyulacağı hakkında bilgi verilip Etik Kurul'dan onay alındı. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onay alındı.

KOAH hastaların hepsi erkek olup, yaşları 43 ve 79 arasında değişmekte idi. Ortalama yaşları $63,2 \pm 8,98$ cm idi. Çalışmaya kontrol grubu olarak 25 gönüllü sağlıklı katılımcı alındı. Kontrol grubundaki katılımcıların hepsi erkek olup, yaşları 42 ve 74 arasında değişmekte idi. Ortalama yaşları $58 \pm 9,84$ cm idi. Tüm katılımcıların yaş, sigara kullanımı, boy, kilo ve beden-kitle indeksi $-\text{kilo}/(\text{boy})^2$ - (BKİ) kaydedildi.

Çalışmaya diabetes mellitusu, hipertansiyonu, sol kalp yetmezliği, vasküler problemleri olan, polisitemia, temporal arterit gibi eşlik eden patolojileri bulunan, halen aktif sigara içen ve intraoküler basınç yüksekliği bulunan, B-mod US ile oküler patoloji saptanan kişiler dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen KOAH hastalarının Göğüs Hastalıkları servisine yatırılıp tedavi başladıktan sonraki ilk 10 günlük süreci atak dönemi, hastanın bulgu ve semptomlarının düzeldiği süreç ise remisyon dönemi olarak kabul edildi. Hastalara uzun etkili beta-2 agonist (Formoterol, salmeterol), inhale antikolinerjik (İprotropium bromid), metil-ksantin (teofilin), parenteral/oral steroid ve antibiyotikten oluşan standart atak tedavisi, hastanın semptom ve bulgularının düzelmesine göre 7 ila 10 gün uygulandı. Gerekli görüldüğünde oksijen tedavisi de eklendi.

KOAH hastalarının atak sırasında arter kan gaz (AKG) ölçümleri, kan gazı cihazı (Roche Omni® S1, Basel, İsviçre) ile çalışıldı ve arteriyel kanda oksijen (PaO_2) ile karbondioksit (PaCO_2) parsiyel basınçları, oksijen saturasyonu (SaO_2) ve pH değerlerine bakıldı.

Hastalar remisyonunda iken oturur pozisyonda, oda havasında spirometre (Zan 600, ZAN Messgeraete GmbH, Ober-thulba, Almanya) cihazı ile solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılarak, FEV₁ (%), FVC (%) ve FEV₁/FVC (%) değerleri ölçüldü. KOAH hastaları SFT sonuçlarına göre GOLD sınıflandırmasına dayanarak evrelendirildi FEV₁/FVC oranı <%70 ise kronik hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlandı. GOLD' a göre Evre 0 (riskli)' da spirometre değerleri normal, Evre I (hafif) FEV₁/ FVC< %70, FEV₁ beklenenin ≤ %80, Evre II (orta) FEV₁/FVC <70% ve 50% ≤ FEV₁ <80%, Evre III (ağır) FEV₁/FVC <70% ve 30% ≤ FEV₁ <50%, Evre 4 (çok ağır), FEV₁/FVC <%70 ve FEV₁ beklenenin <%30'u olarak kabul edildi.

Tüm katılımcıların anterior segment, fundus muayeneleri ve intraoküler basınç ölçümlerini içeren göz muayeneleri yapıldı.

Hastalar atağın 2. veya 3. gününde ve klinik bulgu ve semptomların düzeldiği 10.günde değerlendirildi. Kontrol grubundaki katılımcıların ve KOAH hastalarının oküler yapıları RDUS cihazı (ESOATE Technos MPX, Çin) ile 7,5 mHz lineer transduser kullanılarak incelendi.

Katılımcılarda RDUS incelemesinden önce kafein gibi vazokonstriktör ajanlardan kaçınmaları yönünde telkinde bulunuldu. İncelemeye başlanmadan önce katılımcılar 10 dakikalık dinlenmeye alındı. Hastanın durumunu etkileyeceğinden RDUS incelemeden önce oda sıcaklığı optimal düzeye getirildi. Bütün katılımcıların her iki gözündeki oftalmik (OA), santral retinal (SRA), medial posterior silier (MPSA) ve lateral posterior silier (LPSA) arterleri değerlendirildi.

Gözün ultrasonografik incelemesinde paraoküler teknik (göz kapakları kapalı) kullanıldı. İncelemeye katılımcılar supin pozisyonda ve baş 30 derece ekstansiyonda, göz kapakları kapalı ve göz kapaklarına ultrasonik steril jel sürülerek başlandı. Katılımcılardan gözlerini hareket ettirmemeleri istendi. SRA ve PSA ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi esnasında primer pozisyonda kalmaları, OA ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi esnasında ise sağ OA'in incelenebilmesi için hastanın sola bakması ve sol OA'in iyi görüntülenebilmesi için hastanın sağa bakması istendi. Prob ile göze fazla bası yapılmamaya çalışıldı. B-mod incelemeyle orbital patoloji varlığı dışlandıktan sonra RDUS incelemesine geçildi. İnceleme sırasında Doppler açısının 30-60 derece arasında olmasına dikkat edildi.

Ölçümlerde temel nokta olarak optik sinir referans olarak alındı. OA ile ilgili ölçümler, globun 3-5 cm arkasında optik sinirin nazal tarafından, OA'nın optik siniri çaprazladığı bölgeye yakın kısımdan yapıldı.

Optik sinir başı lokalizasyonunda elde edilen transvers kesitlerde SRA ve santral retinal ven birlikte görüntülendi. SRA ile ilgili ölçümler; optik diskin yaklaşık 5-10 mm gerisinden, MPSA ve LPSA ise değişik anatomik varyasyonlar göstermesine rağmen optik sinir gölgesinin her iki tarafında, globun hemen arkasında, SRA'ye göre hafifçe posterior yerleşimde görüntülendi.

İnceleme sonrası her iki göz OA, SRA, MPSA, LPSA için ölçülen PSH, EDH, Rİ, Pİ değerleri ve S/D oranı her bir grup için ortalama±standart sapma şeklinde hesaplandı.

Çalışmada elde edilen değerler sonucunda atak-kontrol-remisyon, atak-remisyon, kontrol- remisyon, atak-kontrol şeklinde gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 11,5 istatistik paket programı (SPSS 11,5, IL, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde düzenli dağılım gösteren parametreler için ANOVA, düzensiz dağılım gösterenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Post Hoc analizlerde Tukey testi, bağımlı gruplar arasındaki analizler için ise Paired-Samples T Test kullanıldı. Ayrıca Pearson korelasyon testi ile sigara, SatO₂, pH, PCO₂, PO₂ arasındaki ilişki değerlendirildi Yapılan tüm testlerde p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

KOAH hastalarının yaş ortalaması $63,2 \pm 8,98$ yıl, boy ortalaması ise $168,03 \pm 5,52$ cm, ağırlık ortalaması $69,20 \pm 11,51$ kg ve BKİ ortalaması $24,51 \pm 4,08$ olarak hesaplandı. Çalışmada kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $58,00 \pm 9,84$ yıl, boy ortalaması $171,16 \pm 4,82$ cm, ağırlık ortalaması $74,36 \pm 9,95$ kg ve BKİ ortalaması $25,31 \pm 3,06$ olarak bulundu. KOAH hastaları ile kontrol grubundaki katılımcılar ile arasında yaş, boy, ağırlık ve BKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

KOAH hastalarının ve kontrol grubu katılımcıların yaş, boy, ağırlık ve BKİ'ne ait aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 10 da sunulmuştur.

Tablo 10. KOAH hastalarının ve kontrol grubu katılımcıların yaş, boy ağırlık ve BKİ ortalaması ve standart sapma değerleri *.

	KOAH HASTALARI (n= 30)	KONTROL GRUBU (n= 25)
	Ortalama±sd	Ortalama ±sd
Yaş (yıl)	$63.2 \pm 8,98$	$58,00 \pm 9,84$
Boy (cm)	$168,03 \pm 5,52$	$171,16 \pm 4,82$
Ağırlık (kg)	$69,20 \pm 11,51$	$74,36 \pm 9,95$
BKİ	$24,51 \pm 4,08$	$25,31 \pm 3,06$
Sigara (yıl/paket)	$42,37 \pm 14,5$	—

sd: Standart sapma , * hepsi için $p>0.05$

KOAH hastaları SFT sonuçlarına göre GOLD sınıflandırmasına dayanarak evrelendirildi (Tablo 11).

Tablo 11. KOAH hastalarının SFT sonuçlarına ve GOLD sınıflandırmasına göre evrelendirilmesi

Evre I (hafif)	4
Evre II(orta)	16
Evre III(Ağır)	10

KOAH hastalarında toplam sigara içim süresi ve miktarı ile PO₂, SatO₂ değerlerindeki değişim arasında negatif yönde ve PCO₂ değerleri arasında ise pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon mevcuttu (p<0,05)(Tablo.12).

Tablo 12. KOAH'lı hastalarda sigara içimi ile arter kan gaz değerleri arasındaki korelasyon

	PO ₂	PCO ₂	SatO ₂
Sigara	-482	414	-448

Hepsinde Pearson korelasyon katsayısı p<0,05.

PO₂:Parsiyel oksijen basıncı, PCO₂:Parsiyel karbondioksit basıncı, SatO₂:Oksijen satürasyonu

Bilateral OA, SRA, MPSA, LPSA'lerin PSH, RI, PI, S/D değerleri için (sol LPSA S/D dışında) atak, remisyon ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı (p<0,05) (Şekil 24 - 27).

KOAH hastalarında atak sırasındaki her iki OA'ın PSH, Rİ, Pİ, S/D değerleri remisyon sırasındaki değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekteydi ($p < 0,05$). Sağ OA, PSH değerleri atak sırasında artış göstermekte idi, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (Tablo 13). Her iki OA EDH değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 13. KOAH hastalarının atak ve remisyon dönemindeki her iki oftalmik arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Oftalmik arter		Atak-Remisyon		
(n=30)		Akut Ortalama \pm sd	Remisyon Ortalama \pm sd	P
SaOA	PSH (m/sn)	0,49 \pm 0,16	0,46 \pm 0,15	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,11 \pm 0,05	0,14 \pm 0,06	p >0.05
	Rİ	0,78 \pm 0,07	0,72 \pm 0,08	p <0.05
	Pİ	1,79 \pm 0,55	1,54 \pm 0,57	p <0.05
	S/D	4,96 \pm 2,21	3,73 \pm 1,44	p <0.05
SOA	PSH (m/sn)	0,50 \pm 0,23	0,43 \pm 0,15	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,13 \pm 0,07	0,15 \pm 0,07	p >0.05
	Rİ	0,75 \pm 0,08	0,69 \pm 0,07	p <0.05
	Pİ	1,72 \pm 0,65	1,43 \pm 0,41	p <0.05
	S/D	4,52 \pm 1,90	3,22 \pm 0,85	p <0.05

Sd: Standart sapma, SaOA: Sağ oftalmik arter, SOA: Sol oftalmik arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diyastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi S/D: Sistol – diastol oranı

KOAH hastalarında her iki SRA PSH, Rİ, Pİ ve S/D oranları atak sırasında remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı ($p < 0,05$). EDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 14).

Tablo 14. KOAH hastalarının atak ve remisyon döneminde her iki göz santral retinal arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Santral Retinal Arter		Atak-Remisyon		
(n=30)		Akut Ortalama \pm sd	Remisyon Ortalama \pm sd	P
SaSRA	PSH (m/sn)	0,17 \pm 0,05	0,14 \pm 0,04	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,04 \pm 0,02	0,04 \pm 0,02	p >0.05
	Rİ	0,78 \pm 0,06	0,72 \pm 0,06	p <0.05
	Pİ	1,65 \pm 0,43	1,45 \pm 0,26	p <0.05
	S/D	4,76 \pm 1,91	3,63 \pm 1,07	p <0.05
SSRA	PSH (m/sn)	0,17 \pm 0,05	0,14 \pm 0,04	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,04 \pm 0,02	0,04 \pm 0,01	p >0.05
	Rİ	0,80 \pm 0,05	0,73 \pm 0,09	p <0.05
	Pİ	1,80 \pm 0,51	1,58 \pm 0,45	p <0.05
	S/D	5,11 \pm 1,35	3,96 \pm 1,38	p <0.05

Sd: Standart sapma, SSRA: Sol santral retinal arter, SaSRA: Sağ santral retinal arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı

KOAH hastalarında atak sırasında remisyon dönemine göre sağ MPSA Rİ ve S/D, ve sol MPSA PSH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı ($p < 0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. KOAH hastalarının atak ve remisyon döneminde her iki medial posterior silier arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Medial Posterior Silier Arter		Atak-Remisyon		
(n=30)		Akut (Ortalama \pm sd)	Remisyon (Ortalama \pm sd)	P
Sampsas	PSH (m/sn)	0,15 \pm 0,04	0,13 \pm 0,03	p >0.05
	EDH (m/sn)	0,05 \pm 0,02	0,04 \pm 0,01	p >0.05
	Rİ	0,73 \pm 0,07	0,69 \pm 0,06	p <0.05
	Pİ	1,51 \pm 0,40	1,35 \pm 0,24	p >0.05
	S/D	3,85 \pm 1,28	3,21 \pm 0,58	p <0.05
Smmpsas	PSH (m/sn)	0,17 \pm 0,05	0,14 \pm 0,04	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,05 \pm 0,03	0,04 \pm 0,02	p >0.05
	Rİ	0,74 \pm 0,06	0,69 \pm 0,07	p >0.05
	Pİ	1,48 \pm 0,33	1,38 \pm 0,31	p >0.05
	S/D	3,90 \pm 1,00	3,54 \pm 1,79	p >0.05

sd: Standart sapma, Sampsas: Sağ medial posterior silier arter, Smmpsas: Sol medial posterior silier arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı

KOAH hastalarında atak sırasında remisyon dönemine göre sağ LPSA PSH, Rİ ve S/D, sol LPSA PSH, Rİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı ($p < 0,05$)(Tablo 16).

Tablo 16. KOAH hastalarının atak ve remisyon döneminde her iki göz lateral posterior silier arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Lateral Posterior Silier Arter		Atak-Remisyon		
n=30		Akut (Ortalama±sd)	Remisyon (Ortalama±sd)	P
Salpsa	PSH(m/sn)	0,17±0,05	0,14±0,05	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,05±0,02	0,05±0,02	p >0.05
	Rİ	0,73±0,06	0,68±0,06	p <0.05
	Pİ	1,46±0,33	1,29±0,29	p >0.05
	S/D	3,94±1,18	3,18±0,65	p <0.05
Slpsa	PSH(m/sn)	0,17±0,04	0,14±0,04	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,05±0,03	0,04±0,01	p >0.05
	Rİ	0,74±0,07	0,70±0,07	p <0.05
	Pİ	1,50±0,04	1,39±0,32	p >0.05
	S/D	3,92±1,15	3,61±1,61	p >0.05

sd: Standart sapma, Salpsa: Sağ lateral posterior silier arter, Slpsa: Sol lateral posterior silier arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı.

Hastaların atak sırasındaki her iki OA, PSH, Rİ, Pİ, S/D değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekteydi ($p < 0,05$) (Tablo17).

Tablo 17. KOAH atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubu katılımcıların her iki oftalmik arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Oftalmik Arter		Atak-Kontrol		
		Akut (n= 30) Ortalama \pm sd	Kontrol (n= 25) Ortalama \pm sd	P
SaOA	PS (m/sn)	0,49 \pm 0,16	0,33 \pm 0,07	p <0.05
	ED (m/sn)	0,11 \pm 0,05	0,11 \pm 0,03	p >0.05
	Rİ	0,78 \pm 0,07	0,66 \pm 0,03	p <0.05
	Pİ	1,79 \pm 0,55	1,40 \pm 0,23	p <0.05
	S/D	4,96 \pm 2,21	2,99 \pm 0,32	p <0.05
SOA	PSH (m/sn)	0,50 \pm 0,23	0,32 \pm 0,05	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,13 \pm 0,07	0,12 \pm 0,02	p >0.05
	Rİ	0,75 \pm 0,08	0,64 \pm 0,04	p <0.05
	Pİ	1,72 \pm 0,65	1,25 \pm 0,24	p <0.05
	S/D	4,52 \pm 1,90	2,83 \pm 0,35	p <0.05

Sd: Standart sapma, SaOA: Sağ oftalmik arter, SOA: Sol oftalmik arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı.

KOAH hastalarının atak sırasındaki her iki SRA’ın PSH, Rİ, Pİ, S/D değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artış göstermektedir (Tablo18).

Tablo 18. Atak döneminde KOAH hastalarının ve kontrol grubu katılımcıların her iki göz santral retinal arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Santral Retinal Arter		Atak-Kontrol		
		Akut (n= 30) Ortalama ± sd	Kontrol (n= 25) Ortalama ± sd	P
SaSRA	PSH (m/sn)	0,17±0,05	0,12±0,03	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,04±0,02	0,04±0,01	p >0.05
	Rİ	0,78±0,06	0,64±0,04	p <0.05
	Pİ	1,65±0,43	1,20±0,20	p <0.05
	S/D	4,76±1,91	2,75±0,37	p <0.05
SSRA	PSH (m/sn)	0,17±0,05	0,13±0,02	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,04±0,02	0,05±0,01	p >0.05
	Rİ	0,80±0,05	0,63±0,06	p <0.05
	Pİ	1,80±0,51	1,19±0,23	p <0.05
	S/D	5,11±1,35	2,80±0,50	p <0.05

Sd: Standart sapma, SSRA: Sol santral retinal arter, SaSRA: Sağ santral retinal arter
PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı.

Her iki MPSA ve LPSA'lerin PSH, Rİ, Pİ ve S/D değerleri atak sırasında kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı fark izlenmektedir (p <0.05) (Tablo 19).

Tablo 19. KOAH atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubu katılımcıların her iki medial posterior silier arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Medial posterior silier arter		Atak – Kontrol		
		Akut (n=30) Ortalama±sd	Kontrol (n=25) Ortalama±sd	P
Sampsas	PSH (m/sn)	0,15±0,04	0,12±0,03	p <0.05
	EDH (m/s)	0,05±0,02	0,05±0,01	p >0.05
	Rİ	0,73±0,07	0,64±0,06	p <0.05
	Pİ	1,51±0,40	1,22±0,28	p <0.05
	S/D	3,85±1,28	2,84±0,56	p <0.05
Smmpsas	PSH(m/sn)	0,17±0,05	0,12±0,03	p <0.05
	EDH(m/sn)	0,05±0,03	0,04±0,01	p >0.05
	Rİ	0,74±0,06	0,64±0,05	p <0.05
	Pİ	1,48±0,33	1,20±0,21	p <0.05
	S/D	3,90±1,00	2,80±0,49	p <0.05

sd: Standart sapma, Sampsas: Sağ medial posterior silier arter, Smmpsas: Sol medial posterior silier arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı

Her iki LPSA'lerin PSH, Rİ ve Pİ değerleri atak sırasında kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı fark izlenmektedir ($p < 0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. KOAH atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubu katılımcıların her iki göz lateral posterior silier arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Lateral Posterior Silier Arter		Atak-Kontrol		
		Akut (n= 30) Ortalama \pm sd	Kontrol (n= 25) Ortalama \pm sd	P
Salpsa	PSH(m/sn)	0,17 \pm 0,05	0,13 \pm 0,03	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,05 \pm 0,02	0,05 \pm 0,01	p >0.05
	Rİ	0,73 \pm 0,06	0,64 \pm 0,06	p <0.05
	Pİ	1,46 \pm 0,33	1,23 \pm 0,30	p <0.05
	S/D	3,94 \pm 1,18	2,88 \pm 0,47	p >0.05
Slpsa	PSH (m/sn)	0,17 \pm 0,04	0,13 \pm 0,03	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,05 \pm 0,03	0,05 \pm 0,01	p >0.05
	Rİ	0,74 \pm 0,07	0,64 \pm 0,08	p <0.05
	Pİ	1,50 \pm 0,04	1,19 \pm 0,26	p <0.05
	S/D	3,92 \pm 1,15	3,10 \pm 1,09	p >0.05

sd: Standart sapma, Salpsa: Sağ lateral posterior silier arter, Slpsa: Sol lateral posterior silier arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı

KOAH hastalarının remisyon dönemini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki OA PSH, Rİ, S/D değerleri belirgin artış göstermiş olup, bu artış her iki OA, PSH ve Rİ değerleri ve sağ OA, S/D oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p < 0,05$). Her iki grubun EDH ve Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 21).

Tablo 21. Remisyon döneminde KOAH hastalarının ve kontrol grubu katılımcıların her iki göz oftalmik arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Oftalmik Arter		Remisyon-Kontrol		
		Remisyon (n= 30) Ortalama \pm sd	Kontrol (n=25) Ortalama \pm sd	P
SaOA	PSH (m/sn)	0,46 \pm 0,15	0,33 \pm 0,07	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,14 \pm 0,06	0,11 \pm 0,03	p >0.05
	Rİ	0,72 \pm 0,08	0,66 \pm 0,03	p <0.05
	Pİ	1,54 \pm 0,57	1,40 \pm 0,23	p >0.05
	S/D	3,73 \pm 1,44	2,99 \pm 0,32	p <0.05
SOA	PSH (m/sn)	0,43 \pm 0,15	0,32 \pm 0,05	p <0.05
	EDH (m/sn)	0,15 \pm 0,07	0,12 \pm 0,02	p >0.05
	Rİ	0,69 \pm 0,07	0,64 \pm 0,04	p <0.05
	Pİ	1,43 \pm 0,41	1,25 \pm 0,24	p >0.05
	S/D	3,22 \pm 0,85	2,83 \pm 0,35	p >0.05

Sd: Standart sapma, SaOA: Sağ oftalmik arter, SOA: Sol oftalmik arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı.

Hastaların remisyon sırasındaki her iki SRA'nın PSH, EDH, Rİ, Pİ, S/D değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PSH, Rİ, Pİ, S/D değerleri artmış olup, bu artış her iki SRA Rİ, Pİ, S/D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p < 0,05$) (Tablo22).

Tablo 22. KOAH remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubu katılımcıların her iki SRA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Santral Retinal Arter		Remisyon-Kontrol		
		Remisyon (n=30) Ortalama \pm sd	Kontrol (n=25) Ortalama \pm sd	P
SaSRA	PSH (m/sn)	0,14 \pm 0,04	0,12 \pm 0,03	p >0.05
	EDH (m/sn)	0,04 \pm 0,02	0,04 \pm 0,01	p >0.05
	Rİ	0,72 \pm 0,06	0,64 \pm 0,04	p <0.05
	Pİ	1,45 \pm 0,26	1,20 \pm 0,20	p <0.05
	S/D	3,63 \pm 1,07	2,75 \pm 0,37	p <0.05
SSRA	PSH (m/sn)	0,14 \pm 0,04	0,13 \pm 0,02	p >0.05
	EDH (m/sn)	0,04 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01	p >0.05
	Rİ	0,73 \pm 0,09	0,63 \pm 0,06	p <0.05
	Pİ	1,58 \pm 0,45	1,19 \pm 0,23	p <0.05
	S/D	3,96 \pm 1,38	2,80 \pm 0,50	p <0.05

Sd: Standart sapma, SSRA: Sol santral retinal arter, SaSRA: Sağ santral retinal arter
PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite indeksi, S/D: Sistol – diastol oranı.

Hastaların remisyon sırasındaki her iki MPSA PSH, EDH, Rİ, Pİ, S/D değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki MPSA Rİ ve sağ MPSA S/D değerleri arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark izlenmektedir ($p < 0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. KOAH remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubu katılımcıların her iki MPSA spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Medial Posterior Silier Arter		Remisyon- Kontrol		
		Remisyon (n= 30) Ortalama±sd	Kontrol (n= 25) Ortalama±sd	P
Samps	PSH (m/sn)	0,13±0,03	0,12±0,03	p >0.05
	EDH (m/s)	0,04±0,01	0,05±0,01	p >0.05
	Rİ	0,69±0,06	0,64±0,06	p <0.05
	Pİ	1,35±0,24	1,22±0,28	p >0.05
	S/D	3,21±0,58	2,84±0,56	p <0.05
Smgs	PSH(m/sn)	0,14±0,04	0,12±0,03	p > 0.05
	EDH(m/sn)	0,04±0,02	0,04±0,01	p >0.05
	Rİ	0,69±0,07	0,64±0,05	p <0.05
	Pİ	1,38±0,31	1,20±0,21	p >0.05
	S/D	3,54±1,79	2,80±0,49	p <0.05

sd: Standart sapma, Samps: Sağ medial posterior silier arter, Smgs: Sol medial posterior silier arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite i, S/D: Sistol – diastol oranı

Her iki LPSA RDUS ölçümlerinde sağ LPSA S/D, sol LPSA Rİ değerleri remisyon dönemi KOAH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı fark izlenmektedir ($p < 0.05$)(Tablo24).

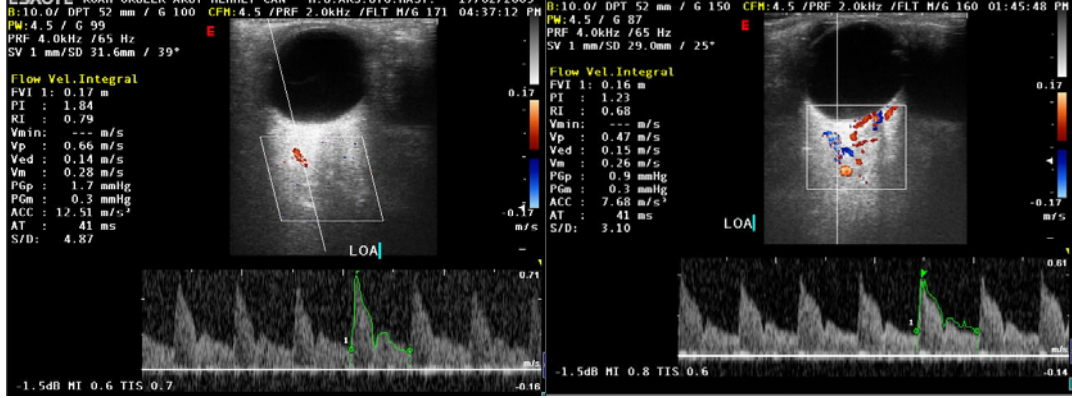
Tablo 24. KOAH hastalarının ve kontrol grubu katılımcıların ve kontrol-remisyon döneminde her iki göz lateral posterior silier arter spektral Doppler değerlerinin karşılaştırılması

Lateral Posterior Silier Arter		Remisyon-Kontrol		
		Remisyon (n=30) Ortalama±sd	Kontrol (n=25) Ortalama±sd	P
Salpsa	PSH (m/sn)	0,14±0,05	0,13±0,03	p >0,05
	EDH (m/s)	0,05±0,02	0,05±0,01	p >0,05
	Rİ	0,68±0,06	0,64±0,06	p >0,05
	Pİ	1,29±0,29	1,23±0,30	p >0,05
	S/D	3,18±0,65	2,88±0,47	p <0,05
Slpsa	PSH(m/sn)	0,14±0,04	0,13±0,03	p >0,05
	EDH(m/sn)	0,04±0,01	0,05±0,01	p >0,05
	Rİ	0,70±0,07	0,64±0,08	p <0,05
	Pİ	1,39±0,32	1,19±0,26	p >0,05
	S/D	3,61±1,61	3,10±1,09	p >0,05

sd: Standart sapma, Sampsa: Sağ medial posterior silier arter, Smpsa: Sol medial posterior silier arter, PSH: Pik sistolik hız, EDH: End-diastolik hız, Pİ: Pulsativite indeksi, Rİ: Rezistivite i, S/D: Sistol – diastol oranı

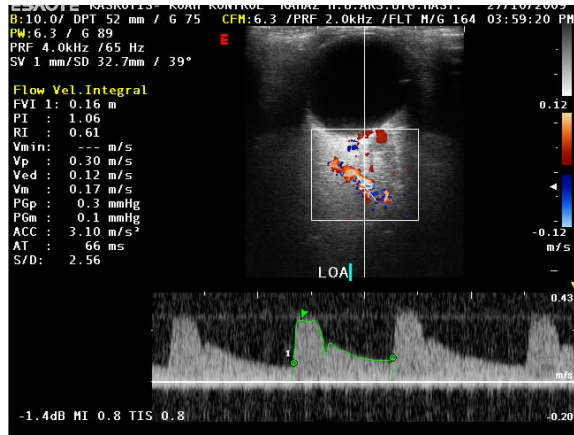
OLGULARDAN ÖRNEKLER

OLGU 1. 62 yaşındaki KOAH hastasının atak, remisyon dönemine ve 58 yaşındaki kontrol grubu hastasına ait sol oftalmik arter renkli Doppler ve spektral Doppler verilerinin karşılaştırılması



Şekil 24 a) Atak

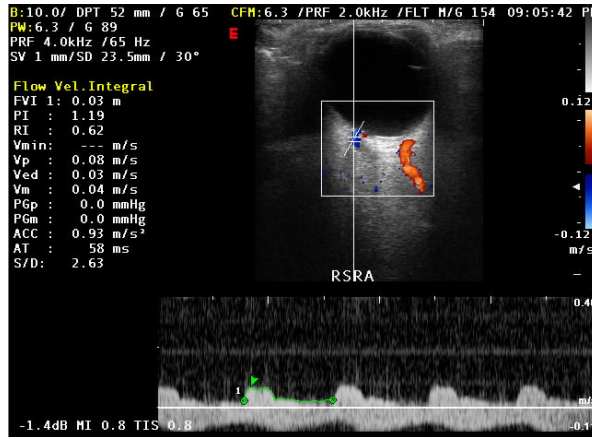
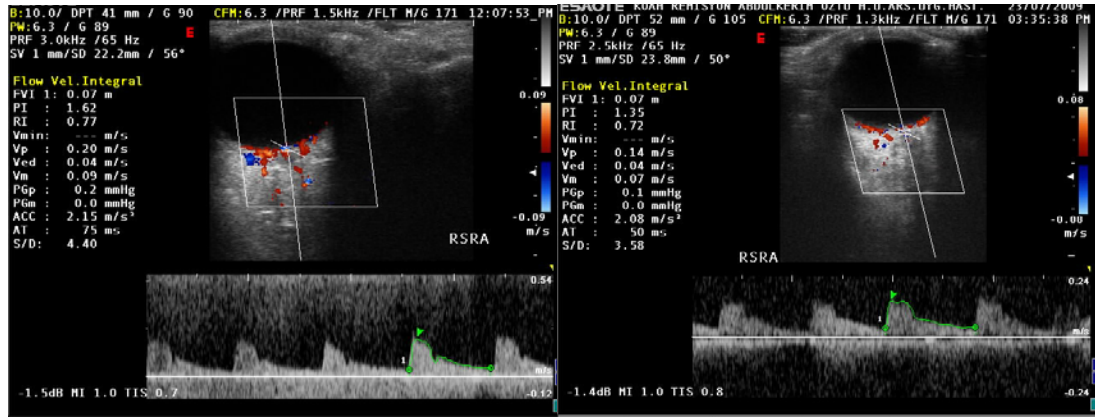
Şekil 24 b) Remisyon



Şekil 24 c) Kontrol

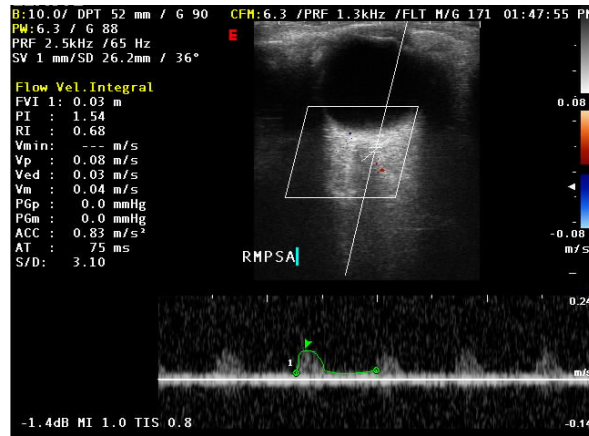
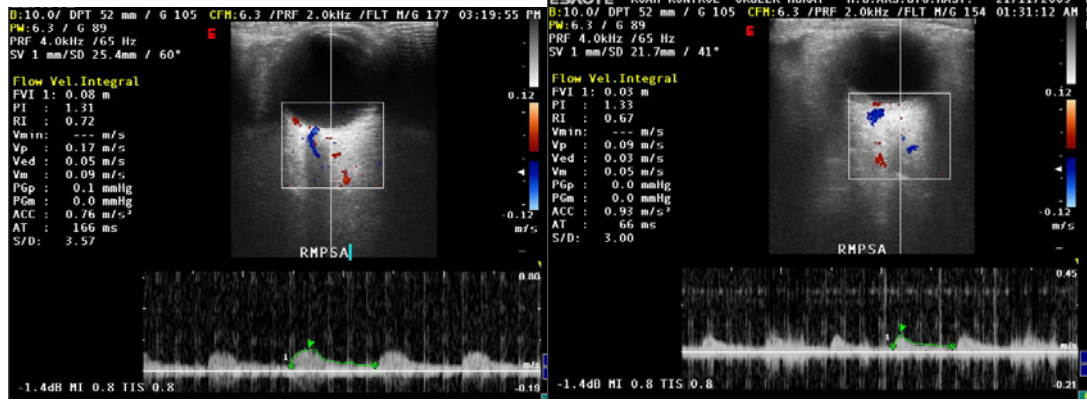
Şekil 24. KOAH hastasının atak sırasındaki oftalmik arter PSH, Rİ, Pİ ve S/D değerleri hem remisyon dönemine, hemde kontrol grubuna göre belirgin artış göstermektedir. Ayrıca remisyon dönemindeki oftalmik arter PSH, Rİ, S/D değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış göstermektedir.

OLGU 2. 67 yaşındaki KOAH hastasının atak, remisyon dönemi ve 63 yaşındaki kontrol grubu hastasına ait sağ santral retinal arter renkli Doppler ve spektral Doppler verilerinin karşılaştırılması



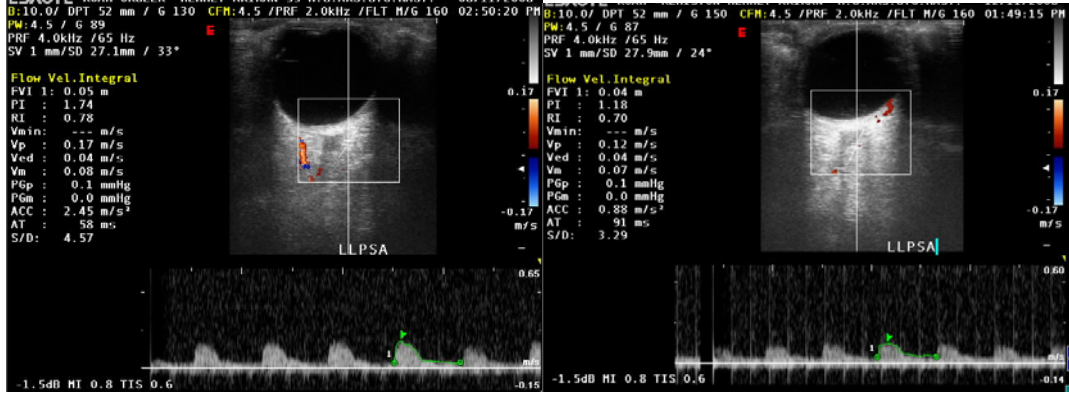
Şekil 25. KOAH hastasının atak sırasındaki santral retinal arter PSH, Rİ, Pİ ve S/D değerleri hem remisyon dönemine göre, hemde kontrol grubuna göre belirgin artış göstermektedir. Ayrıca remisyon dönemindeki santral retinal arter PSH, Rİ, Pİ S/D değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış göstermektedir.

OLGU 3. 69 yaşındaki KOAH hastasının atak ,remisyon dönemi ve 65 yaşındaki kontrol grubu hastasına ait sağ medial posterior silier arter renkli Doppler ve spektral Doppler verilerinin karşılaştırılması



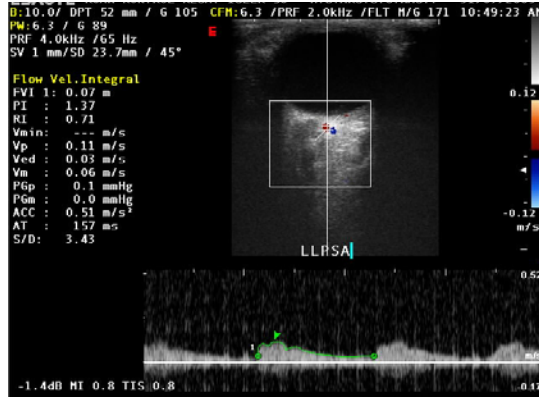
Şekil 26. KOAH hastasının atak sırasındaki medial posterior silier arter PSH, Rİ ve S/D değerleri hem remisyon dönemine göre, hemde kontrol grubuna göre belirgin artış göstermektedir. Ancak remisyon dönemindeki medial posterior arter renkli Doppler ve spektral Doppler verileri ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı fark izlenmemektedir.

OLGU 4. 70 yaşındaki KOAH hastasının atak ,remisyon dönemi ve 68 yaşındaki kontrol grubu hastasına ait sol lateral posterior silier arter renkli Doppler ve spektral Doppler verilerinin karşılaştırılması



Şekil 27 a) Atak

Şekil 27 b) Remisyon



Şekil 27 c) Kontrol

Şekil 27. KOAH hastasının atak sırasındaki lateral posterior silier arter PSH, Rİ, Pİ ve S/D değerleri hem remisyon dönemine göre, hemde kontrol grubuna göre belirgin artış göstermektedir. Ancak remisyon dönemindeki lateral posterior silier arter renkli Doppler ve spektral Doppler verileri ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı fark izlenmemektedir.

5. TARTIŞMA

KOAH akciğerlerde ilerleyici hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Akciğerlerdeki kronik seyirli inflamasyon, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stres, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonunun oluşmasında ana nedenlerindendir (4)

KOAH'ta periferik hava yollarındaki obstrüksiyon, parankimal destrüksiyon ve pulmoner vasküler yapılarıdaki anormallikler, gaz değişimi için gerekli akciğer kapasitesinde azalma, hipoksemi ve hiperkapni oluşmasına sebep olur. KOAH'ın patogeneğinde ve klinik durumlarının oluşumunda sadece pulmoner inflamasyon değil, aynı zamanda sistemik biyokimyasal ve organ fonksiyon değişiklikleri de rol oynar. Bundan dolayı hastalığın etkileri akciğerle sınırlı kalmaz, birçok organ ve sistem de etkilenir (10).

KOAH'ın vasküler sistem üzerine etkileri sadece pulmoner yatak ile sınırlı kalmaz. Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarında koroner damarlar (7), beyin damarları (8), karotis arterler (9) ve ekstraoküler arterler (10) gibi diğer vasküler yapıların da etkilendiği bildirilmiştir.

Endotel, fiziksel bariyer olarak bazı vazoaaktif bileşiklerin metabolize edildiği, damar duvarına antitrombojenik özellik kazandıran, vasküler tonusu, permabilitiyi ve vasküler büyüme yeniden yapılanmayı etkileyen bir tabakadır. Normal vasküler tonus, endotelin salgıladığı vazokonstriktör ve vazodilatatör mediyatörler arasındaki dengeye bağlıdır. Endotel disfonksiyonu, vazokonstriktör mediyatörlerin salınımında artma, lokal nitrik oksit ve prostasiklin salınımında azalma ve/veya yıkımında artma sonucu vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir (83, 84, 85). Endotelial disfonksiyon KOAH patogeneğinde önemli bir rol oynar ve hastalığın erken dönemlerinden itibaren izlenir (11). KOAH hastalarında görülen artmış sistemik inflamasyon kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (86, 87). IL-6, fibrinojen ve C-reaktif protein (CRP) gibi proaterojenik belirteçlerin artmış olması bunun bir nedeni olabilir (88, 89) CRP, endotel adezyon moleküllerini stimüle ettiği gibi (90) direkt olarak endotel disfonksiyonu yapabilir (91). Verma ve ark, CRP ile inkübe edilmiş endotel hücrelerinde endotelial nitrit oksit sentezinde düşüklük olduğunu bildirmişlerdir (92). Vasküler NO etkinliğindeki düşme, endotel

bağımlı vazodilatasyonda bozulma ile birlikte seyreder ve aterosklerotik plak öncesinde erken tespit edilebilen değişikliktir (93). Pinto-Plata ve ark., CRP gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin KOAH hastalarında arttığını belirtmiştir (12).

Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarında arteriyel yapılarda elastikiyet kaybı olduğu bildirilmiştir (94). Bunun nedeni sistemik inflamasyona bağlı NO etkinliğindeki düşme (95), vasküler düz kas proliferasyonu, eşlik eden aterogenezis ve kollajen gibi düşük elastikiyet gösteren yapı proteinlerinin sentezindeki artma olabilir (96) ve endotel disfonksiyonu ile beraber görüldüğü bildirilmiştir (97).

Endotelin-1 (ET-1), endotel disfonksiyonunda düzeyi artan en önemli mediatördür. Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarında plazma ve 24 saatlik idrarda ET-1 düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (98, 99). Bu mediyatör, sistemik etkili bir vazokonstrüktör olup, tüm vasküler sistem üzerinde önemli değişiklikler yapmaktadır (98). KOAH'lı hastalarda artan endotelin-1 seviyesinin retinal vasküler yapılarda vazokonstrüksiyona ve direnç artışına neden olduğu gösterilmiştir (100). Polak ve arkadaşları ET-1' in plazmadaki vazospazm ile sonuçlanan düzeyinin KOAH'lı hastaların retinal arterlerde direnç artışının sebep olduğunu belirtmiş ve bu artışın ET-1 seviyesi ile korele olduğunu sonucuna varmışlardır (100). Çalışmamızda tespit ettiğimiz ekstraoküler damarlardaki yüksek RI değerlerinin patogenezinde Endotelin-1'in önemli rol oynadığı bahsedilen literatür çalışmaları ile desteklemektedir.

KOAH hastalarında hipoksi ve hiperkapniye duyarlı periferik kemoreseptörlerin aktivasyonu (101) ile noröhumoral aktivitede ve sempatik stimülasyonda artış, vagal tonusta azalma tespit edilmiştir (102). Sempatik stimülasyonun artması ise kalp hızında artış, periferik vasküler yapılarda vazokonstrüksiyon ve direnç artışına neden olur.

Sigara içimi, oküler otoregülasyon mekanizması (ORM)'sını bozulmasına, oksidatif strese ve bunun sonucu olarak oksidan-antioksidan dengesizliğinin oluşmasına ve endotel disfonksiyonuna neden olur (103,104). KOAH hastalığı ve KOAH atak etyolojisinde yer alan sigaranın endotel disfonksiyonuna katkısı olabileceği düşünülmele birlikte yapılan çalışmalarda KOAH hastalığındaki vasküler disfonksiyona neden olan diğer faktörlerin, sigaradan daha etkili olduğu gösterilmiştir (105).

İnsanlarda kronik sistemik hipoksi durumunda, retinal vasküler yapıların adaptif yanıtı ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Arteryel O₂ saturasyonunda akut azalma ya da parsiyel arteryel CO₂ basıncında akut artış olduğunda, retinal ve koroidal damarlarda genişleme olup kan akımında artışa sebep olmaktadır (106). Biz çalışmamızda oküler damarlarda kan akım ölçümü yapmadık Kan akım volümü damar çapı ve damardaki kan akım hızı biliniyorsa hesaplanabilir. Oküler damar çapları küçük, segmenter değişiklikler sık olduğunda ve özellikle çaprazlanma bölgelerinde ölçüm yapım zorluklarında dolayı elde edilecek değerlerin efektif olmayacağını düşündüğümüzden kan akım volümünü hesaplamadık Ancak KOAH hastalarında, kontrol grubuna göre OA'de tespit ettiğimiz artmış PSH değerleri aynı zamanda artmış kan akımını gösterdiği kabul edilebilir. Literatürde KOAH'lı hastalarda oküler kan akımının hesaplanması temeline dayanan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ozer T ve ark yaptıkları çalışmada oküler kan akımını hesaplamamışlar ancak artan kan akım hızının kan volümünün artışın göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

KOAH'lı hastalarda ekstraoküler damarlar içerisinde en fazla OA'da hemodinamik değişiklikler olduğunu gözlemledik. Bunun nedeni santral retinal arterin ve posterior silier arterlerin end-organlar (retina ve koroid) ile direkt ilişkili olması ve bu ilişkiden kaynaklanan değişik hemodinamik olayların etkisinde olması olabilir. Çünkü retina sirkülasyonu otonomik innervasyondan bağımsız olarak lokal faktörlerin etkisinde çalışır. Lokal mediyatörler, retinal endoteliyal hücrelerden ve çevre retinal dokudan salınırlar ve retinal sirkülasyonda önemli rol oynarlar Bu etkili otoregülasyon retinayı sistemik etkilenmelere bağlı akım değişimlerinden korumaya çalışır (107).

Doppler US kullanılarak yapılan bir çalışmada stabil KOAH hastalarında ekstraoküler arteriyel yapılarda hemodinamik değişiklikler olduğu bildirilmiştir (10). Ozer T ve ark yapmış olduğu bu çalışmada özellikle OA ve SRA'in PSH ve Rİ değerlerinin belirgin artmış olduğunu ancak LPSA ve MPSA'leri RDUS parametreleri arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda OA ve SRA PSH değerleri ile LPSA ve MPSA'da dahil olmak üzere tüm ekstraoküler vasküler yapılarda Rİ ve Pİ değerlerinin atak sırasında daha belirgin olmak üzere artış tespit bulduk ve bu parametreler vasküler yatak direncindeki ve oküler kan hızında artışın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (108, 109).

KOAH atağında ise kronik pulmoner ve sistemik değişikliklerde ani artış ile birlikte ekspiratuvar hava volümünde belirgin azalma görülmektedir. Yapılan çalışmalarda KOAH atağı sırasında sistemik inflamatuvar belirteçlerin (110, 111) ve endotel disfonksiyonunu gösteren mediyörlerin miktarlarının arttığı (14), hipoksi ve hiperkapninin derinleştiği (15) ve sempatik sistemdeki stimülasyonun belirginleştiği (16) tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak tüm sistemlerde olduğu gibi, vasküler sistemdeki olumsuz etkiler de belirgin hale gelmektedir.

KOAH'ta atakların en önemli sebebi enfeksiyonlardır (15,42). Enfeksiyonların indüklediği ataklar sırasında bronşlarda ve akciğer parankiminde nötrofil (bazen eozinofil) ile inflamasyon ve oksidatif stres belirteci bazı maddeler artar (112). Artan bu maddeler inflamasyon düzeyinin, dolayısıyla obstrüksiyonun artmasına neden olmaktadır. Atağın klinik şiddeti ile inflamasyonun şiddetinin paralel olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (13).

Beta-2 agonist, antikolinergik ve metilksantinler, KOAH atağı tedavisinde kullanılan ve hava yollarında düz kas relaksasyonuna neden olarak hava yollarında genişlemeye neden olan ilaçlardır. Antikolinergik bronkodilatörler hava yollarının düz kaslarındaki M3 muskarinik asetilkolin reseptörlerini inhibe ederek, beta 2 agonistler ise beta 2 reseptörleri üzerinden, siklik adenzin monofostat miktarı arttırarak, bronkodilatasyon sağlarlar. Antikolinergik ilaçların glokomlu hastalarda iridokorneal açığı kapatan bir etkisi olduğu bilinmektedir (113). Literatürde bu ilaçların oküler vasküler yapılara olan etkilerini bildiren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın sonucuna göre KOAH atağı sırasında verilen uzun etkili beta-2 agonist, inhale antikolinergik, metil ksantin ve steroidden oluşan kombine tedavi ile ekstraoküler arteriyel yapılarda direncin azaldığı tespit edildi. Çalışmamız etkin medikal tedavinin, KOAH'ta atakların önlenmesinde dolayısıyla oküler vasküler direncin ve komplikasyonların azalmasında önemli rol oynadığını görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre bilateral OA, SRA, MPSA, LPSA'lerin PSH, Rİ, Pİ, S/D değerleri arasında (sol LPSA S/D dışında) atak, remisyon ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Atak sırasında tüm ekstraoküler arterlerdeki Rİ ve Pİ değerleri ile OA ve SRA, PSH ve S/D oranları hem remisyon dönemine göre, hem de sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde artış göstermekteydi ($p<0,05$). KOAH'lı hastalarda remisyon sırasında OA ve SRA'in Rİ ve S/D oranları, OA'in PSH, LPSA ve MPSA'lerin S/D oranları (sol LPSA S/D dışında) sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermekte idi ($p<0,05$).

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda RDUS ile ölçüm yaptığımız tüm vasküler yapılarında kontrol grubuna göre belirgin artmış bulduğumuz Rİ ve Pİ değerleri ekstraoküler vasküler yapılardaki direnç artışını, yüksek PSH değerleri ise artmış oküler kan akımının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca SRA PSH artışı da belirgin hale gelmişti. Bunun nedeni, SRA ve PSA'ler üzerindeki lokal kompensatuar mekanizmaların artmış sistemik etkiler karşısında yetersiz kalması olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, sistemik etkili bir hastalık olan KOAH'ta ekstraoküler vasküler yapılarda RDUS ile saptanabilen direnç artışı meydana gelmekte ve bu direnç artışı atak sırasında belirginleşmektedir.

RDUS ucuz, tekrarlanabilir, noninvazif bir inceleme yöntemidir. Orbital yapıların ve damarların real-time olarak iki yönlü incelenmesine olanak sağladığı gibi küçük çaplı orbital damarların renkli ve spektral olarak incelenmesinde imkan sağlar. KOAH hastalığının atak ve remisyon dönemlerinde meydana gelen ekstraoküler vasküler yapılardaki hemodinamik değişikliklerin takibinde ve erken tespit edilmesinde RDUS'un yeni bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceğini önermekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Rennard SI, Doughton DM. Cigarette smoking and disease. in: Fishman AP ed. Pulmonary Diseases and Disorders, third edition. McGraw-Hill, New York; 1998: 697-709.
2. Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet 2004; 364; 613-620.
3. Sağlık Bakanlığı RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Çalışması. Hastalık yüğü final raporu 2004 Ankara.
4. Celli BR, MacNee W. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-946.)
5. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002;121:127-30.
6. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1998;12:380-6.
7. Ramazan Topsakal R, Nihat Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Oymak S, Kaya MG, Dogan A, Inanc MT, Ergin A. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. Heart Vessels 2009;24:164-168
8. Van VMJ, Colier WN, Van SMC, et al. Ventilatory and cerebrovascular responses in normocapnic and hypercapnic COPD patients. Eur Respir J 2001;18: 61-8.
9. Albayrak R, Fidan F, Unlu M, Sezer M, Değirmenci B, Acar M, Haktanir A, Yaman M. Extracranial carotid Doppler ultrasound evaluation of cerebral blood flow volume in COPD patients. Respir Med. 2006;100(10):1826-33.
10. Ozer T, Altin R, Gurbas SH, Ozer Y, Mahmutyazicioglu K, Levent Kart L. Color Doppler evaluation of the ocular arterial flow changes in chronic obstructive pulmonary disease. European Journal of Radiology 2006;57:63-68.
11. Brodskaya TA, Nevzorova VA, Gelster BI, Motkina EV. Endothelial dysfunction and pulmonary diseases. Therapeutic Archive. 2007;3:76-84.
12. Pinto-Plata VM, Muñllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax 2006;61:23-28.
13. Sethi S, Muscarella K, Evans N, ve ark. Airway inflammation and aetiology of acute exacerbation of chronic bronchitis. Chest 2000;118:1557-1565.
14. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P, Burghuber OC (2008) Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond) 115:225-232
15. Papi A, Luppi F, Franco F, Fabbri LM. Pathophysiology of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Proc Am Thorac Soc. 2006;3:245-251.
16. O'Donnell D E, Parker C M. COPD exacerbations 3: Pathophysiology. Thorax 2006;61(4):354-36.
17. Çeliker Ü, Çeliker H, Kükner Ş, ve ark.: Tip II diabetes mellitusta santral retinal arter kan akımı değişiklikleri. MN Oftalmol, 1995;2:71-74.
18. Özdemir H, Aytakin C, Vural M, ve ark. Oküler ve orbital patolojilerin değerlendirilmesinde US'nin yeri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1994;1:31-36.

19. Belden CJ, Abbitt PL, Beadles KA. Radiographics. 1995;15(3):589-608.
20. Bushong SC. Diagnostic Ultrasound in Radiologic Science for Technologists, CV Mosby Co.St Louis 1984:554-588.
21. Byrne S.F, Green R.L. Ultrasound of the Eye and Orbit. Mosby Year Book. St.Louis.1992:Ch 1,5,8,9,11.
22. Canning CR, Restori M. Doppler Ultrasound Studies of the Ophthalmic Artery. Eye 2:92-95,1988.
23. Merritt CRB, Doppler Color Flow İmaging. J Clin Ultrasound 15:591-597,1987
24. Shammaş HJ. Atlas of Ophthalmic Ultrasonography and Biometry. CV Mosby Co.1984,p 1-36.)
25. Tuncel E. Ultrasonografi. Klinik Radyoloji. 2. Baskı. Güneş-Nobel Tıp Kitabevleri 2002. 72-73.
26. Ziskin MC. Basic physics of ultrasound; The principles and practice of ultrasonography in obstet. And in gynecol. Fleiser CA (ed), Appleton & Lange, 4 th ed. Chapter:1, p:1-14, 199.
27. Kremkau FW. Diagnostic Ultrasound Principles, Instruments and Exercises. WB Saunders Philadelphia 1989; 177-200.
28. Mitchell DG. Color Doppler İmaging: Principles, Limitations and Artifacts. Radiology 177:1-10,1990.
29. Oyar O. Radyolojide temel fizik kavramlar. 1. baskı. İzmir. Nobel 1998:238-39)
30. Aburn NS, Sergott RC. Orbital Color Doppler imaging, Eye 1993; 7 639 47.
31. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. Baskı. Ankara. Güneş. 1997;446-453
32. Dere F. Nöroanatomi ve fonksiyonel nöroloji. 4. baskı. Adana. Okullar pazarı. 996;390-400.
33. Snell RS. Lemp MA. Clinical anatomy of the eye 1989;251-261
34. Erickson S.J., Hendrix L.E., Massaro B.M., Harris G.J., Lewandowski M.F., Foley W.D., Lawson T.L.; Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. 173:511-516, 1989.
35. Çimen A. Anatomi. 6. baskı. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları 1996;696-750
36. Guthoff R.F., Berger R.W., Winkler R, Helmke K., Chumbley L.C.; Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. Arch Ophthalmol 1991;109:532-536,
37. Hu H-H, Liao K-K, Wong W-J, et al. Ocular bruits in ischemic cerebrovascular disease. Stroke 1988;19:1229-1233.
38. Weiter JJ, Schachar RA, Ernest JT. Control of intraocular blood flow. II. effects of sympathetic tone. Invest Ophtalmol 1973;12:332-4.
39. Giovagnorio F, Quaranta L, Bucci MG. Color Doppler assesment of normal ocular blood flow. J ultrasound Med 1993;12:473-477.
40. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, et al. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. Arch Ophtalmol 1991;101:527-531
41. Ait-Khaled, N., Earson, D., Bousquet, J.: Chronic Respiratory Diseases in Developing Countries:The Burden and Strategies for Prevention and Management.www.who.int/bulletin/pdf/2001/issu e10/bu1281.pdt

42. Kocabaş, A.: KOAH: Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim, Eds.: Umut, S., Erdiñç, E.: Kronik Obstrütif Akciğer Hastalığı, Toraks Kitapları, Sayı:2, İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş., 2000, 8-30.
43. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and çare of the patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am JRespir Crit Çare Med 1995; 152: 77-121.
44. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. optimal assessment and management of COPD: European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1995;8:1398-1420.
45. World Health Organisation. The GOLD global strategy for the management and prevention of COPD. HHLBI/WHO Work Shop Report 2001.
46. Karlıkaya C. Kronik Obstrütif Akciğer Hastalığı-ders notları. 1999 (<http://celalkarlikaya.trakya.edu.tr/koah.htm>)
47. Takahashi; M. Murata K, Takazakura R, et al. Broncholar diseases: spectrum and radiological findings. Eur J. Rad 2000; 7. 15-29.
48. Wollmer WM. Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. Eur Respir J. 2003; 22: Supr 43: 15-35
49. Calverley P, Bellamy D. The challenge of providing better care for patients with chronic obstructive disease: the poor relation of airways obstruction. Thorax, 2000;117:15-19.
50. Marvisi. M, Civardi G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease beyond Cigarette Smoke. Respiration 2005; 72:575-576.
51. Erdiñç E, Erk M, Kocabaş A, Mirici A, Süerdem M, Tathcıoğlu T ve arkadaşları. Toraks Dergisi 2000; 1(ek 2); 1-25.
52. Gold DR, Wong MP, Wyp, J. D. Et al., Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls., N. Ergi., J. Med., 1996;335:931-937.)
53. Prescott E., Lange P, Westbod, Sociceconomic Status. Lung Function and admision to hospital for COPD., Eur Respir J., 1999; 13:1109-1114.
54. Shapiro SD, Snider GL. Obstructive diseases. In: Nadel JA, Murray JF. Textbook of Respiratory Medicine.4. Ed., Philadelphia: Curtis Center, 2005:1115-1153.
55. Browne RJ, Mannino DM, Khovry, MS, Alpha-1 antitigrosin deficiency deaths in the United States From 1979 – 1991; Chest 1996; 110(1): 78-83.
56. Molfino N. Genetics of COPD. Chest 2004;125:1929-1940.
57. Saaetee, M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma, DS, Siafakas NM (eds). Management of Cronic obstructive pulmonary disease, European Respiratory Monograph, 1998: 92-101.
58. R. Jise Gc. Bronchial brush biopsies, a bronchoscopic method for the study of bronchial epithelial cells and airway inflammation, Eur Respir Rev 1998; 8: 1086-1088.
59. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2005.
60. Samurkaşoğlu B. Risk Faktörleri ve Patogenez. Çöplü L (editor). Kronik obstruktif akciğer hastalığı. Ankara: Güneş Kitapevi, 2002:11-23.
61. Barnes PJ et al. Asthma and COPD. Elsevier Science,2002
62. Celli BR, Calverley PM, Rennard SI, Wouters EF, Agusti A, Anthonisen N, Macnee W, Jones P, Pride N, Rodriguez-Roisin R, Rossi A, Wanner A. Proposal

for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005 Dec; 99(12): 1546–54.

63. Jones PCW, Agusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822 – 832.

64. Gary TF: Use of Expiratory Airflows and Lung Volumes to Assess Outcomes in COPD: Pharmacotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Celli BR(ed) Marcel Dekker, Inc. New York. 2004;Volum 182(2).

65. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709 – 721.

66. Yıldırım N. KOAH Fizyopatolojisi. In: Umut S, Yıldırım N (eds), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.S. İstanbul; 2005: 58 – 70

67. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(2): 110-5.

68. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 1856-61.

69. Gary TF: Use of Expiratory Airflows and Lung Volumes to Assess Outcomes in COPD: Pharmacotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Celli BR(ed) Marcel Dekker, Inc. New York. 2004;Volüm 182(2).

70. Grippi MA, Metzger LF, Sacks AV, Fishman AP. Pulmonary function testing. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Fishman's pulmonary diseases and disorders 3rd ed. NewYork, McGrawHill1998;533-574

71. ATS statement Standardization of spirometry- 1994 update. . *Am J Respir Crit Care Med* ATS statement: Standardization of spirometry- 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.

72. Demir T. KOAH'ta Solunum Fonksiyon Testleri. In: Umut S, Yıldırım N, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005: 74-82

73. Celli B, Halbert R, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22: 268–273

74. Osma E (editor). Hava yolu hastalıkları. Solunum Sistemi Radyolojisi (Normal ve Patolojik) 1.baskı, İzmir: Çağdaş ofset, 2000:159-172.

75. Simon G, Galbrith HJB. Radiology of chronic bronchitis. *Lancet* 1953;265:850-852.

76. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Diagnosis of Diseases of the Chest, 4 th ed. Vol 3. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999;2199-2215

77. Pride NB, Milic-Emili J. Lung mechanics. In: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI, (editors). London: 2003:151-174.

78. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000, 117:398S–401S.

79. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, for the Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. Results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358–64.

80. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship

between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.

81. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 959–967. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1): 386.

82. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18(2): 125–133.

83. Barnes PJ, Belvisi CB. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; 48: 1034–43.

84. Higebottam T. Pathophysiology of pulmonary hypertension: A role for endothelial dysfunction. *Chest* 1994;105:7S-10S.

85. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86 (6Suppl): 12–9.

86. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–1519.

87. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849–853.

88. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome. *Lancet* 2007;370:797–799.

89. Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR, Casanova C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:902–907.

90. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102: 2165–2168.

91. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, Badiwala MV, Mickle DA, Weisel RD, Fedak PW, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109: 2058–2067.

92. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913–919

93. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res* 2002;55:250–260.

94. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Shale DJ. Arterial Stiffness and Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1259–1265.

95. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004;44:112–116
96. Chadwick JD, Goode JA. The molecular biology and pathology of elastic tissues. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1995.
97. Sala E, Villena C, Balaguer C, Ri'os A, Ferná'ndez-Palomeque C, Cosí'o BG, Garcí'a J, Noguera A, Agusti A. Abnormal Levels of Circulating Endothelial Progenitor Cells During Exacerbations of COPD. *Lung*. 2010 DOI 10.1007/s00408-009-9225-8.
98. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:30–5.
99. Sofia M, Mormile M, Faraone S, et al. Increased 24-h endothelin-1 urinary excretion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1994;61:263–8.)
100. Polak K, Luksch A, Frank B, Jandrasits K, Polska E, Schmetterer L. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Exp Eye Res* 2003;76:633–40
101. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes - physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 377–384.
102. (Andreas et al 2005) Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, et al. 2005. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*, 128:3618–24.
103. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, Macnee W. Systemic Oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-60.
104. Bozkurt E, Emek A. Sigara içenlerde ve içmeyenlerde nitrik oksit seviyeleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:31-35.
105. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, Kohansal R, Burghuber OC. Determinants of Systemic Vascular Function in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Respir Crit Care Med* Vol 178. pp 1211–1218, 2008.).
106. Kergoat H, Faucher C. Effects of oxygen and carbogen breathing on choroidal hemodynamics in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2906–11.
107. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res* 2000;32:249– 56. .
108. Erşanlı D, Balekim Ç, Ünal M, Gülecek O, Kızılkaya E, Yılmazkurt E: Yaşa bağlı maküler dejenerasyonda oküler hemodinami. *T Oft Gaz* 1996,26:328-32.
109. Burns PN: Interpreting and analyzing the Doppler examination. Taylor JWK, Burns PN, Wells PNT, editors. *Clinical applications of Doppler ultrasound*. Second edition Raven press. New York. 1995. Chapter 4. pp. 55-98.
110. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:71–78.
111. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Meade TW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84: 210–215.

112. Sohy C, Pilette C, Niederman MS, Sibille Y. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: What studies are still needed? *Eur Respir J* 2002;19:966-975

113. Olin JL. Tiotropium: an inhaled anticholinergic for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1263–9.