



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANILI HASTALARDA
Z-SKORUNA GÖRE HESAPLANMIŞ HAVA AKIM SINIRLAMASININ
KISA DÖNEM MORTALİTE İLE İLİŞKİSİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ

Dr. Büşra YİĞİTLİLER

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANILI HASTALARDA
Z-SKORUNA GÖRE HESAPLANMIŞ HAVA AKIM SINIRLAMASININ
KISA DÖNEM MORTALİTE İLE İLİŞKİSİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ

Dr. Büşra YİĞİTLİLER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
1.Giriş	1
1.1.KOAH	1
1.2.Spirometrik Tanıda Referans Değerler ve LLN Kavramı.....	41
2.Gereç ve Yöntem.....	46
3.Bulgular	54
4.Tartışma	78
5.Kaynaklar	88
6.Teşekkür.....	100
7.Özgeçmiş	101

ÖZET

KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), geri dönüşümsüz ve ilerleyici hava akım kısıtlılığı ile karakterize, kronik solunum semptomlarının eşlik ettiği, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bir hastalıktır. Kronik hava akımı kısıtlanmasının varlığı spirometrik inceleme sonucunda saptanarak KOAH tanısı konulabilmektedir. GOLD kılavuzları, kronik solunum semptomları olan veya risk altındaki hastaları teşhis etmek için bronkodilatör sonrası $FEV_1/FVC < 0.70$ kullanılmasını önermektedir.

Spirometri; KOAH tanısını kesinleştirmede, diğer hastalıklar ile ayırıcı tanıda, tanı konmuş olan hastalarda hastalığın seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde, hastalığa tedavi cevabının izlenmesinde kullanılmaktadır. Solunum fonksiyon testi parametreleri yorumlanırken uygun referans testlerinin kullanımı gereklidir ve genellikle seçilen referans değerler beklenen değer olarak kabul edilerek bireyin ölçülen solunum fonksiyon parametreleri, o birey için beklenen değer yüzdesi olarak ifade edilir. 1971 yılından günümüze kadar pek çok referans denklem tanımlanmıştır. Mevcut referans denklemler arasındaki varyasyonun araştırılması, yeni referans denklemlerin tanımlanması amacıyla 2010 yılında ERS (European Respiratory Society) tarafınca GLI (Global Lung Function Initiative) kurulmuştur. 2012 yılında GLI tarafınca 3-95 yaş aralığında kullanılabilen ve yaşa uygun yeni LLN (Lower Limits of Normal) ve beklenen referans değerler tanımlanmıştır. Buna ek olarak ölçüm sonuçlarının z-skorları olarak ifade edilmesinin ve yaşa özel normal aralığın raporlamalara dahil edilmesinin daha iyi bir yaklaşım olacağı düşünülmüştür. Buna göre GLI hava akım kısıtlılığı varlığını FEV_1/FVC 'nin 5. persentilin altında (z-skorunun -1,64'ün altında) olmasının patolojik olarak kabul edilmesini önermektedir. KOAH tanısını, epidemiyolojisini veya tedavisini içeren birçok çalışma, hava yolu obstrüksiyonunu tanımlamak için basit ve pratik olan GOLD spirometrik kriterlerini benimsemiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda sabit bir oran kullanılarak tanı konulan hastaların yaş faktörleri dikkate alındığında, 40 yaş altındaki bireylerde hastalığın atlanabildiği,

ileri yaştaki bireylerde ise hasta olmadıkları halde yaklaşık %20'sinin KOAH tanısı aldığı gözlenmiştir. Uluslararası solunum dernekleri, $FEV_1/FVC < 0.7$ ve LLN tabanlı tanımlamaların olumsuz sağlık sonuçlarını tahmin etmedeki farklarının daha fazla araştırılması çağrısında bulunmuştur. Biz de çalışmamızda; KOAH hastalarında GOLD ve GLI kriterleri kullanarak tanımlanan hastaların alevlenme ve mortalite durumlarını karşılaştırarak, olumsuz sağlık sonuçlarını tahmin etmedeki farklılıklarının araştırılmasını amaçladık.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde 01/01/2019 ve 30/06/2019 tarihleri arasında KOAH tanı ve ön tanılarıyla değerlendirilen 310 hastanın dosya kayıtlarının retrospektif incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Hastalar GOLD kriterlerine göre tanımlandığında %71,6'sı obstrüktif, %15,8'i restriktif değişiklik ve %26'sı normal olarak tanımlanmış, GLI kriterlerine göre tanımlandığında %57,4'ü obstrüktif, %20,3'ü restriktif değişiklik ve %22,3'ü normal olarak tanımlanmıştı. FEV_1/FVC ve LLN kesme noktalarına göre FR+/LLN+, FR-/LLN- ve FR+/LLN- olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında alevlenme sıklıkları karşılaştırıldığında tüm alevlenmelerin en sık FR+/LLN+ hastalarda gerçekleştiği, kortikosteroid tedavisi ve hastane yatışı gerektiren alevlenmelerin sıklığının FR+/LLN- grupta arttığı izlendi. Alevlenmelere etki eden faktörler düzeltildikten sonra yapılan analizde FR+/LLN+ ve FR+/LLN- grupta anlamlı risk artışı izlendi ve risk artışının en fazla olduğu hastalar FR+/LLN- olarak tanımlanan hastalar idi. Gruplar mortalite açısından karşılaştırıldığında ise aralarında mortalite sıklığı ve riski açısından anlamlı fark izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: KOAH, hava yolu obstrüksiyonu, LLN, mortalite, alevlenme

SUMMARY

A Retrospective Investigation of Air Flow Limitation Accounted According to z-score in the Relationship to Short-Term Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) can be diagnosed by detecting the presence of chronic airflow limitation as a result of spirometric examination. GOLD guidelines recommend the use of post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.70$ to diagnose patients with chronic respiratory symptoms or at risk. Spirometry; It is used in confirming the diagnosis of COPD, in differential diagnosis with other diseases, in evaluating the course and prognosis of the disease in diagnosed patients and in monitoring the treatment response to the disease. The use of appropriate reference tests is necessary when interpreting pulmonary function test parameters and generally the selected reference values are considered the expected value and the individual's measured pulmonary function parameters are expressed as a percentage of the expected value for that individual. Many reference equations have been defined since 1971. GLI (Global Lung Function Initiative) was established by ERS in 2010 to investigate the variation among existing reference equations and to define new reference equations. In 2012, new age-appropriate LLN (Lower Limits of Normal) and expected reference values that can be used in the 3-95 age range were defined by the GLI. In addition, it was thought that it would be a better approach to express the measurement results as z-scores and include the age-specific normal range in the reports. Accordingly, the presence of GLI airflow limitation suggests that FEV_1/FVC below the 5th percentile ($z\text{-score} < -1.64$) should be considered pathological. Many studies involving the diagnosis, epidemiology or treatment of COPD have adopted the simple and practical GOLD spirometric criteria to define airway obstruction. Considering the age factors of patients diagnosed using a fixed ratio in studies on this subject, it has been observed that the disease can be missed in

individuals under 40 years of age, and that about 20% of individuals with advanced age are diagnosed with COPD even though they are not sick. International respiratory societies have called for further investigation of the differences between $FEV_1/FVC < 0.7$ and LLN-based definitions in predicting adverse health outcomes. In our study; We aimed to investigate the differences in predicting adverse health outcomes in COPD patients by comparing the exacerbation and mortality status of patients defined using the GOLD and GLI criteria.

Our study was carried out by retrospectively examining the file records of 310 patients who were evaluated with the diagnosis and pre-diagnosis of COPD between 01/01/2019 and 30/06/2019 in Uludağ University Faculty of Medicine Hospital Chest Diseases Polyclinic. When the patients were defined according to the GOLD criteria, 71,6% were obstructive, 15,8% restrictive change and 26% were defined as normal, when defined according to the GLI criteria 57,4% obstructive, 20,3% restrictive change and 22,3% were defined as normal. They were divided into 3 groups as FR+/LLN+, FR-/LLN- and FR+/LLN- according to FEV_1/FVC and LLN cut-off points. When the frequency of exacerbations was compared between the groups, it was observed that all exacerbations occurred most frequently in FR+/LLN+ patients, and the frequency of exacerbations requiring corticosteroid treatment and hospitalization increased in the FR+/LLN- group. In the analysis performed after the factors affecting exacerbations were corrected, a significant increase in risk was observed in the FR+/LLN+ and FR+/LLN- groups, and the patients with the highest risk increase were those defined as FR+/LLN-. When the groups were compared in terms of mortality, no significant difference was observed between them in terms of mortality frequency and risk.

Keywords: COPD, airway obstruction, LLN, mortality, exacerbatio

1. GİRİŞ

1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

1.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), sıklıkla zararlı partikül veya gazlar ile ciddi maruziyet öyküsünün yanında konakçı faktörlerinin de etkili olduğu yaygın olarak karşımıza çıkan, önlenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. KOAH'ta zararlı partikül veya gazlar ile maruziyet sonucu kronik inflamasyona bağlı solunum yollarında ve/veya alveollerde bozulma gerçekleşmekte bunun sonucunda karakteristik olan geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanması meydana gelmektedir (1). Karakteristik özellik olan kronik hava akımı kısıtlanması, katkıları bireyler arasında farklılık gösteren derecelerde küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ve parankimal yıkımın (amfizem) ortak etkileri sonucu gelişmektedir. Kronik inflamasyona bağlı olarak küçük hava yollarında tekrarlayan hasar ve onarım döngüsüne bağlı olarak yapısal değişiklikler ve daralma meydana gelirken aynı zamanda parankimde de harabiyete neden olur. Parankim harabiyeti sonucunda alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktalarında kayıplar gerçekleşir ve akciğerin elastik geri çekilme özelliğinde azalma meydana gelir. Tüm bu değişiklikler ise ekspiryumda hava yollarının açık kalabilmesini engelleyerek erken kapanma ve kollaps ile sonuçlanır (1). Akciğer damarlarında da hastalığa bağlı olarak değişiklikler meydana gelmektedir. Erken dönemlerde intimal kalınlaşma, düz kas hipertrofisi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenirken ilerleyen dönemlerde kollajen birikimi ve duvar kalınlaşması görülmektedir (2, 3).

KOAH fizyopatolojisinde 'amfizem' ve 'kronik bronşit' terimleri önemli rol oynamaktadır (1). Amfizem, gaz değişim üniteleri ve alveollerdeki yıkımı ifade eden patolojik bir terimdir. Kronik bronşit ise esas olarak goblet hücrelerinin hiperplazisine bağlı olarak mukusun aşırı üretimi ve aşırı salgılanmasından kaynaklanır. Klinik ve epidemiyolojik olarak birbirini takip

eden iki yılın en az 3 ayında meydana gelen öksürük ve balgam üretimi olması olarak tanımlanır (4). Bu tanımlama klinik ve epidemiyolojik olarak kullanılan klasik tanımlama olmasına karşın, KOAH hastalarının çok az bir kısmının bu gruba dahil olduğu bilinmekte ve semptom yükünün esas alındığı alternatif tanımlamalar kullanıldığında, ileri yaştaki bireyler mesleki gazlara ve dumana maruziyet açısından sorgulandığında kronik bronşit prevalansında artış olduğu gösterilmiştir (5, 6).

KOAH'da saptanan kronik hava akımı kısıtlanmasının varlığı spirometri ile kolay ve kısa sürede saptanarak tanı konulabilmektedir. Burada önemli olan spirometrik değerlendirmeleri normal olarak saptanan bireylerde de kronik solunumsal semptomların olabileceği ve hava akımı kısıtlılığı saptanmamış olan sigara içen bireylerde, amfizem, hava yolu düz kas hipertrofisi ve hava hapsi gibi hava yolu hastalığına ait bulguların mevcut olabileceğinin akılda tutulması gerektiğidir (7, 8).

1.1.2. Epidemiyoloji

KOAH'ın dünyada önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olduğu bilinmekle birlikte prevalansı ve morbiditesi ile ilgili verilerin, toplam yükün ancak küçük bir kısmını temsil ettiği düşünülmektedir. Çünkü KOAH prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi ve hastalık yükü değişik ülkeler arasında ve hatta aynı ülke içindeki değişik bölgeler arasında bile ciddi farklılıklar gösterebilmektedir (9, 10). Diğer taraftan ise KOAH'ın klinik olarak belirgin hale gelinceye kadar genellikle teşhisi gecikmekte ve epidemiyolojik verilerin doğruluk derecesi etkilenmektedir.

KOAH, zararlı gaz ve partiküller ile uzun süreli maruziyetin yanında genetik, yatkınlığa yol açan konakçı faktörler, gibi karmaşık etkileşimler sonucu meydana gelmektedir (11-13). Prevalansın sıklıkla tütün kullanım prevalansı ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmekte ve bunun yanında birçok ülkede tütün kullanımı dışında temel risk faktörleri mesleksel maruziyet, iç ortam ve dış ortam hava kirliliği olarak saptanmıştır (14, 15). Dünyada bireylerde yaşam süresinin artmasına bağlı olarak, maruziyetin uzun vadeli etkilerinin daha fazla

ortaya çıkacağı düşünülürse KOAH prevalansının önümüzdeki yıllarda artacağı öngörülmektedir (16).

1.1.2.1. Prevalans

KOAH hakkındaki veriler, yapılmış olan çalışmaların araştırma yöntemleri, tanısal kriterleri ve analitik yaklaşımları arasındaki farklılıklar nedeniyle büyük çeşitlilik göstermektedir (16). Yapılan çalışmalar hastalığın sigara içen ve ileri yaştaki bireylerde arttığını bildirmektedir. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde daha sık görülürken, gelişmiş ülkelerde kadınlarda da görülme sıklığının artış gösterdiği ve her iki cinsiyette de eşitlenmeye başladığını göstermektedir (17-19).

Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nın raporuna göre 2019 yılında dünyada 212 milyon KOAH tanılı birey bulunmaktadır (20). Yapılan çalışmalarda 40 yaş üstü erişkinlerde gelişmiş ülkelerde KOAH prevalansının %10-12 arasında olduğu bildirilmiş, tüm dünya ülkelerinde ise hastalık prevalansının çeşitli ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında ciddi farklılıklar göstererek %3-21 arasında değiştiği bildirilmiştir (1, 21).

Standart metodoloji ile yapılan "Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)" çalışmasında 29 ülkenin verilerine göre, Evre II ve üzeri olarak tanımlanan KOAH prevalansı %10,1, (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, hiç sigara içmemiş bireyler arasında KOAH prevalansının %3-11 arasında olduğu gözlenmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler ışığında hastalık prevalansının önümüzdeki 40 yılda artış göstereceği ve 2060 yılında KOAH'a bağlı ölümlerin 5.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1).

1.1.2.2. Morbidite

Morbidite ile ilgili elde edilen veriler, genellikle hastaların poliklinik başvuruları, hastane yatışı veya acil servis başvuruları değerlendirilerek elde edilmektedir. Ancak bu ölçütler her ülkenin sağlık sisteminden etkilenir ve çoğu

kez yeterli veriler bulunmadığı için sonuçların mortaliteye göre daha az güvenilir olduğu kabul edilmektedir (1, 21). Yapılan değerlendirmeler KOAH ile ilişkili morbiditenin yaşla birlikte arttığını ve bu hastalarda daha erken yaşlarda komorbiditelerin gelişebileceğini göstermektedir. KOAH hastalarında birlikte görülebilen komorbiditeler, bu hastalardaki morbidite düzeyini etkilemekte ve KOAH hastalarında başta kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri olmak üzere çeşitli komorbiditeler görülebilmektedir (1, 22).

1.1.2.3. Mortalite

Tüm dünyada ölüme sebebiyet veren hastalıklar incelendiğinde iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklarının ardından KOAH üçüncü sıradadır (23, 24). Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nın verilerine göre 2019 yılında dünya genelinde KOAH sebepli %90'dan fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde olmak üzere toplam 3.28 milyon ölüm meydana gelmiştir (17).

Yapılan çalışmalar gelişmiş ülkelerde mortalite oranlarının erkeklerde plato çizmeye ve azalmaya başladığını, kadınlarda ise artışın yavaşladığı göstermektedir. Birçok ülkede KOAH mortalite hızı erkeklerde daha yüksek iken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Yeni Zelanda ve İngiltere'de ise kadın-erkek mortalite hızlarının eşitlenmiş olduğu belirlenmiştir. Düşük-orta gelirli ülkelerde ve gelişmiş ülkelerin yoksul kesimlerinde ise hastalıktan ölümler artmaya devam etmektedir (25).

1.1.2.4. Sosyal Yüğü

Hastalığın yükünün sosyal boyutunu tespit etmek amacıyla çeşitli terimler kullanılmaktadır. Bunlardan en önemlisi DALY (Disability Adjusted Life Years) verisidir ve yaşamdan kaybedilmiş sağlıklı bir yılı ifade etmektedir (1). DALY, erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam yılları (YLL) ile özürülü yaşanmış yılların (YLD) toplamı ile elde edilir. Buna göre Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda KOAH'ın, 2019 yılında tüm dünyada hastalık yüküne sebebiyet veren hastalıklar arasında altıncı sırada olduğu, en sık görülen yedinci YLL ve

14. YLD nedeni olduğu rapor edilmiştir (17). DALY değeri ile yapılan bir diğer analizde ise dünya genelinde KOAH 2002 yılında 11. sırada yer alırken, bu sıralamanın 2030 yılında 7 olması beklenmektedir (16).

1.1.2.5. Türkiye’de Epidemiyolojik Durum

BOLD metodolojisi kullanılarak 2004 yılında Adana’da yürütülen prevalansın araştırıldığı çalışmada, 40 yaş üstü bireylerde hava yolu obstrüksiyonu varlığının tanımlanmasında FEV₁/FVC<0,70 kriteri kullanıldığında KOAH prevalansı %19,1 (erkeklerde %28,3, kadınlarda %10,3) olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada GOLD’a göre evre 2-4 olarak tanımlanan KOAH prevalansının %10,5 (erkeklerde %15,4, kadınlarda %6) olduğu bildirilmiştir (26). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göre, solunum sistemi hastalıkları Türkiye’de en sık görülen üçüncü ölüm nedeni olup tüm ölümler içinde solunum hastalıklarına bağlı ölümlerin payı, 2010 yılında %8,3 iken; bu oran giderek artarak 2019 yılında %12,9’a ulaşmıştır. KOAH ve bronşektaziye bağlı ölümler tüm ölümlerin %5,4’ünü oluşturmuş ve toplam 23457 kişi (15.358 erkek, 8189 kadın) KOAH ve bronşektazi sebebiyle yaşamını yitirmiştir (27).

2019 yılı Küresel Hastalık Yüğü Çalışması raporuna göre KOAH, Türkiye’de en çok ölüme sebep olan hastalıklar sıralamasında dördüncü sırada yer almaktadır. KOAH nedeniyle ölümler, 2009-2019 yılları arasında %18,1 oranında artmıştır. Yine aynı verilerde KOAH, 2017 yılında en yaygın görülen YLL ve YLD sıralamasında altıncı sırada yer alırken, hastalık yükü (DALY) sıralamasında ise dördüncü sırada yer almaktadır (28).

1.1.3. Risk Faktörleri

KOAH, çevresel faktörler ve çevresel faktörlere değişen derecelerde duyarlılığa yol açan genetik faktörlerin birbirleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Sigara kullanımı, KOAH risk faktörleri arasında bugüne kadar üzerinde en çok çalışma yapılmış ve en iyi

tanımlanmış risk faktörü olmasına karşın tek risk faktörü değildir. Yoğun sigara içen hastaların bile yalnızca %50'sinde KOAH gelişmesi bizlere, çevresel risk faktörlerinin bireylerin genetik özelliklerine göre değiştiğini ve bunlara ek risk faktörlerinin etkili olabileceğini göstermektedir (29). Buna karşılık sigara içmeyen kişilerde de hava akımı kısıtlamasının olabileceği bilinmektedir. Ancak sigara içmeyen kişilerde içenlere göre hastalık seyrinin ve inflamatuvar yükün daha az olduğu gösterilmiştir (30). Risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalık prevalansının azaltılmasında ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir.

1.1.3.1. Genetik Faktörler

KOAH'a neden olduğu en iyi bilinen genetik risk faktörü; kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. AAT serin proteaz inhibitörü ailesinin bir üyesi olan ve karaciğerden sentezlenen bir glikoproteindir. AAT geni, 14q32.19 kromozom üzerinde yer alır. Aktive haldeki nötrofillerden salınan proteinaz 3, elastin, katepsin gibi proteazların yıkıcı etkilerini önler (31). Bunun dışındaki genlerin doğrudan sorumlu olup olmadığı konusundaki araştırmalar devam etmektedir.

1.1.3.2. Yaş ve Cinsiyet

İleri yaşın, KOAH riskini arttıran bir faktör olduğu bilinmektedir. Ancak yaşlanmak tek başına KOAH bir risk faktörü oluşturur mu yoksa yaşlanma sırasındaki kümülatif maruziyetlerin artmasından kaynaklı mı KOAH'a neden olmaktadır sorusunun cevabı henüz net olarak bilinmemektedir.

Önceki yıllarda erkek cinsiyetin KOAH açısından daha fazla risk taşıdığı düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu durumu sigara içme davranışının belirlediğini göstermiştir. Kadın cinsiyetteki bireylerin, sigaranın neden olduğu hasara daha duyarlı olduğunu ve eşit miktarlarda sigara içen erkek ve kadın cinsiyetteki bireyler karşılaştırıldığında kadınlarda daha ciddi hastalık tablosunun meydana geldiğini gösteren

çalışmalar mevcuttur (32). Bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.1.3.3. Akciğerlerin Büyüme ve Gelişmesi

Gebelikte veya çocuklukta akciğer gelişimini etkileyen herhangi bir faktör “çocukluk çağı dezavantaj faktörleri” olarak adlandırılır ve KOAH riskini arttırma potansiyeline sahiptirler. Gebeliği sırasında annenin sigara içimi, çocukluk çağında pasif sigara dumanına maruziyetin olması, bebekte var olan hava yolu aşırı duyarlılığı, bebeğin düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağında geçirilen solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli durumlar çocukluk çağı dezavantaj faktörlerinden bazılarıdır. Bebeğin doğum ağırlığı ile yetişkinlikteki FEV₁ değeri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (33). Diğer bir çalışmada ise hastaların %50’sinin normal FEV₁ azalması ile beraber anormal akciğer gelişimi nedeniyle KOAH oldukları gösterilmiştir (34).

1.1.3.4. Partiküller ile Maruziyet

Tütün Dumanına Maruziyet: KOAH gelişiminden sorumlu tutulan en önemli çevresel risk faktörü aktif sigara içilmesi veya tütün dumanına pasif maruziyettir. KOAH olduğu bildirilen hastaların yaklaşık %80’inde sigara içime öyküsü bulunmaktadır (35). Sigara içiminin süresi ve yoğunluğu hastalık şiddetine katkıda bulunmakla birlikte KOAH gelişimine sebep olacak eşik düzeyleri kişiden kişiye değişmektedir. KOAH tanısı alan hastaların birçoğunda 20 paket/yıl veya daha fazla sigara öyküsü bulunmaktadır (36). Bazı çalışmalarda yetişkinlerde spirometride hava akımı kısıtlanması gelişimini tahmin etmedeki en iyi tek değişkenin 40 paket/yılın üstünde sigara içmek olduğu belirtilmiştir (37). Diğer taraftan ergenlik dönemi itibariyle sigara dumanına maruz kalınmasının KOAH bulgularının daha erken yaşta ortaya çıkma potansiyelini artırdığını gösterilmiştir (38). Sigara dışındaki tütün tiplerinin (pipo, puro, nargile) ve marihuananın kullanımı da risk oluşturmaktadır, ancak sigara kullanımına kıyasla bu risk daha düşüktür.

Mesleki ve Çevresel Maruziyet: İş ortamında bulunan duman, kimyasal maddeler, organik ve inorganik tozlar ile sürekli maruziyetin bulunması KOAH gelişiminden sorumlu tutulan risk faktörlerinden biridir. İş yeri maruziyetine bağlı KOAH oranı, sigara içenlerde %19,2 iken sigara içmeyenlerde %31'e ulaşmaktadır (39). Mesleki maruziyetin en önemli kaynakları tahıllar, izosiyonatlar, kadmiyum, kömür ve diğer mineral tozlar, ağır metaller, yapıştırıcılar ve kaynak dumanlarıdır (40). Maruziyetin yoğun miktarlarda ve uzun süreli olması, sigara içiminden bağımsız olarak KOAH'a neden olabilmekte, eşlik eden sigara içimiyle risk daha fazla hale gelmektedir (41).

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği: Biomas maruziyeti, organik nitelikteki atıkların yakılması sonucunda oluşan partiküllerin ve gazların inhale edilmesidir. Odun, odun kömürü, tezek veya kurumuş bitki atığı gibi organik ürünlerin yakılması ile ortama amonyum, siyanid, aldehid, akrolein, nitrojen oksid gibi gazlar ve partiküller salınır. Bu gazlar yüksek düzeyde iç ortamdaki havanın kirliliğine yol açmaktadır. Biomass maruziyeti, daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda gelişen KOAH'tan önemli ölçüde sorumlu tutulmaktadır (42).

Dış ortamdaki hava kirliliğinin tek başına KOAH'a sebep olduğuna dair yeterli veri bulunmamakla birlikte egzozlardan salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma meydana getirdiği ve özellikle çocuklarda akciğerin gelişimini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (34). Dış ortam kirliliğinin sigara içimi ile karşılaştırıldığında KOAH gelişmesinde etkisinin daha az olduğu düşünülmektedir.

1.1.3.5. Sosyoekonomik Düzey

Düşük sosyoekonomik düzeyin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olduğu bilinmekte iken, yoksulluk da kalıcı hava yolu obstrüksiyonunun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak sosyoekonomik düzeyin düşük olmasının getirdiği beslenme yetersizliği, çeşitli enfeksiyonlara yatkınlık, ev içi kalabalık yaşam gibi faktörlerin bu duruma sebep olabileceği de düşünülse de düşük

sosyoekonomik düzeyin diğer yatkınlık yaratan durumlar düzeltilindiğinde bile KOAH gelişimi için bağımsız risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (43). KOAH hastalarının %90'ından fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı bilinmektedir (44). Diğer taraftan yoksulluk ve kötü akciğer gelişiminin sonucu olarak ortaya çıkan restriktif spirometrik bozukluğun mortalite ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiş olup ve restriktif bozukluğa düşük-orta gelirli ülkelerde daha sık rastlandığı bilinmektedir. Tüm bular göz önüne alındığında KOAH'ta mortalitenin en iyi belirteçlerinden birisinin kişi başına gayri safi milli gelir olduğu söylenebilir (45).

1.1.3.6. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı ve Astım Varlığı

Astım tanısı olan yetişkin bireylerde sigara içme durumu için düzeltme yapıldığında KOAH gelişme riskinin astım tanısı olmayan bireylere göre 12 kat artmış olduğu gösterilmiştir (46). Yapılan bir diğer çalışmada ise astım tanısı olan hastaların %20'sinde geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu bulunduğu ve karbonmonoksit transfer katsayısında azalma meydana geldiği saptanmıştır (47). KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri arasında hava yolu aşırı duyarlılığı, sigara içiminden sonraki en önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Genel nüfusa bakıldığında KOAH gelişimi için atfedilen risk sigara içimi için %39 iken, hava yolu aşırı duyarlılığı için %15 olarak bildirilmiştir (48).

1.1.3.7. Kronik Bronşit

Sigara içen genç yaştaki bireylerde meydana gelen kronik bronşitin ileriki yıllarda KOAH gelişimine neden olduğu ortaya konmuştur. Mukus hipersekresyonu ile FEV₁ kaybının ilişkisinin incelendiği aynı çalışmada, mukus hipersekresyonunun daha fazla FEV₁ kaybına neden olduğu gösterilmiştir (49). Kronik bronşit varlığının ayrıca artmış alevlenme sıklığı ve şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (50).

1.1.3.8. Enfeksiyonlar

Solunum sistemi enfeksiyonlarının KOAH etiyolojisinde, patogeneğinde ve hastalığın doğal seyirinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağında geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonları akciğer gelişimini etkileyerek erişkin yaşta akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır. HIV enfeksiyonu ve tüberkülozun KOAH gelişiminde risk oluşturabileceği bildirilmiştir (1).

1.1.4 KOAH Patogenezi

KOAH patogeneğinde rol oynayan temel olay sigara dumanı, zararlı organik ve inorganik partiküllerin inhalasyonu sonucu akciğerlerde kronik inflamasyon gelişmesidir. Bu inflamasyon kronik irritanlara karşı gelişen akciğerlerin normal inflamatuvar cevabının bir modifikasyonu olarak düşünülebilir. Kronik inflamatuvar yanıt parankimal dokuda yıkıma neden olarak amfizem ile sonuçlanırken, hava yollarında ise normal tamir ve defans mekanizmalarının bozulmasına yol açarak küçük çaptaki hava yollarında fibrozis ile sonuçlanır. Tüm bu patolojik değişiklikler kademeli olarak ilerleyen hava yolu obstrüksiyonu ve hava hapsine neden olur (1). KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun bulunduğu ve eşlik eden komorbid durumların sistemik inflamasyonda rol oynayabileceği bilinmektedir (51). Sigara içimini bırakmış olan KOAH'lı bireylerde hala sistemik inflamasyonun devam ediyor olması, inflamasyonda otoantijenlerin ve mikroorganizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (52).

Oksidatif Stres: KOAH tanılı hastalarda oksidan ve antioksidan dengesinin oksidasyon lehine bozulmasından kaynaklı oksidatif stres oluşmakta ve sonucunda hidrojen peroksit, izoprostan gibi maddeler oluşmaktadır. Bu maddeler oksidatif stresin biyobelirteçleri olarak düşünülecek olursa ekshale edilen havada, balgamda ve sistemik dolaşımda artmış bulunur, bunun yanında alevlenmeler sırasında daha da arttığı görülür. KOAH hastalarında artmış olarak bulunan oksidan aktivitesinin kaynağı, sigara dumanı, diğer inhale partiküllerin neden olmasının yanında makrofajlar,

nötrofiller gibi aktive inflamatuvar hücrelerden salınımdır (51). Buna ek olarak bu hastalarda antioksidan genleri regüle eden Nrf2 transkripsiyon faktörü azalabilir ve buna bağlı olarak endojen antioksidan maddelerde azalma görülebilir (53). Süperoksit dismutaz, vitamin C ve glutatyon solunum sistemi üzerinde etkili antioksidanlardan bazıları olup KOAH'lı hastalarda azaldıkları tespit edilmiştir.

Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği: KOAH tanılı bireylerde, bağ dokusunun yıkımından sorumlu olan proteazlar ile bunu dengeleyen antiproteazların arasındaki dengenin bozularak proteaz aktivitesinin arttığı kanıtlanmıştır (54). Bu artan proteaz aktivitesinden inflamasyon ve oksidatif stres ve aktif haldeki inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik enzimler sorumludur. Akciğer parankiminde en fazla bulunan dokusu bileşeni elastindir ve elastinin proteazlar aracılığıyla (başta nötrofil elastaz) yıkımı, amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (55).

İnflamatuvar Hücreler: KOAH periferik hava yollarında, akciğer parakimi ve pulmoner vasküler yapılarda makrofajların, nötrofillerin, Tc1, Th1, Th17 ve ILC3 içeren lenfositlerin sayısındaki artış ile karakterizedir. Buna ek olarak özellikle astım ile birlikte olduğunda eozinofiller, Th2 veya ILC2 hücreleri de artmış olarak bulunur ve bu inflamatuvar hücreler inflamatuvar mediatörleri salgılayarak artmış olan inflamasyona katkıda bulunur (51).

İnflamatuvar Medyatörler: KOAH'taki inflamasyonun meydana gelmesinden sorumlu yollarda çeşitli sitokin ve kemokinler rol alır. Bu mediyatörlerden başlıcaları; TNF- α , TNF- α reseptörleri, TGF- β , LTB₄, IL-6 olarak sayılabilir (56). Bu mediyatörlerin goblet hücrelerinin metaplazisi, solunum epitelinde bulunan hücrelerinin hiperplazisi gibi etkiler ile solunum yollarında remodelinge ve amfizem oluşumuna neden oldukları bilinmektedir (57).

Peribronşial ve İnterstisyel Fibrozis: KOAH hastalarında veya sigara içen asemptomatik bireylerde büyüme faktörü üretimi artmış bulunabilir. Artmış büyüme faktörü ise inflamasyona ve hava yolunun tekrarlanan hasarına, kas ve fibröz dokuların üretiminde artışa neden olmaktadır. Bunlar,

küçük hava yolları daralmasına neden olarak amfizemin gelişmesine katkıda bulunabilir (58).

1.1.5. KOAH Patofizyolojisi

KOAH akciğerlerde büyük ve küçük çaptaki hava yollarında hava akımı kısıtlanması, mukus hipersekresyonu bunun yanında parankimdeki değişikliklere bağlı gaz değişim anormallikleri, akciğerdeki vasküler yapılarıdaki değişiklikler ve bunun sonucunda gelişen pulmoner hipertansiyon gibi temel yapısal değişikliklere neden olmaktadır.

Hava Akımı Kısıtlılığı ve Hava Hapsi: Küçük çaptaki hava yollarında meydana gelen inflamasyon, fibrozis ve mukus hipersekresyonunun, FEV₁/FVC'deki azalma ve FEV₁ değerindeki düşüşle yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). Periferik hava yollarında meydana gelen hava akımı kısıtlılığı, her ekspiryumda giderek artan hava hapsi gerçekleşmesine sebep olur, artan hava hapsi ise hiperinflasyon ile sonuçlanır. Hiperinflasyon bulgularının KOAH hastalarında gerçekleşen küçük hava yolu hastalığı sonucu erken dönemlerde mevcut olabileceği ve efor dispnesi oluşmasında temel olarak hiperinflasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (60).

Gaz Değişim Bozuklukları: KOAH'lı hastalarda, periferik hava yollarında, akciğer vasküler yapılarında ve alveolokapiller membranda gelişen değişiklikler neticesinde ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu, hiperinflasyon, hipoventilasyon ve gaz değişim bozuklukları görülür. Gaz değişimindeki bozulma hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır, özellikle ileri evre KOAH hastalarında daha sık gözlenir. V/Q uyumsuzluğu gelişen hipoksemisinin temel mekanizması olarak karşımıza çıkar. Bunun yanında ventilasyondaki azalma, hava akımı kısıtlılığı ve hiperinflasyon solunum iş yükünde artmaya neden olabilir ve bunun sonucunda hiperkapni gelişebilir (61-63).

Mukus Hipersekresyonu: Tütün dumanı ve inhale edilen diğer zararlı partiküllerin yol açtığı kronik hava yolu irritasyonu, goblet hücrelerinin sayısındaki artışa ve submukozadaki bezlerde hipertrofiye neden olur ve bu

değişiklikler mukus sekresyonunun artışı ile sonuçlanır (64). Mukus hipersekresyonunun, kronik bronşitin bir özelliği olduğu ve hava akımı kısıtlılığı gerçekleşmeden de saptanabileceği unutulmamalıdır.

Pulmoner Hipertansiyon: KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon temel olarak küçük pulmoner arterlerde meydana gelen hipoksik vazokonstriksiyonun bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Damar intimasındaki hiperplazi ve sonrasında düz kas hipertrofisi/hiperplazisini içeren değişiklikler ile sonuçlanır (65). Bunun yanında var olan inflamasyon da vasküler yapılardaki endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna neden olarak pulmoner hipertansiyon gelişmesine katkı sağlar. Pulmoner hipertansiyon bu hastalarda ilerleyen dönemlerde sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir (66, 67).

Sistemik Etkiler: KOAH, oksidatif stresin artışı, sistemik dolaşımda bulunan inflamatuvar hücrelerin aktive olması ve proinflamatuvar etkili sitokinlerin artmış olması nedeniyle sistemik inflamasyonun bulunduğu bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Dolaşımdaki bu artmış inflamatuvar mediatörlerin sistemik etkilerine bağlı olarak KOAH'lı hastalarda iskelet kas kaybına bağlı kaşeksi bulunabilir. Yine inflamatuvar süreçlere bağlı olarak bu hastalarda iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositer anemi, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbiditeler başlayabilir veya var olan komorbiditelerin daha da kötüleşmesi izlenebilir (68).

1.1.6 Tanı

Hastalık için risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan bir hastada kronik solunum semptomları mevcut ise KOAH tanısı mutlaka akla gelmelidir. Uygun klinik ve şüphe varlığında hastalarda kesin tanı için spirometrik inceleme ile yapılması gereklidir.

1.1.6.1 Anamnez ve Semptomlar

KOAH'lı hastalar değerlendirilirken ana semptomlar olan öksürük, balgam ve dispne varlığının mutlaka sorgulanması gerekmektedir. Semptomların varlığında bu semptomun ne kadar zamandır devam ettiği, şiddeti, zaman içinde progresyon izlenip izlenmediği, eşlik eden diğer semptomların varlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Öksürük: KOAH'lı hastalarda genellikle ilk ortaya çıkan ve sık yakınılan bir semptom olmasına karşın hastalar genellikle bu durumu sigara içimine bağladığından fazla önemsemezler (69). Öksürük prodüktif ya da nonprodüktif tarzda olabilir. Erken dönemlerde inhale edilen zararlı toz ve iritanlara karşı oluşan bir reaksiyon olarak ortaya çıksa da maruziyetin devamı sonucu sekresyonlardaki artış ve gece boyunca birikmesiyle, sabahları daha fazla olan prodüktif öksürük olarak karşımıza çıkmaktadır. Nonprodüktif öksürük ise, kronik inflamasyon sonucu afferent sinir uçlarının serbest kalması nedeniyle oluşmaktadır (70).

Balgam Çıkarma: KOAH'lı hastalarda balgam çıkarma nefes darlığı semptomunun ortaya çıkmasından yıllar önce başlayabilir. KOAH'lı hastalarda balgam genelde az miktarda ve mukoid kıvamlı, rengi ise daha çok beyaz-gri vasıflıdır. Birbirini takip eden iki yılda, yıl içinde en az üç ay öksürük ve balgam çıkarma semptomları tarifleyen hastalar kronik bronşit olarak değerlendirilmelidir (1).

Nefes Darlığı: Kişinin nefes alıp verdiği farkında olması durumu olarak tanımlanabilir. KOAH'lı hastaların doktora başvurmasını sağlayan esas semptomdur ve nefes darlığı bu hastalarda günlük hayattaki yetersizliğin ve anksiyetenin en önemli sebebidir (71). Subjektif bir bulgudur bu nedenle daha objektif bir değerlendirme yapılabilmesi için MMRC skalası (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) ve BORG skalası gibi uluslararası tanımlanmış ölçekler kullanılmaktadır.

1.1.6.2 Fizik Muayene

Fizik muayenenin KOAH'ın erken evrelerinde tanısaldır değeri düşüktür. Fizik muayene bulguları hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ile zayıf ilişkilidir ve genellikle akciğer fonksiyonlarında önemli miktarda bir azalma meydana gelinceye kadar bulgu oluşturmaz (72, 73). Bu nedenle fizik muayenede hastalığa ait bulgularının varlığı KOAH'ı düşündürür ancak bulguların saptanmaması tanıyı dışlatmaz denebilir. Muayenede oskültasyon tanı ve takip için en yararlı bilgileri sağlayan metodudur. Oskültasyonda genellikle solunum sesleri azalmış ve ekspirasyon süresi uzamış olarak izlenir. Zorlu ekspirasyon süresinin 4 saniye üzerinde olması hava yolu obstrüksiyonunu düşündürürken, ekspirasyon süresinin 6 saniye üzerinde olması ise hava akımının ileri derecede kısıtlandığını düşündürür. Ronküs varlığı hava yollarında obstrüksiyon olduğuna işaretler ancak obstrüksiyonu olan her hastada ronküs duyulmayabilir (74).

1.1.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Uygun maruziyet öyküsü ve semptomların varlığında hastanın değerlendirilmesinden sonra KOAH tanısının kesinleştirilmesi için spirometrik inceleme gereklidir. Spirometri; KOAH tanısını kesinleştirmede, diğer hastalıklar ile ayırıcı tanıda, tanı konmuş olan hastalarda hastalığın seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde, hastalığa tedavi cevabının izlenmesinde kullanılmaktadır. Spirometri mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşım olarak kabul edilmektedir (75).

Spirometri Endikasyonları ve Göreceli Kontrendikasyonları

Spirometrik inceleme, genel solunum sağlığının değerlendirilmesinde esas testlerden biri olup, bir hastalığın akciğer fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmeyi, hastalık seyrini veya terapötik müdahalelerin sonucunu izlemeyi, ameliyat öncesi riski değerlendirmeyi ve birçok pulmoner durum için

prognoz belirlemeyi sağlar (76). Spirometrik değerlendirme yapılması için öneriler **Tablo-1**'de yer almaktadır.

Tablo-1. Spirometrik değerlendirme endikasyonları

Teşhis	<ul style="list-style-type: none">• Semptomlar, bulgular ve anormal laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi• Bir hastalık veya bozukluğun fizyolojik etkisinin değerlendirilmesi• Akciğer patolojisi riski taşıyan bireylerin tarama amaçlı değerlendirilmesi• Ameliyat öncesi riskin değerlendirilmesi• Bir hastalığın prognozunun değerlendirilmesi
İzleme	<ul style="list-style-type: none">• Terapötik müdahalenin sonucunun değerlendirilmesi• Hastalığın progresyonunun değerlendirilmesi• Alevlenme ve alevlenme sonrası iyileşmenin değerlendirilmesi• Zararlı partiküllere maruziyeti olan bireylerin izlenmesi• Akciğer üzerinde toksisitesi olduğu bilinen ilaçlara karşı advers reaksiyonların izlenmesi
Engellilik Değerlendirmeleri	<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner rehabilitasyon programındaki hastaların fonksiyonel değerlendirilmesi• Sigorta değerlendirmesinde pulmoner risk belirlenmesi• Yasal nedenler ile solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesini gerektiren durumlar

Tablo-1 Devamı

Diğer	<ul style="list-style-type: none">• Araştırmalar ve klinik deneyler kapsamında• Epidemiyolojik çalışmalar ve araştırmalar• Referans denklemlerin üretilmesi çalışmaları• Risk altındaki mesleklerde istihdam öncesi değerlendirme• Riskli fiziksel aktivitelere başlanması öncesi sağlık durumunun değerlendirilmesi
--------------	--

Solunum fonksiyon testleri yapılması sırasında hastaların bir kısmını fiziksel olarak zorlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer taraftan karın ağrısı, göğüs ağrısı, baş ve ağız bölgesinde ağrı bulunan hastalar ile teste kooperasyonu engelleyecek demans ve konfüzyon durumu bulunan hastaların solunum fonksiyon testi değerlendirmelerinin suboptimal olabileceği akılda tutulmalıdır (77).

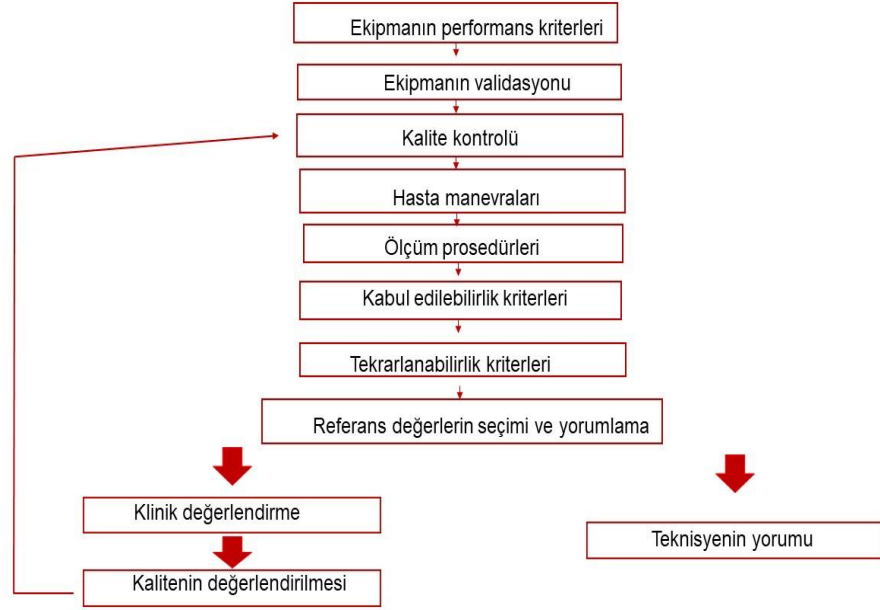
Spirometri sırasında uygulanan zorlu ekspirasyon manevrasında intratorasik, intraabdominal ve intrakranial basınç artışı meydana gelmektedir. Ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerden olumsuz etkilenebilecek ek hastalığı bulunan hastalar için test sırasında oluşabilecek potansiyel riskler ile spirometrik değerlendirmenin yapılmasının getireceği yararlar tartılarak karar verilmelidir (78). Spirometrik değerlendirmeyi talep eden hekim, test istem formuna mutlaka risk oluşturabilecek bu durumları belirtmelidir. Hasta spirometrinin yapılması sırasında ağrı hisseder ise test derhal sonlandırılmalıdır. Solunum fonksiyon testlerine göreceli kontrendikasyon oluşturabilecek durumlar **Tablo-2'**de belirtilmiştir.

Tablo-2. Solunum fonksiyon testlerinin uygulanması için göreceli kontrendikasyonlar

Hemodinamik Unstabilite Riski	<ul style="list-style-type: none">• Son 1 hafta içinde geçirilmiş akut miyokard enfarktüsü• Sistemik hipotansiyon• Şiddetli kontrolsüz hipertansiyon• Ciddi atrial veya ventriküler aritmi• Dekompanse kalp yetmezliği• Kontrolsüz pulmoner hipertansiyon• Akut kor pulmonale• Klinik olarak unstabil pulmoner emboli• Zorlu ekspirasyon veya öksürük ile gerçekleşmiş senkop öyküsü
Kafa İçi ve Göz İçi Basınç Artışı Riski	<ul style="list-style-type: none">• İntrakranial kanama• Son 1 ay içinde geçirilmiş beyin operasyonu• Son 1 hafta içinde geçirilmiş göz operasyonu
Sinüs ve Orta Kulak Basınç Artış Riski	<ul style="list-style-type: none">• Son 1 hafta içinde geçirilmiş sinüs veya orta kulak operasyonu• Son 1 hafta içinde geçirilmiş sinüs veya orta kulak enfeksiyonu
İntratorasik ve İntaabdömal Basınç Artışı	<ul style="list-style-type: none">• Pnömotoraks varlığı• Son 1 ay içinde geçirilmiş toraks cerrahisi• Son 1 ay içinde geçirilmiş karın cerrahisi• Son dönem gebelik
Enfeksiyon Kontrol Sorunları	<ul style="list-style-type: none">• Aktif veya şüpheli bulaşıcı solunum yolu enfeksiyonu veya sistemik enfeksiyon varlığı• Hemoptizi, ciddi sekresyon varlığı, oral lezyonlar gibi enfeksiyon bulaşına yatkınlığı arttıran durumların varlığı

Spirometrik değerlendirme sonuçları kullanılan teknik ekipmanlara ve kişisel faktörlere bağlı olarak oldukça değişebilir. Solunum fonksiyon testlerinin uygulama kalitesi ve uygun şekilde raporlanarak değerlendirilmesi hastaya sunulacak olan sağlık hizmetlerinin kalitesini doğrudan etkilemektedir. Tüm bu basamaklardaki değişkenliklerin azaltılması ve ölçüm doğruluğunun iyileştirilebilmesi amacıyla günümüzde tüm dünyada spirometrinin

uygulanması ve yorumlanmasındaki netlik “American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)” standardizasyon önerileri doğrultusunda sağlanmaktadır (77, 79). Önerilen standardizasyon basamakları **Şekil-1**'de görülmektedir (80).



Şekil-1. ATS/ERS Solunum Fonksiyon Testlerinde Standardizasyon Basamakları

Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarının Fiziki Özellikleri

Spirometrik incelemenin yapılacağı laboratuvarın kişinin kendisini rahat hissedebileceği genişlikte, havalandırmaya olanak sağlayan, gün ışığı alan bir konumda olması ve tercihen sessiz olması önerilmektedir. Buna ek olarak ortamın barometrik basıncı, ısı, nem ölçülüp kayıt edilmelidir. Ortamın ısısının 17-40°C (optimal 20-24°C), nemin ise %40-60 arasında olması önerilmekte ve günümüzdeki cihazların birçoğu bu ölçümleri otomatik olarak gerçekleştirmektedir (81). Ölçülen bu değerler cihaz tarafından etkinliği kanıtlanmış bir yöntem ile BTPS (body temperature, pressure, saturated) düzeltilmesi yapılarak raporlanmalıdır. Düzeltme faktörünün kullanılmaması durumunda akciğerlerden çıkan havanın akış sensöründen geçmesi sırasında

sıcaklığının azalması, yerleştirilen filtrelerin uzaklığı gibi faktörler BTPS faktöründe %10 gibi yüksek yanılma oranlarını bulabilirler (82).

Spirometrik Cihazlar ve Cihaz Standartları

Spirometreler akciğere giren ve çıkan havanın akım veya volüm olarak ölçülebildiği en basit solunum fonksiyon laboratuvarı cihazlarından biridir. Ölçümde kullanılan yöntem dikkate alınarak sınıflandığında volüm duyarlı spirometrler ve akım duyarlı spirometrler olarak sınıflandırılabilirler. Volüm duyarlı spirometrler (sulu, kuru, körüklü spirometrler) doğrudan hacim ölçerler iken, akım duyarlı spirometrler (tribün, basınç farkı ile akım ölçerler, ısıya duyarlı sensörlü, pitot tüp sensörler, ultrasonik yöntem ile akım ölçerler) ise zaman içindeki akım değişikliğini hesaplayarak hacim verisinin elde edildiği cihazlardır (83). Günümüzde volüm duyarlı spirometreler genellikle tercih edilmemektedir. Çok çeşitli spirometre cihazları bulunduğundan ERS/ATS kriterlerince belirlenmiş özelliklere uygun olan spirometrelerin tercih edilmesi oldukça önemlidir (79). Spirometreler ile ölçülmüş olan değerlerin güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için cihazın doğruluğu, ölçümlerin tekrarlanabilirliği ve kesinliği, üretilebilirliği, ölçüm aralığı ve rezolüsyonu olmak üzere bazı parametreler tanımlanmıştır.

Ölçümlerde doğruluk: Cihaz tarafından ölçülen değer ile gerçek değer arasında tutarlılık olmasıdır. Doğruluk test edilirken aynı ortam koşulları altında yapılan beş testin ortalaması standart değer ile karşılaştırılır. Elde edilen hacimler için doğruluk limitleri elde edilen hacimin $\pm \%3,5$ 'i veya $\pm 0,100L$ değerlerinden büyük olan değerlerin seçiminin değerlendirilmesiyle sağlanır (82).

Ölçümlerde tekrarlanabilirlik ve kesinlik: takip amaçlı kullanılan cihazın, ortamın ve fiziki koşulların aynı kaldığı durumlarda, ölçümlerde cihazın doğru veya yanlış aynı sonucu vermesidir. Ölçümler arasındaki hacim farkı en fazla %3 veya 0,05 L, 8 L'den fazla ölçülemelidir. Ölçülen akımlar arasında ise en fazla %5 veya 0.20 L/saniye değişim olmalı, akım 14 L/saniye ölçülemelidir (84).

Rezolüsyon: Parametrelerde ölçülebilen en küçük değişikliklerdir. Rezolüsyon standartlarını karşılayan bir cihazda akım 5 mm/L/saniye, volüm 10 mm/L, zaman 20 mm/saniye olmalıdır (84). Ölçüm aralığı ise cihazda üretici tarafından belirlenen ilgili parametre için ölçülebilecek en alt ve en üst sınır olarak ifade edilebilir.

Cihazdan elde edilen sonuçların tutarlı ve doğru olması için kalite kontrolü ve kalibrasyonunun ATS/ERS önerileri doğrultusunda laboratuvar sorumlusu hekim ve teknisyen sorumluluğunda düzenli olarak yapılması gerekmektedir.

Spirometre Cihazları için Kalibrasyon

Kalibrasyon, referans bir cihazla karşılaştırılarak spirometrenin ölçtüğü akım veya volüm sonuçlarının gerçek akım ve volüm değerleri ile doğrulanmasıdır. Standart olarak, 3 L'lik ve uygun fiziki koşullarda saklanan kalibrasyon şırıngası aracılığıyla gerçekleştirilir. Kalibrasyon şırıngalarının doğruluğu ± 15 ml ya da $\pm \%0,5$ olmalıdır, ayrıca bu şırıngaların da periyodik olarak kaçak testi yapılmalıdır. Kalibrasyon doğrulamaları, 0,5 -12 L/s arasında bir akış aralığı sağlanarak üç kez yapılmalı, en az günlük olarak uygulanmalıdır (79).

Tablo-3. Spirometre kalibrasyonu için önerilen uygulamalar

Test Edilen Parametre	Uygulama Sıklığı	Uygulama
Volüm	Günlük olarak	3 L enjektör ile kalibrasyon
Kaçak Kontrolü	Günlük olarak	1 dakika 3cmH ₂ O basınç uygulanarak
Volüm Doğrusallığı	3 aylık periyodda	Tüm volüm ölçümlerinde, kalibrasyon enjektörü ile 1L artış sağlanması
Akım Doğrusallığı	Haftalık periyodda	En az 3 farklı akım hızında test edilerek
Zaman	3 aylık periyodda	Kronometre ile cihaz tarafından yapılan kaydın kontrolü

Spirometrik Değerlendirme Öncesi Hasta Hazırlığı

Hastalara test için randevu verildiğinde testten önce kaçınılması gereken durumlar ve kullanmayı bırakması istenen ilaçlar hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. ATS/ERS 2019 yılında yayınlanan standardizasyon önerileri rehberinde hastanın kaçınması gereken aktiviteler güncellenmiştir (79). Buna göre solunum fonksiyon testinden önce kaçınılması gereken aktiviteler;

- Testten önceki 1 saat içinde sigara veya diğer tütün ürünleri kullanılmamış olmalıdır.
- Testten önceki 8 saat içinde sarhoş edici maddeler tüketmemiş olunmalıdır.
- Testten önceki 1 saat içinde şiddetli egzersiz yapılmamış olmalıdır.
- Manevralar sırasında göğüs veya karında yeterince genişlemeyi engelleyecek darlıkta kıyafetler tercih edilmemelidir.

Hastalar test öncesinde ve sırasında mümkün olduğunca rahat olmalıdır. Ağıza iyi oturan diş protezi var ise test sırasında çıkarılmaması önerilmektedir. Testin yapılmasından önce hasta en az 15 dakika dinlenmiş olmalı ve bu sırada testin nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Hasta dik oturur pozisyonda, omuzları hafifçe geride ve çenesi hafif kalkık olmalıdır. Senkop oluşması durumunda hastanın yana düşmesini önlemek için kolları olan tekerleksiz, ayakları yere tam basan, yükseklik ayarlı sandalye kullanımı önerilmektedir. Bazı hastaların test sırasında oturmaları zor olabilir bu durumda eğer hasta başka bir pozisyonda test yapılmış ise raporda belirtilmelidir. Diyafragma paralizisi bulunan hastalarda yatar pozisyonda yapılan ölçümlerde vital kapasitede belirgin düşme gözlenir diyafram paralizisinden şüphelenilen olgularda oturur ve yatar pozisyonda olmak üzere iki ayrı ölçüm yapılması tanı koydurucu olabilir (84).

Hastaların beklenen solunum fonksiyonlarının belirlenebilmesi için yaş, boy ve kilosu kaydedilir. Yaş hesaplanması için doğum tarihi bilgisi ve test tarihi kullanılması ve yaşın yıl cinsinden bir ondalık basamağa kadar kaydedilmesi tercih edilir.

Boy ölçümü: Sırt bir duvara yaslı iken mümkün ise ayakta ayakkabısız bir şekilde, hastanın ayakları bitişik ve tam karşıya bakarken ölçülmelidir. Dik duramayan hastalar için kol açıklığı veya ulna uzunluğu (çocuklar için tercih edilir) ölçülebilir. Ardından her iki kol arası ölçülen mesafe/1,06 oranı veya yaş, cinsiyet, ırka göre regresyon analizleri ile boy hesaplanır (84). Daha önce aynı tesiste güvenilir boy ölçümü yapılmış, 25 yaş ve üzeri kişilerde 1 yıl içinde tekrar boy ölçümü yapılması gerekmeyebilir (79).

Kilo Ölçümü: Ağırlık en yakın 0,5 kg'a kadar kaydedilmelidir. Vücut kitle indeksi veya kilonun doğru belirlenmesi, akciğer hacimlerinin yorumlanmasında yardımcı olabilmekte ve özellikle obez olan hastalarda görülebilecek restriktif bozukluğu açıklayabilmektedir. Bunun yanında beklenen değerlerin hesaplanmasında hastanın kilosu dikkate alınmamakta, boy ve yaş parametreleri ile oluşturulmuş denklemler kullanılmaktadır (84).

Spirometrinin Uygulanması ve Manevralar

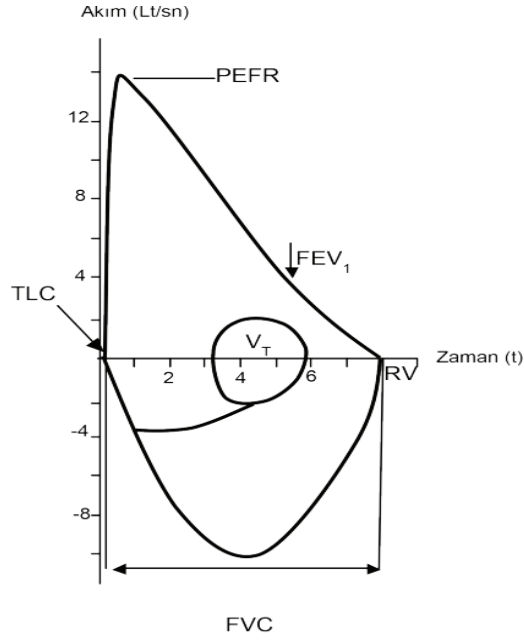
Hastaya uygun pozisyon verilmesi sonrası burun mandalı takılıp, ağızlık yerleştirilir. Dudakların ağızlığı kavrayacak şekilde kapalı olması gerekmektedir.

FVC (Zorlu Vital Kapasite) Manevrası

Spirometrik incelemede klasik olarak yapılan manevra FVC (zorlu vital kapasite) manevrasıdır. FVC; Derin ve maksimum bir inspirasyonun sonrasında maksimal eforla ve hızlı bir ekspirasyonla akciğerden ekspire edilen hava hacmidir. Hızlı ve derin inspirasyonun ardından TLC (total akciğer volümü) düzeyinde maksimal zorlu ekspirasyon manevrası akciğerler boşalana kadar sürdürülmelidir (82). FVC manevrasının 4 aşaması vardır (79);

1. Maksimal inspirasyon

2. 'Patlayıcı' şekilde yapılan ekspirasyon
3. Maksimum 15sn boyunca devam eden tam ekspirasyon
4. Maksimum akciğer hacmine ulaşıncaya kadar yapılan maksimal inspirasyon



Şekil-2. ATS/ERS tarafınca önerilen FVC manevrasının gösterimi (84).

Testi uygulayan teknisyen, uygun tekniği hastaya göstermeli ve ATS/ERS önerilerine göre **Şekil-3**'te belirtilen prosedürleri izlemelidir.

Spirometrenin kalibrasyonunu kontrol et
Testi anlat
Hastayı hazırla Sigara öyküsü, geçirdiği hastalıklar, ilaç öyküsü vs. Çıplak ayakla boy ve kilo ölçümü
Elleri yıka
İşlemi hastaya tanıt ve göster Baş hafifçe yukarda olacak şekilde doğru pozisyon Hızlı ve tam nefes al Ağızlığın pozisyonu Maksimum güçle ekshalasyon
Manevrayı yaptır (Kapalı devre metodu) Hastaya dik oturur pozisyon ver Burun mandalı takılır, ağızlığı ağıza yerleştirir, dudakları ağızlık etrafına kapatır TLC seviyesinde 1 sn'den az bekleyecek şekilde hızlı ve tam inhalasyon yaptır Dik pozisyon korunurken daha fazla hava çıkarılmayana kadar maksimal ekspirasyon yaptır Gerekli oldukça talimatlar tekrarlanır, dinamik bir şekilde koçluk yapılmalı Minimum 3 manevra tekrar et, sıklıkla 8'den fazla manevra gerekmez Testin tekrarlanabilirliği kontrol et ve gerektiği kadar fazla manevra yap
Manevrayı yaptır (Açık devre metodu) Hastaya dik oturur pozisyon ver Burun mandalını tak TLC seviyesinde 1 sn'den az bekleyecek şekilde hızlı ve tam inhalasyon yaptır Ağızlığı ağıza yerleştirir, dudakları ağızlık etrafına kapatır Dik pozisyon korunurken daha fazla hava çıkarılmayana kadar maksimal ekspirasyon yaptır Gerekli oldukça talimatlar tekrarlanır, dinamik bir şekilde koçluk yapılmalı Minimum 3 manevra tekrar et, sıklıkla 8'den fazla manevra gerekmez Testin tekrarlanabilirliği kontrol et ve gerektiği kadar fazla manevra yap

Şekil-3. ATS/ERS önerilerince FVC manevrasının uygulanma standardizasyonu (85).

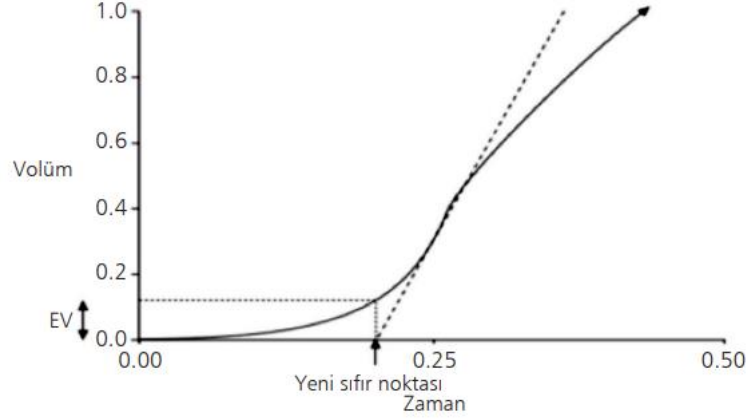
Teknisyen maksimum çabayı sağlamaya yardımcı olmak için test sırasında hastayı ve bilgisayar ekranını aynı anda gözlemlemeli ve test sonuna kadar hasta akciğerlerindeki tüm havayı ekshale etmesi için komutlar ile yönlendirilmelidir. Rezidüel volüm seviyesine gelindiğinde ve son 1 sn içinde hacim zaman eğrisinde değişiklik izlenmediğinde (en fazla 0,025 L) hastanın ekspirum ile akciğerlerindeki tüm havanın ekspire edildiği düşünülerek ekspirum sonlandırılır. Burada spirometri sisteminin, platoya ulaşıldığında veya zorlu ekspirasyon süresi 15 sn'ye ulaştığında teknisyene sinyal vermesi, teknisyenin hastayı daha iyi gözlemesine fırsat verecektir. İzlenen plato süresinin yetişkinlerde en az 6 sn olması istenmektedir. Obstrüktif akciğer hastalığı bulunan bireylerde bu süre 15-20 sn'ye kadar uzayabilir (79). Test sırasında teknisyen ayrıca hastanın rahatsızlık duyduğuna dair herhangi bir

belirtiye karşı dikkatli olmalı ve hasta presenkop, senkop belirtileri gösteriyorsa testi sonlandırmalıdır (82).

Zorlu ekpirasyon manevrası sonrası yapılan maksimal inspirasyon: Zorlu ekspirasyon manevrasının tamamlanmasının ardından teknisyen hastayı tekrar maksimal ve hızlı bir inspirasyon yapması için yönlendirmelidir. Bu, zorlu inspiratuar VC'nin (FIVC) ölçülmesini sağlayacaktır.

FVC Manevrası için Teste Başlama Kriterleri

Zorlu ekspirasyon manevrasının başlangıç zamanı 'back ekstrapolasyon' yöntemi ile belirlenir. **Şekil-4**'te izlenen hacim-zaman eğrisinde zorlu ekspirasyon çizgisinin dik olan eğiminden geçen teğet ile maksimum inspirasyon düzleminin kesiştiği nokta zaman olarak 'yeni sıfır noktasını' gösterir. Bu noktadan zorlu ekspirasyon eğrisine çekilen dikme ekstrapolasyon volümünü (EV) verir. ATS/ERS 2019 yılında güncellenen standartlarına göre EV, FVC'nin %5'inden az veya 0.100 lt'den az olmalıdır. Maksimal inspirasyon noktasından yeni sıfır noktasına kadar geçen süre olarak tanımlanan tereddüt süresi 2 saniye veya daha az olmalıdır. Manevranın başlangıcında bu şartlar sağlanamadıysa teknisyen manevrayı sonlandırmalıdır (79).



Şekil-4. Hacim-zaman eğrisinde ekstrapolasyon volümünün hesaplanması (85).

Doğru bir değerlendirme için kabul edilebilirlik ve aynı zamanda tekrar edilebilirlik kriterlerini karşılayan en az 3 adet test elde edilmesi gereklidir. ATS/ERS önerilerine göre FVC manevrasının kabul edilebilirlik ve tekrarlanabilirlik kriterleri aşağıda görülmektedir.

FVC Manevrası için Kabul Edilebilirlik Kriterleri

- Test başlangıcının uygun olarak gerçekleşmiş ve EV'nün FVC'nin %5'inden veya 150 mL'den az olması gerekir.
- Ekspirasyon sırasında hasta öksürmemelidir.
- Ekspirasyon sırasında glottiste kapanma meydana gelmemiş olmalıdır ve eforda değişkenlik izlenmemelidir.
- Test sırasında ağızlıktan veya sistemden hava kaçağı meydana gelmemelidir.
- Spirometride veya hasta tarafından kullanılan ağızlıkta hava akışını engelleyen tıkanma gerçekleşmemiş olmalıdır.
- Ekspirasyon tam olarak gerçekleşmiş ve ekspirasyonun doğru zamanda sonlandırılmış olması gereklidir.

- Bazı durumlarda (restriktif akciğer hastalığı olanlar veya yüksek elastik recoili olan çocuklar) tüm kriterleri karşılamayan manevralar hastanın tekrarlanabilirlik kriterleri dahilinde yapabileceğinin en iyisi olabilir. Bu durumda FEV₁ ve/veya FVC ölçümleri teknik olarak kabul edilebilir olmasa da klinik olarak faydalı olarak göz önünde bulundurulabilir.

FVC Manevrası için Tekrar Edilebilirlik Kriterleri

6 yaş üzeri bireylerde;

- Ölçülen en büyük iki FVC değeri arasındaki fark 150mL'den küçük olmalıdır.
- Ölçülen en büyük iki FEV₁ değeri arasındaki fark 150mL'den küçük olmalıdır.

Belirtilen kriterlerde uygunluk saptanıncaya kadar veya erişkin hastalarda toplam 8 test yapıncaya kadar manevra tekrarlanır. Kabul edilebilir ve tekrarlanabilir olduğu tespit edilen en az 3 zorlu ekspirasyon eğrisinden FEV₁ ve FVC ölçülmeli, en yüksek değerler kaydedilmelidir. Seçilecek olan FEV₁ ve FVC değerlerinin mutlaka aynı manevra eğrisinden elde edilmiş olması gerekli değildir (79).

Yavaş Vital Kapasite (SVC) Ölçümü

Vital kapasite (VC), rezidüel volüm (RV) seviyesinden itibaren inspire edilen maksimum hava miktarı veya TLC (total akciğer kapasitesi) seviyesinden itibaren ekspire edilen maksimal hava miktarını tanımlar (86). FVC manevrasından farkı hastanın efor uygulamadan ekspirasyon yapıyor olmasıdır. SVC inspiyum sırasında veya ekspiryum sırasında olmak üzere 2 farklı şekilde ölçülebilir.

1. Hasta 3-4 kez normal soluk alıp vermesi istenir ve burada tidal volüm (TV) eğrileri görülür ve hastanın ekspiryumu sonundaki FRC (Fonksiyonel Rezidüel Kapasite) sonrasında maksimal ve

derin bir inspirasyon ile TLC seviyesinde olması sağlanır. Sonrasında RV seviyesine kadar yavaşça tüm havayı ekshale etmesi istenir. Burada ekshale edilen volüm EVC (Ekspiratuar Vital Kapasiteyi) göstermektedir (24, 87)

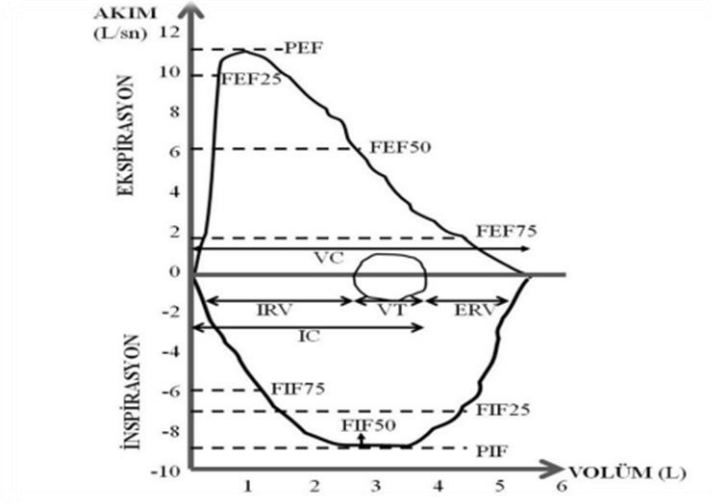
2. Hasta 3-4 kez normal soluk alıp vermesi istenir ve burada tidal volüm (TV) eğrileri görülür ve hastanın ekspirasyonu sonundaki FRC (Fonksiyonel Rezidüel Kapasite) seviyesinden yavaş ancak maksimum bir ekspirasyon ile RV seviyesine dek ekspirasyon yapması istenir. RV seviyesinde olan hastadan yavaş ve maksimum inspirasyon yapması istenerek TLC seviyesine çıkması sağlanır. IVC (İnspiratuar Vital Kapasite) ölçülerek ile SVC ölçülmüş olur (24, 87)

SVC manevraları için tekrarlanabilirlik kriteri \pm %3,5 mL dir. Üç kabul edilebilir SVC manevrası elde edilmeye çalışılır ancak solunum kaslarının yorulması nedeniyle en fazla 4 manevra yaptırılması önerilmektedir.

Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri

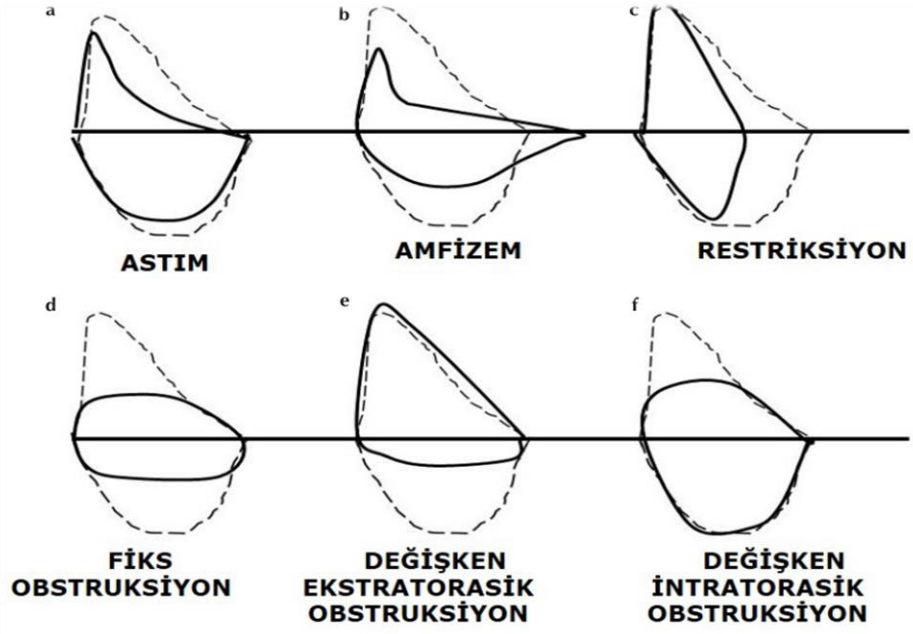
Akım- Volüm Eğrisi

FVC manevrası esnasında spirometriden elde edilen, eğrinin x aksındaki volüm değişikliğine karşı y aksında akım değişikliğinin gösterildiği grafiktir. Akım-volüm halkası, inspirasyon ve ekspirasyonun yer aldığı iki bölümden oluşmaktadır. Eğrinin yukarıda kalan kısmında total akciğer kapasitesinde (TLC) hızlı ve zorlu maksimal bir ekspirasyonla (RV) seviyesine kadar süren maksimal ekspiratuar akım-volüm eğrisini, eğrinin altında kalan kısım ise RV seviyesinden başlayan derin ve hızlı maksimal bir inspirasyonla TLC seviyesine kadar süren maksimal inspiratuar akım-volüm eğrisi oluşturmaktadır. **Şekil-5**'te akım-volüm eğrisi görülmektedir.



Şekil-5. FVC manevrası ile elde edilen akım-volüm eğrisi (84).

Eğrinin inspirasyonu temsil eden kısmı simetrik olarak izlenirken, ekspirasyonu temsil eden bölümünde başlangıçtaki akımın hızlı bir pik yapıp daha sonra azalmakta olduğu görülmektedir. Ekspiryumun başında ekshale edilen hava akımını belirleyen etkenler; ekspirasyondan sorumlu kasların kasılması, hava yollarının toraks içinde kalan bölümünün çapları ve solunum merkezidir. Ekspirasyon eğrisinin ikinci bölümünü belirleyen faktörler ise hava yolu direnci ve akciğer elastik liflerinin geri çekilme gücüdür. Eğrinin bu bölümü daha çok küçük hava yolları hakkında fikir vermektedir (88). Akım-volüm eğrisindeki şekil değişiklikleri değerlendirilerek hava akım kısıtlılığının varlığı veya obstrüksiyon var ise hava yollarının hangi düzeyinde olduğu, restriktif patolojilerin varlığı değerlendirilebilir. **Şekil-6'**da bazı patolojilerde izlenen akım-volüm eğrisindeki değişiklikler görülmektedir. Bunun yanında akım- volüm eğrisi FVC manevrasında teste başlangıç kriterlerinin değerlendirilmesinde kapsamlı bilgi sağlar. Zorlu ekspiryum manevrasının başlamasından sonra PEF noktasına 120 milisaniye den daha kısa bir zamanda ulaşılması beklenir ve ekspirasyona başlarken hastanın sarfettiği eforu yansıtır.



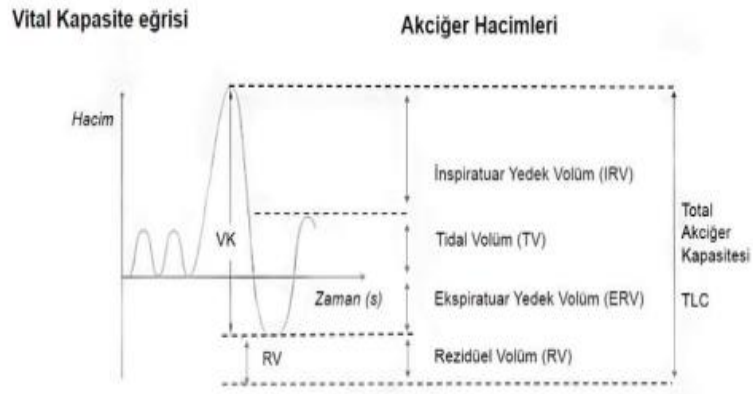
Şekil-6. Akım-volüm eğrisinde izlenen değişiklikler (84).

a. Astım b. Amfizem c. restriktif patoloji d. İspiryum ve ekspiryumda sabit havayolu obstrüksiyonu e. İspiryum ve ekspiryumda değişken toraks dışı obstrüksiyon f.İspiryum ve ekspiryumda değişken toraks içi obstrüksiyon

Volüm- Zaman Eğrisi

FVC manevrası esnasında spirometriden elde edilen, eğrinin x aksındaki zaman değişikliğine karşı y aksında volüm değişikliğinin gösterildiği grafikdir. Volüm-zaman eğrisinin şekli normal bir bireyde düzgün, yavaş ve progresif bir şekilde azalan eğim olarak izlenmektedir. Volüm-zaman eğrisin FVC manevrasının sonlandırma kriterlerine karar verilmesinde, akım-volüm eğrisinde göre daha yararlıdır. Bunun dışında volüm-zaman eğrilerinin belirli zamanlarında atılan hava volümü değerlendirilerek hava yollarının çaplarının değerlendirilmesinde olanak sağlayan parametreler geliştirilmiştir. FEV₁, FEV₃, FEV₆, FEF_{%25-75} volüm-zaman eğrisinden elde edilen parametrelerden bazılarıdır (89).

Solunum Fonksiyon Testlerinde Parametreler



Şekil-7. Akciğer volümleri

Vital kapasite (VK): Şekil-7’de akciğer hacimleri görülmektedir. Buna göre vital kapasite; tam ve zorlu bir inspirasyon ile tam ve zorlu bir ekspirasyon arasındaki akciğerlerde meydana gelen volüm değişikliğidir.

- Yavaş Vital Kapasite (SVC): Maksimal bir inspirasyonu takiben, yavaş ve tam bir ekshalasyon ile çıkarılan hava hacmidir.
- Zorlu Vital Kapasite (FVC): Derin ve maksimal yapılan bir inspirasyonu takiben, zorlu ve maksimal ekspirasyon ile çıkarılan hava hacmidir.

Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV₁): Maksimal yapılmış olan bir inspirasyonu takiben, maksimal ve zorlu olarak yapılan ekspirasyonun 1. saniyesinde akciğerlerden ekshale edilen hava miktarı olup mililitre cinsinden ifade edilir. Hastanın eforuna bağımlı bir parametredir. Akciğer patolojisi bulunmayan bireylerde FVC manevrası ile 1. saniyede vital kapasitenin %70-90’inin ekshale edilmesi beklenir (90). Hava yolu obstrüksiyonu varlığında azalması beklenirken, restriktif patolojilerde de FVC’nin azalmış olmasına bağlı olarak azalmış izlenir. Değişkenliği diğer solunum fonksiyon testi parametrelerine görece azdır ve bu nedenle hava yolu obstrüksiyonunun derecelendirilmesinde kullanılan parametredir (1).

FEV₁/FVC: Hava akım kısıtlılığının saptanmasında kullanılan parametredir. Normal bir bireyde %70-80 olması beklenir ancak yaşa bağlı bir şekilde azalması beklenir (84). Bu nedenle, sabit bir oran ile anormalliğin değerlendirilmesi, yanlış yorumlara neden olabilmektedir.

Zorlu Ekspiratuvar Akım (FEF): FVC manevrasının belirli zaman noktalarında veya aralıklarında ölçülen maksimum ekspiratuvar akımları ifade eder. Sıklıkla FVC'nin %25'inin (FEF%25), %50'sinin (FEF%50), %75'inin (FEF%75) ekshale edildiği noktalardaki değerler kullanılır.

- **FEF%25-75;** FVC manevrasındaki orta bölümü kapsar ve bu bölüm efordan bağımsız olarak gerçekleştiğinden küçük hava yollarını FEV₁ 'den daha başarılı yansıttığı kabul edilmektedir (91).
- **PEF (Zirve Akım Hızı);** FVC manevrasında erken evrede izlenen en yüksek akım hızıdır. Pefmetreler ile ölçülebilir, bu durumda birimi litre/dakika olacaktır. Ölçümü akciğer volümlerinden, ekspirasyuma başlama zamanından, efordan etkilenir ve aynı zamanda değişkenlik yüksek oranlarda izlenir. Bu nedenlerle hava akım kısıtlılığını göstermede duyarlılığının düşük olduğu kabul edilir, astım ve mesleki astım tanısında ve tedavi izleminde tercih edilir (90).

Solunum Fonksiyon Testlerinin Yorumlanmasında Referans Değerlerin Seçimi

Bireyler için spiromerik değerlendirme yapıldıktan sonra seçilen referans değerler o birey için olması beklenen değer olarak kabul edilir ve kişinin solunum fonksiyon testi parametreleri beklenen bu değer yüzdesi olarak ifade edilir. Bu nedenle bireyler için sağlıklı bir değerlendirme yapılmasında seçilmiş olan referans değerlerinin önemli rolü vardır (92). Bunun yanında kişinin solunum fonksiyon testi parametreleri referans değerlere göre beklenen değer yüzdesi olarak ifade edildiğinde, sonuçların

yorumlanması aşamasında o birey için normal kabul edilen referans aralığı hakkında yeterli fikir edinilememektedir.

Solunum fonksiyon testleri için öngörülen değerlerin belirlenmesi, diğer birçok tanısal test için kullanılan referans değerlerden önemli ölçüde farklıdır. Çünkü bireylerin yaşam süreleri boyunca, akciğerlerinde hızlı büyüme evresi, bir stabilite evresi ve ardından bir fonksiyonel kayıp evresi meydana gelmekte ve bu yaş faktörüne ek olarak, akciğer fonksiyonunun belirleyicileri olarak cinsiyet, etnik köken ve göğüs kafesinin hacmi gibi faktörler de karşımıza çıkmaktadır (93). Özellikle yaş ve boy, solunum fonksiyon testlerinde ölçülen birçok parametre ile doğrusal bir ilişki gösterdiği bilinmektedir. Burada akciğerin hacmini ve fonksiyel durumunu etkileyen birden fazla faktörün göz önünde bulundurulması gerektiğinden, hastanın solunum fonksiyon sağlığı hakkında makul bir tahmin oluşturma gerekliliği çeşitli referans denklemleri kullanılarak sağlanmalıdır (94). Referans denklemler oluşturulurken temel düşünce, bilinen akciğer patolojisi olmayan ve hiç sigara içmemiş, çevresel hava kirliliği gibi risk faktörleri bulunmayan deneklerden oluşan büyük araştırma popülasyonlarında yapılan ölçümlerin istatistiksel analizi ile elde edilen verilerin normal ve patolojik olan akciğerler arasında ayırım yapılmasına olanak sağlayabileceğidir (95). Ancak bu noktada solunum fonksiyon değişkenleri normal sınırlar içinde saptansa bile görüntüleme çalışmaları veya laboratuvar testleri gibi diğer tanı prosedürleri ile akciğer hastalığının tespit edilebileceği unutulmamalıdır (96). Bu bilgilerden yola çıkılarak, bir kişinin yaş, boy gibi çeşitli fiziksel ölçümlerinden solunum fonksiyonları için beklenen değerlerin tahmin edilebileceği çeşitli doğrusal regresyon denklemleri geliştirilmiştir (95). Ondokuzuncu yüzyılın ortalarında spirometrinin John Hutchinson tarafından icat edilmiş ve o dönemde Hutchinson, vital kapasitenin yaş ile birlikte azalırken boy ile doğrusal bir ilişki içinde olduğunu göstererek vital kapasite için beklenen referans değerlere ait tablolar oluşturmuştu (97). Sonrasında ABD’de Dr. Ross Kory tarafından askeri birliklerdeki sigara içen ve içmeyenlerin bulunduğu genç ve sağlıklı erkeklerden elde edilen, yaş ve boy ölçüklerini içeren bir nomogram yayınlandı ve standart hataları tespit edildi (98). Bunun yanında 1971’de James Morris ve

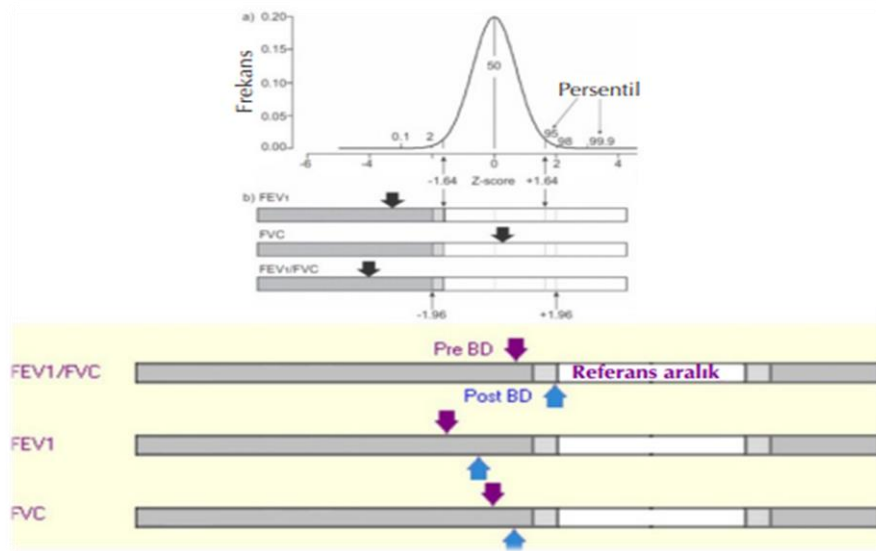
arkadaşları, Oregon'da sigara içmeyen büyük bir popülasyondan elde edilen tahmin denklemleri yayınladılar (99). O dönemde yaygın olarak kullanılan bu iki denklem yalnızca erişkin bireylerdeki spirometrik referans değerleri kapsayan denklemlerdi. Yine pediatrik yaş grubu ve adölesanlar için tanımlanan çok sayıda referans değerler (100, 101) olmasına karşın, bu denklemlerin ergenlik döneminde değişen hızlı akciğer fonksiyonu değişikliklerini tanımlamadığı izlendi. Yirminci yüzyılın sonlarında çeşitli yazarlar tarafınca yürütülen çalışmaların sonucunda çok sayıda tahmin denklemleri yayınlanmış olmasına karşın bunların çoğu, ölçülen popülasyonun yaşı, cinsiyeti veya etnik kökeni nedeniyle tüm popülasyona genellenebilirlikleri açısından sınırlılıklara sahipti.

Solunum fonksiyonları ve akciğer volümlerinin çeşitli etnik kökenler arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bilinmekte ve beklenen değerlerin tayininde etnik köken farklılıklarından kaynaklanan varyasyonları dikkate alan referans denklemlerinin kullanılması önerilmektedir (102). İdeal olarak, çeşitli etnik gruplardan oluşan popülasyonların, aynı ekipman ve solunum fonksiyon testi uygulama standardı kullanılarak, modern istatistiksel yöntemlerle vücut şekli ve boyutunu karakterize etmek için daha karmaşık bir yaklaşım kullanılarak incelenmesi gerektiği düşünülmektedir (103). 1999 yılında ABD'de, Hankinson ve arkadaşları tarafınca NHANES III (Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Araştırması) popülasyonundan elde edilen referans denklemler ırklar için ayrı ayrı tanımlanmıştır (95). Bunun yanında 1993 yılında Avrupa Kömür ve Çelik Birliği (ECSC)/ERS tarafından 18-70 yaş arası Avrupalı denekleri kapsayan referans denklemleri yayınlamışlardır (104). 2005 yılında ATS/ERS referans denklemlerin kullanımına dair bir konsensus raporu yayınlamış (24) ve ABD için 8-80 yaş arası bireyleri temsil eden Hankinson referans denklemlerinin (95) kullanılmasını önemekte iken, Avrupa'da ve ülkemizde ise erişkinlerde 1993 yılında ECSC/ERS tarafınca yayınlanan referans denklemlerinin (104) kullanılmasını önermiştir. Aynı ATS/ERS konsensus raporunda ABD'de 8 yaş altındaki çocuklar için Wang ve arkadaşları tarafınca yayınlanmış olan (105) referans denklemlerinin kullanılması önerilirken, Avrupa'da ve ülkemizde Quanjer'in tanımladığı

pediatrik denklemlerin kullanılmasını önermiştir (24). Bireyler için beklenen değerlerin tanımlanmasında genel yaklaşım, çok sayıda sağlıklı bireyin spirometrik verilerinin değerlendirilerek, her parametre için ayrı olmak üzere grup içindeki değişkenliğin saptanmasıdır. Ölçüm yapılan populasyonda aynı parametre için ölçülen tüm değerlerin 5. persentil normalin alt sınırı (lower limits of normal) olarak kabul edilir ve bu değer altındaki değerler anormal kabul edilmektedir (24).

Bu bilgilerden hareketle 2005 ATS/ERS konsensus raporunda dünya çapında geçerli olan ve mümkün olduğu kadar çok etnik gruba uygulanabilen her yaşta referans denklemleri türetmeye yönelik acil ihtiyacın olduğu vurgulanmıştır. Bunun üzerine 2010 yılında ERS tarafınca GLI (Global Lung Function Initiative) kurulmuş ve ATS, Australian and New Zealand Society of Respiratory Science (ANZSRS), Asian Pacific Society for Respiratory (APSR), the Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ), the American College of Chest Physicians (ACCP) gibi uluslararası solunum dernekleri GLI'ya katılmışlardır. 2012 yılında GLI tarafınca 33 ülke ve 72 merkezden gelen spirometrik veriler değerlendirilerek 3-95 yaş aralığında kullanılabilen ve yaşa uygun yeni LLN ve beklenen değerler referans değerler tanımlanmıştır (106). Önerilen yeni yaklaşım yeni referans değerlerinin tanımlanmasının yanında solunum fonksiyon testlerinin raporlanmasında da yenilikler getirmektedir. Sonuçların tek bir beklenenin yüzdesi değeri olarak ifade edilmesinden önce, o birey için z skorları ile belirlenmiş olan normal aralığın alt sınır ve üst sınırların raporda yer alarak bir piktogram üzerinde işaretlenmesi önerilmektedir. Spirometri tarama amacıyla uygulandığında ölçülmüş olan FEV₁, FVC, FEV₁/FVC parametreleri için, beklenen alt değer 2,5 persentil olarak alınması (z-skorunun -1,96'nın altında) ve bunun altında kalan değerlerin anormal olarak değerlendirilmesi önerilirken, bilinen bir akciğer patolojisi bulunan veya solunumsal semptomları bulunan bireylerde ise normalin alt sınırının 5. persentilinin altında, (z-skorunun -1,64'ün altında) olmasının patolojik olarak kabul edilmesi önerilmektedir (106). Bu raporlama sistemi test sonuçlarının görsel olarak da kolay bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (**Şekil-8**). Birçok ülkede 2012 GLI normlarının geçerliliği test

edilmiş ve z-skorumları aracılığıyla çeşitli merkezlerde yapılan ölçümler arasında bir standardizasyon sağlanabileceği düşünülmektedir.



Şekil-8. Piktogram üzerinde işaretlenen, bireyin ölçülen değerleri ve beklenen referans aralığı değerleri (84).

KOAH tanısını, epidemiyolojisini veya tedavisini içeren yüzlerce çalışma, hava akım kısıtlanmasını tanımlamak için GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) spirometrik kriterlerini benimsemiştir. (107, 108). GOLD hava akım kısıtlılığı varlığını bronkodilatör sonrası ölçülen $FEV_1/FVC < 0,70$ olarak tanımlamaktadır (1). Sabit oran kullanılarak KOAH tanısı konulmasının veya KOAH tanısının dışlanmasının hastalarda yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara sebep olabileceği düşünülmektedir.

1.1.7 KOAH'ta Değerlendirme ve Evreleme

KOAH hastalarının değerlendirilmesi tedavinin doğru yönlendirilmesi için en önemli basamaklardan biridir. Spirometrik anormallik varlığının saptanması, var olan hava akım kısıtlılığının şiddetinin derecelendirilmesi, hastanın semptomlarının varlığı ve bunların yoğunluğu, geçmişte orta şiddette/şiddetli alevlenme geçirip geçirmediği, gelecekte hastalığa bağlı

olarak oluşabilecek riskler, eşlik eden komorbiditelerin varlığı değerlendirme sırasında göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir (1).

1.1.7.1 Hava Akımı Kısıtlılığının Şiddetinin Değerlendirilmesi

GOLD tarafından hava akımı kısıtlılığının şiddetinin saptanması için postbronkodilatör spirometrik ölçümlerin kullanılması önerilmektedir. Buna göre $FEV_1/FVC < 0,70$ saptanan hastalarda hava akım kısıtlılığının derecelendirilmesi FEV_1 eşik değerlerine göre belirlenmektedir. FEV_1 'in hastanın semptom düzeyi ve sağlık durumu ile korelasyonunun zayıf olduğu bilinmekte olup spirometrik değerlendirmenin yanında mutlaka hastaların semptomlar yönünden de değerlendirmesi gereklidir (109, 110).

1.1.7.2 Semptomların Değerlendirilmesi

Hastalarda bulunan semptomların skorlanması için GOLD klavuzlarınca, mMRC (Modified British Medical Research Council) sınıflamasını ve KOAH değerlendirme testi (CAT-COPD Assessment Test) kullanımı önerilmektedir. mMRC anketi (**Tablo-4**), sağlık durumunu ölçen diğer yöntemlerle iyi korelasyon göstermekte ve gelecekte hastalardaki gelişmesi muhtemel mortalite risklerini öngörebilmektedir (111, 112). Ancak sadece nefes darlığına odaklıdır. CAT anketi (**Tablo-5**) ise KOAH'ın etkilerinin daha geniş değerlendirilmesine olanak sağlayan, solunum semptomlarının yanı sıra hastalardaki uyku kalitesinin, hissedilen yorgunluğun ve güvenle evden ayrılıp ayrılmadıklarını sorgulayan sekiz maddeden oluşan bir testtir (113, 114). CAT skorundan 10, mMRC'den 2 puan veya daha fazlasını alan hastalar GOLD tarafından önerilen birleşik değerlendirme sınıflamasında B ve D grubuna dahil edilmektedirler.

Tablo-4. mMRC(Modified British Medical Research Council) Skalası (111).

Evre 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefes darlığı hissediyorum
Evre 1	Düz yolda hızlı yürürken/yokuş çıkarken nefes darlığı hissediyorum
Evre 2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda yaşitlarımdan yavaş yürüyorum. Nefes darlığı nedeniyle durmak zorunda kalıyorum.
Evre 3	Düz yolda 100 metre (birkaç dakika) yürüdüktan sonra nefesim daralıyor, dinlenmek zorunda kalıyorum
Evre 4	Nefes darlığım nedeniyle evden ayrılamıyorum/giyinip soyunurken nefesim daralıyor

Tablo-5. KOAH Değerlendirme Testi (CAT) (113).

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum.	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu.
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var.
Yokuş veya bir kat merdiven Çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven Çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum.	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum.	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü / enerjik hissetmiyorum

1.1.7.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

KOAH alevlenmeleri, hastalığın normal seyri dışında, ek tedavi gerektiren, solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır (115, 116). Yalnızca kısa etkili beta-2 agonist ilaçlar ile tedavi

edilebilen alevlenmeler hafif alevlenme, kısa etkili beta-2 agonistlere ek olarak antibiyotik ilaçlar veya oral kortikosteroid ilaçlar ile tedavi gerektiren alevlenmeler orta alevlenme olarak tanımlanır. Bunun yanında acil servis başvurusu veya hastaneye yatışı gerektiren alevlenmeler ağır alevlenme olarak tanımlanmıştır. Aynı yıl içinde iki kez veya daha fazla sayıda orta alevlenme geçirilmesi veya yılda bir kez veya daha fazla sayıda hastaneye yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi sık alevlenme olarak tanımlanmaktadır. Sık alevlenmeye neden en önemli faktör hastanın daha önce alevlenme geçirmiş olmasıdır (117). Spirometrik olarak ağır ve çok ağır evrelerdeki hastalarda alevlenme riski artmıştır ancak tek başına FEV₁ alevlenme riskini ve mortaliteyi ön görememektedir (71).

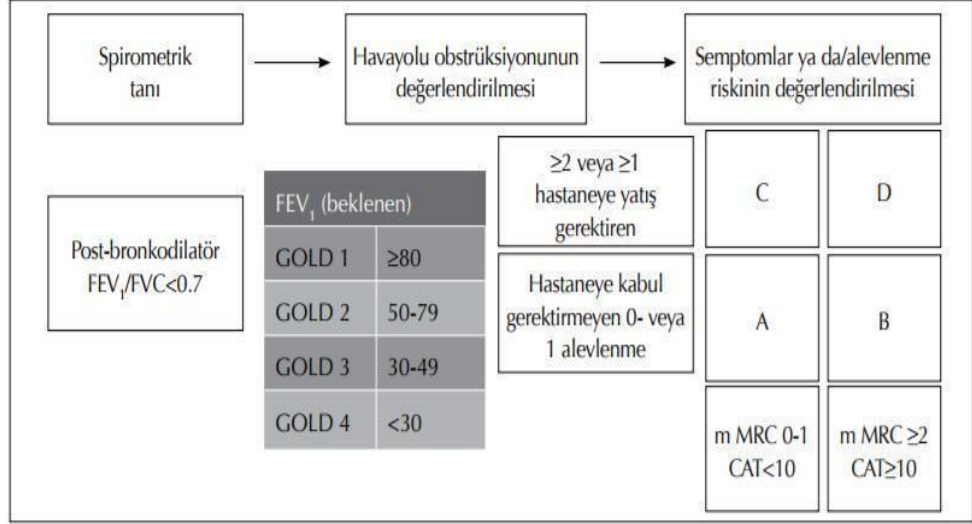
1.1.7.4. Eşlik Eden Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

Hastalara KOAH tanısı konulduğunda genellikle bununla birlikte eşlik eden önemli kronik hastalıklar da mevcuttur. En sık eşlik eden komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi anormallikleri, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, anksiyete ve akciğer maligniteleri gelmektedir (118). Bunun yanında KOAH varlığı bazı komorbiditelerin gelişme riskini arttırabileceğinden her hastanın eşlik eden hastalıkları rutin olarak değerlendirilerek uygun şekilde tedavi edilmelidir (119).

1.1.7.5 KOAH'lı Hastalarda Birleşik Değerlendirme

KOAH'ın hastalar üzerindeki bireysel etkisinin değerlendirilmesi için GOLD tarafından spirometrik sınıflamanın, semptomatik değerlendirmenin ve alevlenme riskinin kombine edildiği yeni bir birleşik değerlendirme önerilmiştir. Bu değerlendirme sistemine göre, hava akımı kısıtlamasının ciddiyeti evre hakkında bilgi verirken, harfler (A-D grupları), semptom yoğunluğu ve hastada meydana gelebilecek alevlenme riski hakkında bilgi sağlamaktadır. Ancak bu birleşik değerlendirme yönteminin bazı önemli kısıtlılıkları olduğu, D grubu hastaların akciğer fonksiyonları ve alevlenme öyküsü olarak iki parametre ile değerlendirilmesinin karışıklığa neden olduğu düşünülmüş, yönteminin

devamlılığının ve basitliğinin sürdürülebilmesi amaçlanarak 2021 yılında yayımlanan GOLD klavuzundan ABCD gruplaması ile spirometrik özelliklerin ayrılması önerilmiştir (**Şekil-9**) (1).



Şekil-9. KOAH'ta Birleşik Değerlendirme Şeması

FEV₁: 1.Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm **FVC**: Zorlu Vital Kapasite

Örnek verilecek olursa; FEV₁'i <%30, CAT skoru 18 olan iki hastanın birinde geçtiğimiz yıl alevlenme öyküsü yok ve diğerinin de geçtiğimiz yıl 3 orta alevlenmesi var ise; her iki olgu da önceki sınıflandırma sistemine göre GOLD D olacaktı. Ancak, yeni önerilen sınıflama ile, 3 orta alevlenmesi olan hasta GOLD evre 4, Grup D, alevlenmesi olmayan hasta ise GOLD evre 4, grup B olarak sınıflandırılacaktır (1).

1.2. Spirometrik Tanıda Referans Değerler ve LLN Kavramı

KOAH tanısı ve hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi için çok boyutlu bir yaklaşımın gerekli olduğu varsayılmaktadır. Ancak hava akımı kısıtlanması KOAH'ın ayırt edici özelliği olduğundan spirometri KOAH hastalarının teşhisi ve sınıflandırması için temel test olmaya devam etmektedir (120). Hava akımı kısıtlanması varlığı hafif düzeyde olsa bile, tüm nedenlere bağlı mortalitede

artış ile ilişkilendirilmiştir (121, 122). Kalıcı hava akım kısıtlanmasının varlığı, KOAH tanısı için ön koşuldur. GOLD, hava akım kısıtlanması varlığını $FEV_1/FVC < 0.7$ olarak tanımlamaktadır (1). Ancak uzun yıllardır tanıda kullanılan $FEV_1/FVC < 0.70$ kriteri ile hava akımı kısıtlılığı varlığının tanımlanmasının doğruluğu tartışılan bir konudur. Çünkü ölçülen spirometrik değerlerin yorumlanması aşamasında testin standartlara uygun yapıp yapılmadığı, normal olarak seçilen referans değerlerin ne olduğu ve sonuçların nasıl rapor edildiği ve hangi tanı ölçütlerinin kullanıldığı gibi faktörler bir hastada KOAH varlığı veya yokluğu kararını önemli ölçüde değiştirecek faktörlerdir (96).

Spirometrik Parametrelerin Değerlendirilmesinde Seçilecek Referans Değerlerin Önemi

Solunum tıbbında, akciğerlerin sağlığını tahmin etmek için yaygın olarak solunum fonksiyon testleri ve fizyolojik kayıtlar kullanılmaktadır (123). Burada bir patolojinin tanımlanabilmesi için normal akciğer sağlığının ve fonksiyon testi parametrelerinin ne olduğunun bilinmesi, belirlenmesi ve onun dışında kalan değerlerin anormal olarak yorumlanması söz konusu olduğundan normal parametrelerin tanımlanması oldukça önem arz etmektedir. Bunun için tüm solunum fonksiyon testi parametreleri yorumlanırken araştırmalar sonucu belirlenmiş uygun referans testlerinin kullanımı gereklidir. Referans değerler elde edilirken sağlıklı bir popülasyondan elde edilen değer aralığının normali temsil ettiği varsayılır ve solunum parametrelerini etkileyen bireyler arası yaş, cinsiyet, boy, etnik köken, vücut yüzey alanı gibi fiziksel özelliklerin, spirometride ölçülen parametreler üzerine etkisinin göz önünde bulundurulması gereklidir (124). Esasen tüm bu solunum fonksiyon parametrelerini etkileyen faktörlerin göz önünde tutularak, test edilen popülasyona uygun referans değerlerin belirlenebilmesi oldukça zor ve zahmetlidir. Bu nedenlerden dolayı 1971 yılından günümüze kadar pek çok referans denklem tanımlanmış ve bu referans denklemler arasındaki varyasyonun nedenlerinin araştırılmasına dair birçok çalışma yürütülmüştür (125, 126). 2005 yılında ATS/ERS referans denklemlerin kullanımına dair bir

konsensus raporu yayınlamış (24) ve ABD için 8-80 yaş arası bireyleri temsil eden Hankinson referans denklemlerinin (95) kullanılmasını önemekte iken, Avrupa'da ve ülkemizde ise erişkinlerde 1993 yılında ECSC/ERS tarafınca yayınlanan referans denklemlerinin (104) kullanılmasını önermiştir. Quanjer ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada çeşitli referans denklemleri aynı cinsiyet, yaş ve boydaki hastalara uyarladığında solunum fonksiyon testi parametreleri arasında 1L'ye kadar ulaşabilen farklılıkların oluşabileceği gösterilmiştir (127). Bu analiz sonucunda 2010 yılında ERS tarafınca GLI (Global Lung Function Initiative) kurulmuştur (128). 2012 yılında GLI tarafınca 33 ülke ve 72 merkezden gelen spirometrik veriler değerlendirilerek 3-95 yaş aralığında kullanılabilen ve yaşa uygun yeni LLN (Lower Limits of Normal) ve beklenen değerler referans değerler tanımlanmıştır (106). Spirometri tarama amacıyla uygulandığında ölçülmüş olan FEV₁, FVC, FEV₁/FVC parametreleri için, beklenen alt değer 2,5 persentil olarak alınması (z-skorunun -1,96'nın altında) ve bunun altında kalan değerlerin anormal olarak değerlendirilmesi önerilirken, bilinen bir akciğer patolojisi bulunan veya solunumsal semptomları bulunan bireylerde ise normalin alt sınırının 5. persentilin altında, (z-skorunun -1,64'ün altında) olmasının patolojik olarak kabul edilmesi önerilmektedir (106).

Spirometrik Parametrelerin Raporlanması

Solunum fonksiyon verilerinin yorumlanması, bir dereceye kadar verilerin nasıl sunulduğuna da bağlı olarak değişmektedir. Günümüzde solunum fonksiyon testleri parametrelerinin raporlanması aşamasında genellikle, seçilen referans değerler beklenen değer olarak kabul edilir ve bireyin ölçülen solunum fonksiyon parametreleri, o birey için beklenen değer yüzdesi olarak belirtilmektedir (92). Ancak sonuçlar bu şekilde raporlandığında bireyin beklenen referans değerlerinin alt ve üst sınırları hakkında bilgi sahibi olunamamaktadır. Uzun yıllardır akciğer fonksiyon ölçüm sonuçlarının z-skorları olarak ifade edilmesinin ve yaşa özel normal aralığın raporlamalara dahil edilmesinin daha iyi bir yaklaşım olacağı düşünülmüştür (103). GLI tarafınca da önerilen bu yaklaşımda, z-skorları ile elde edilmiş her solunum

fonksiyon testi parametresi için bireyin ölçüm sonuçlarının yanında o bireye ait beklenen referans aralıklarının da işaretlendiği piktogram yer almaktadır. Bu yaklaşım test sonuçlarının görsel olarak da kolayca değerlendirilmesi mümkün kılmaktadır (128). ATS 2017 yılında normal aralığın grafiksel gösterimi ve standart raporlama formatı konularına ilişkin sağlam istatistiksel tekniklere dayanarak teknik bir açıklama yayınlamıştır (129).

Hava Akımı Kısıtlılığı Tanımlanmasında Kullanılan Ölçütlerin Farklılığı

KOAH tanısını, epidemiyolojisini veya tedavisini içeren birçok çalışma, hava yolu obstrüksiyonunu tanımlamak için GOLD spirometrik kriterlerini benimsemiştir (107, 130, 131). GOLD kriterleri basit, akılda kalıcı ve klinik uygulamada pratik bir yaklaşım olmasına karşın, bu konuda yapılan çalışmalarda sabit bir oran kullanılarak tanı konulan hastaların yaş faktörleri dikkate alındığında, özellikle 40 yaş altındaki bireylerde hastalığın atlanabildiği, yani hasta olan genç bireylerin hemen hemen yarısının normal olarak tanımlandığı, diğer yandan ileri yaştaki bireylerde (65 yaş üstü) ise hasta olmadıkları halde yaklaşık %20'sinin KOAH tanısı aldığı gözlenmiştir (132). Yaşlılarda hasta olmadığı halde yanlış tanı ile KOAH olduğu kabul edilen hastalar ile ilgili uzun takip çalışmalarında, KOAH nedeniyle hastaneye yatış oranları ve mortalite oranları karşılaştırıldığında, bu grup hastaların sağlıklı bireylere göre mortalite oranlarının yüksek olduğu, ancak LLN<-1,64 olan bireylere göre ise daha düşük mortalite oranlarına sahip oldukları bulunmuştur (121). Bridevaux ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise GOLD Evre 1 ($FEV_1/FVC < 0,70$ ve $FEV_1 \geq 80$) olarak sınıflandırılan asemptomatik bireylerin, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, dispne, FEV_1 düşüş hızları ve solunum hizmetleri kullanımı, yaşam kalitesi skorları ile aralarında anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır (133). Spirometrik indeksler için sabit eşik değerleri kullanan araştırmalar, KOAH'ın yanlışlıklarını ve yanlış sınıflandırılma riskini ortaya çıkarsa da, bu konu halen tartışmalıdır (134, 135). Bu nedenle uluslararası solunum dernekleri, $FEV_1/FVC < 0.7$ ve LLN tabanlı tanımlamaların

olumsuz sağlık sonuçlarını tahmin etmedeki farklarının daha fazla araştırılması çağrısında bulunmuştur (136).

Biz de alışmamızda; KOAH hastalarında GOLD ve GLI kriterleri kullanarak tanımlanan hastaların alevlenme ve mortalite durumlarını karşılaştırarak, olumsuz sağlık sonuçlarını tahmin etmedeki farklılıklarının araştırılmasını amaçladık.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırma Popülasyonu

Retrospektif olarak tasarlanan çalışmamızın protokolü, Uludağ Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş, 24.02.2021 tarihli toplantı ve 2021-4/28 nolu karar ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir.

01/01/2019 ve 30/06/2019 tarihler arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde klinisyen tarafından değerlendirilerek KOAH tanısı ve ön tanıları (ICD-J44) bulunan hastaların, hastane arşiv kayıtları incelenerek 310 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

1. 10 paket/yıl veya daha uzun sigara kullanma öyküsü olan hastalar
2. 40 yaş ve üzerinde olan hastalar
3. Poliklinik muayenesi sırasında solunum semptomu (öksürük, kronik balgam, dispne, efor dispnesi) tarifleyen hastalar

Dışlama kriterleri:

1. Daha önceden bilinen astım tanısı olan
2. Daha önceden bilinen kistik fibrozis tanısı olan
3. Daha önceden bilinen interstisyel akciğer hastalığı tanısı olan
4. Pulmoner rezeksiyon yapılmış olan hastalar
5. Göğüs duvarı hastalığı, nöromusküler hastalık tanısı olan
6. Tüberküloz, pnömoni gibi aktif solunum yolu enfeksiyonu bulunan

7. Dosya kayıtlarında veri eksikliği bulunan
8. E-nabız sistemi üzerinden takip bilgilerine erişilemeyen hastalar

2.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

01/01/2019 ve 30/06/2019 tarih aralığında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hastalar hastane arşiv kayıtlarından KOAH tanı ve ön tanıları (ICD-J44) ile aratıldı. Çalışmaya uygunluk kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Dahil edilen hastaların belirtilen tarihler aralığındaki poliklinik başvurusu tarihi takip başlangıç tarihi olarak kabul edildi. Poliklinik başvurusu kayıtlarından elde edilen aşağıda belirlenen verileri hazırlanmış olan veri kayıt formlarına kaydedildi;

- Yaş
- Cinsiyet
- Doğum tarihi
- Başvuru anındaki boy, kilo bilgileri
- Irk bilgisi (Kafkas, Afrikalı, Kuzeydoğu Asyalı, diğer)
- Sigara içme durumları (aktif veya eski sigara içiciliği, paket/yıl miktarı)
- Eşik eden komorbiditeler
- Başvuru sırasındaki solunumsal semptomları (öksürük, kronik balgam, hışıltılı solunum, efor dispnesi, dispne)
- Başvuru sırasındaki mMRC dispne skoru
- Başvuru sırasında yapılan solunum fonksiyon testi parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC değerleri

2.2.1 Takip Bilgilerinin Elde Edilmesi

Araştırmaya dahil edilen hastaların aşağıda belirtilmiş olan takip verileri, veri kayıt formlarına kaydedildi.

- Son 3 ay içinde KOAH nedeniyle aldığı tedaviler (IKS, LABA, LAMA, SAMA, teofilin)
- Son 12 ayda KOAH nedenli alevlenme gerçekleşip gerçekleşmediği
- Son 12 ayda KOAH alevlenmesi nedeniyle antibiyoterapi alıp almadığı
- Son 12 ayda KOAH alevlenmesi nedeniyle steroid tedavisi alıp almadığı
- Son 12 ayda KOAH alevlenmesi nedeniyle hastane yatışının gerçekleşip gerçekleşmediği
- Mortalite gerçekleşip gerçekleşmediği

Covid-19 pandemisi koşullarında azalan poliklinik hizmetleri ve hastaların sağlık kurumuna ulaşmakta yaşayacağı çekince ve güçlükler dikkate alınarak izlem verilerinin elektronik ortamdan, e-nabız sistemi ve hastane bilgi yönetim sistemi (Mia-med) kullanılarak elde edilmesine karar verildi.

Hastaların takip bilgilerine ulaşmak için aşağıdaki sıra takip edildi. İlgili basamakta bilgiye ulaşılamadıysa bir sonraki basamağa geçildi.

T.C. Sağlık Bakanlığı E-Nabız sistemi üzerinden inceleme yapılarak hastaların yukarıda belirtilen bilgileri kayıt altına alındı. E-Nabız sistemine erişim izni olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ölüm gerçekleşmemiş olan hastalar için, E-nabız üzerinden inceleme tarihi takip sonu tarihi olarak kayıt edildi.

E- nabız sistemi üzerinden ölüm gerçekleştiği belirlenen hastaların hastane arşiv kayıtlarından edinilen ölüm tarihi bilgisi takip sonu tarihi olarak kaydedildi.

Ölüm gerçekleşmiş olan hastaların yukarıda belirtilen takip bilgileri hastane arşiv kayıtları incelenerek kayıt altına alındı. Arşiv kayıtlarında eksiklik saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalar, 01/01/2019 ve 30/06/2019 tarih aralığındaki ilk değerlendirme tarihinden başlamak üzere; mortalite gerçekleştiyse mortalite tarihine kadar, gerçekleşmediyse e-nabız (<https://enabiz.gov.tr>) üzerinden sorgulama tarihine kadar olacak şekilde izlem süresi ile çalışmaya dahil edildi.

2.3. Hava Yolu Obstrüksiyonu Varlığının GOLD ve GLI Kriterlerine Göre Tanımlanması ve Derecelendirilmesi

Spirometri

Hastanemizde Spirometri, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Laboratuvarı biriminde, Vmax Encore System (Sensormedics, Viasys, Yorba Linda, CA, ABD) kullanılarak, uluslararası American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)" standardizasyon önerileri doğrultusunda uygulanmaktadır (77, 79).

Cihazın kalite kontrolü ve kalibrasyonu ATS/ERS önerileri doğrultusunda laboratuvar sorumlusu hekim ve teknisyen sorumluluğunda düzenli olarak gerçekleştirilmektedir.

Testin yapılmasından önce hasta en az 15 dakika dinlenmekte ve bu sırada testin nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Hasta dik oturur pozisyonda, omuzları hafifçe geride ve çenesi hafif kalkık pozisyonda kolları olan tekerleksiz, ayakları yere tam basan, yükseklik ayarlı sandalyede solunum fonksiyon testleri uygulanmaktadır.

Bireylerin spirometrik incelemelerine başlarken yaş, boy ve ağırlıkları kaydedilmektedir.

- Yaş hesaplanması; Doğum tarihi bilgisi ve test tarihi kullanılarak hesaplanır.
- Boy ölçümü; Sırt bir duvara yaslı iken mümkün ise ayakta ayakkabısız bir şekilde, hastanın ayakları bitişik ve tam karşıya bakarken ölçülmektedir.
- Kilo Ölçümü; Hastaların ağırlığı en yakın 0,5 kg'a kadar kaydedilmektedir
- Boy ve kilo bilgisi ile her hasta için Beden Kitle İndeksi (BKİ) hesaplanarak kayıt edilir.

Hastaya uygun pozisyon verilmesi ve uygulanacak manevraların anlatılması sonrası burun mandalı takılıp, ağızlık yerleştirilir. Dudakların ağızlığı kavrayacak şekilde kapalı olması sağlanır. Hastadan FVC manevrasını gerçekleştirmesi istenir.

FVC (Zorlu Vital Kapasite) Manevrası

American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)” standardizasyon önerileri doğrultusunda FVC manevrası uygulanır. Hastaya derin ve maksimum bir inspirasyonun sonrasında maksimal eforla ve hızlı bir ekspirasyonla yaptırılır ve maksimal zorlu ekspirasyon manevrasını akciğerler boşalana kadar sürdürülmesi istenir. FVC manevrası evrelerinde ekshale edilen hava hacimleri kayıt edilir. Kabul edilebilirlik ve tekrar edilebilirlik kriterlerini karşılayan en az 3 test elde edilmelidir. Kriterlerde uygunluk saptanıncaya kadar veya erişkin hastalarda toplam 8 test yapıncaya kadar manevra tekrarlanır. Kabul edilebilir ve tekrarlanabilir olduğu tespit edilen en az 3 zorlu ekspirasyon eğrisinden FEV₁ ve FVC ölçülerek, en yüksek değerler kaydedilir. Değerler beklenenin %'si olarak belirtilmektedir.

Hava Yolu Obstrüksiyonunun GOLD kriterlerine Göre Tanımlanması ve Derecelendirilmesi

GOLD 2021 rehberine göre hava yolu obstrüksiyonu, bronkodilatör uygulanması sonrası ölçülen $FEV_1/FVC < 0.70$ olması olarak tanımlanmaktadır ve ölçülen FEV_1 değerine göre GOLD hava yolu obstrüksiyonun şiddeti dört gruba ayrılır (**Tablo-6**). Araştırmamızda hastaların prebronkodilatör spirometrik verileri değerlendirilerek GOLD ($FEV_1/FVC < 0,70$) tanımlamasına uygun olarak hava yolu obstrüksiyonunun varlığı tanımlanmış, FEV_1 (%beklenen) değeriyle obstrüksiyonun derecesi belirlenmiştir.

Tablo-6. GOLD kriterlerine göre obstrüksiyonun derecelendirilmesi

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

FEV₁: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm **FVC**: Zorlu vital kapasite

Hava Yolu Obstrüksiyonunun GLI Normlarına Göre Tanımlanması ve Derecelendirilmesi

Araştırmamızda hastaların spirometrik verileri değerlendirilerek, tahmin edilen değerler ve z-skorları, GLI-2012 Desktop Software for Large Data Sets (www.lungfunction.org) aracılığıyla tahmin denklemleri kullanılarak her hasta için hesaplanmıştır. GLI normlarına göre hastaların hava yolu obstrüksiyonu varlığı tanımlanmış ve obstrüksiyonun şiddeti derecelendirilmiştir (**Tablo-7**).

Tablo-7. Hava Yolu Obstrüksiyonun z-Skorlarına Göre Derecelendirilmesi

Şiddet	Tanımlama
Hafif	$z\text{-skor } FEV_1 \geq -1,64$
Orta	$-2,55 \leq z\text{-skor } FEV_1 < -1,64$
Ağır	$z\text{-skor } FEV_1 < -2,55$

Kısaltmalar: FEV₁: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim

Hastalar GOLD sınıflandırma kriterlerinin bir modifikasyonuna dayalı olarak obstrüksiyon, restriksiyon ve normal olarak tanımlanan 3 kategoriye ayrıldı. Aynı sınıflama GLI normları kullanılarak tekrarlandı. Kategorilerin tanımlanmasında kullanılan eşik değerler **Tablo-8**'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo-8. GOLD kriterlerine ve GLI'a göre kategorilerin tanımlanması

Kategoriler	Tanımlama
GOLD Temelli	
Obstrüksiyon	$FEV_1/FVC < 0.70$
Restriksiyon	$FEV_1/FVC \geq 0.70$ ve $FVC < 80\%$ beklenen
Normal	$FEV_1/FVC \geq 0.70$ ve $FVC \geq 80\%$ beklenen
GLI Temelli	
Obstrüksiyon	$z\text{-}FEV_1/FVC < -1,64$
Restriksiyon	$z\text{-}FEV_1/FVC \geq -1,64$ ve $z\text{-}FVC < -1,64$
Normal	$z\text{-}FEV_1/FVC \geq -1,64$ ve $z\text{-}FVC < -1,64$

2.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 22.0 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiş ve test sonucuna göre medyan (minimum-maksimum) ya da ortalama \pm standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir.

Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında iki grup olması durumunda bağımsız çift örneklem t-testi ya da Mann Whitney U testi, grup sayısının ikiden fazla olması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında ise ki-kare veya Fisher's exact test testlerinden biri kullanılmıştır. Çalışma toplumu KOAH tanısı almış hastalar olarak retrospektif bir kohort şeklinde tanımlandı. Analizlerde 2 farklı tanımlama yöntemi kullanılarak, her tanımlama için hastalar obstrüksiyon, restriksiyon ve normal olarak 3 alt gruba ayrıldı. Grupların özelliklerinin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için ANOVA testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki alevlenme süreleri ve mortalite süreleri Kaplan-Meier sağkalım analizinde log-rank testi kullanılarak incelendi. Karşılaştırma grupları arasında Bonferonni düzeltmesi yapıldığında anlamlı p değeri 0,017 olarak kabul edildi. Daha sonrasında hastalar spirometrik özelliklerine göre $FEV_1/FVC < 0,70$ ise FR+, $FEV_1/FVC \geq 0,70$ ve $FVC \geq 80\%$ beklenen ise FR-, $LLN < -1,64$ ise LLN+, $LLN \geq -1,64$ ve $z-FVC \geq -1,64$ ise LLN- olarak tanımlandı. FR-/LLN-, FR+/ LLN+, FR+/LLN- olarak tanımlanarak 3 gruba ayrıldı. Grupların özellikleri karşılaştırıldı. Son olarak mortalite ve alevlenme risklerini etkileyen faktörler incelendi. Regresyon analizine dahil edilecek anlamlı parametreleri belirlemek için t-testi ve Mann Whitney-U testi kullanılarak tekli varyans analizi yapıldı. Modelde anlamlılık saptanan parametrelerin alevlenmeler ve mortalite üzerindeki etkilerinin araştırılması için cox regresyon analizi uygulandı. Sonuçlar tahmin edilen risk katsayıları Hazard Ratio (HR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) ile ifade edildi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlam için $p < 0,05$ kabul edildi.

3.BULGULAR

3.1. Popülasyonun Genel Özellikleri

1 Ocak 2019 ve 30 Haziran 2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde hekim tarafından değerlendirilerek KOAH tanısı ve ön tanısı olduğu belirlenen 310 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların 265'i (%85,5) erkek, 45'i (%14,5) kadın ve yaş ortalamaları $65,3 \pm 9,5$ yıl idi. Tüm hastaların ortalama sigara tüketimi 39,9 (30-50) paket/yıl iken hastaların %27,7'si halen aktif içiciydi. Hastaların %83,2'sinde bir veya daha fazla eşlik eden komorbidite olduğu saptandı. En sık saptanan komorbiditeler olarak sırasıyla hipertansiyon 194 (%62,6), koroner arter hastalığı 132 (%42,6), kalp yetmezliği 89 (%28,7) ve diyabetes mellitus 84 (%27,1) izlenmekteydi. Hastaların genel özellikleri **Tablo-9.1**'de gösterilmiştir.

Tablo-9.1. Hastaların genel özellikleri

Genel özellikler	n: 310
Yaş, yıl, ort \pm SS	65,3 \pm 9,5
Erkek cinsiyet, n (%)	265 (85,5)
Boy, cm, ort \pm SS	164 \pm 8,3
BMI, kg/m ² , ort \pm SS	28,3 \pm 6,5
Sigara öyküsü	
Aktif içici, n (%)	86 (27,7)
Exsmoker, n (%)	224 (72,3)
Sigara paket/yıl, IQR 25–75	39,9 (30-50)
Komorbiditeler, n (%)	258 (83,2)
Hipertansiyon, n (%)	194 (62,6)

Tablo-9.1 devamı

Diyabetes Mellitus, n (%)	84 (27,1)
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	132 (42,6)
Kalp Yetmezliği, n (%)	89 (28,7)
AKOS, n (%)	12 (3,9)
Akciğer Dışı Malignite, n (%)	43 (13,9)
Akciğer Malignitesi, n (%)	21 (6,8)
Serebrovasküler Olay, n (%)	28 (9,0)

Kısaltmalar: IQR: interkuartil aralık, BMI: vücut kitle indeksi, AKOS: Astım KOAH Overlap Sendromu ort±SS: ortalama ± standart sapma

Notlar: Veriler, normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım özelliğine uymayan sayısal veriler medyan (IQR 25–75) olarak, oranlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir

Araştırma popülasyonunu oluşturan 310 hastanın başvuru semptomları incelendiğinde en sık efor dispnesi 306 (%98,7), sonrasında sırasıyla dispne 212 (%68,4), balgam 203 (%65,5), öksürük 192 (%61,9) ve hışıltılı solunum 89 (%28,7) tarifledikleri belirlendi. Hastaların %0,6'sı mMRC 0, %18,1'i mMRC 1, %36,5'i mMRC 2, %27,7'si mMRC 3, %17,1'i mMRC 4 olarak değerlendirildi. Hastaların poliklinik başvurusu sırasındaki klinik özellikleri **Tablo-9.2**'de verilmiştir.

Tablo-9.2. Hastaların Başvuru Anındaki Klinik Özellikleri

Semptomlar	n: 310
Öksürük, n (%)	192 (61,9)
Balgam, n (%)	203 (65,5)
Hışıltılı Solunum, n (%)	89 (28,7)
Efor Dispnesi, n (%)	306 (98,7)
Dispne, n (%)	212 (68,4)
mMRC Skor, ort±SS	2,43 ± 0,9
mMRC 0, n (%)	2 (0,6)
mMRC 1, n (%)	56 (18,1)
mMRC 2, n (%)	113 (36,5)

Tablo-9.2 devamı

mMRC 3, n (%)	86 (27,7)
mMRC 4, n (%)	53 (17,1)

Kısaltmalar: mMRC: modifiye Medical Research Council Dispne Skalası, CRP:C-reaktif protein, ort±SS: ortalama ± standart sapma

Notlar: Veriler, normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım özelliğine uymayan sayısal veriler medyan (IQR 25–75) olarak, oranlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir

3.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Hastaların solunum fonksiyon testleri parametreleri incelendiğinde ortanca FEV₁:1,5 (IQR 25-75:1,04-1,9) L, ortanca FVC:2,5 (IQR 25-75:1,9-3,1) L, ortalama FEV₁/ FVC: 0,6 ± 1,4 L/sn olarak saptandı. Solunum fonksiyon testi parametrelerinin z-skorumları ise z-FEV₁: -2,0 ± 1,3 L, z-FVC= -1,9 ± 1,3, z-FEV₁/FVC: -1,9 ± 1,5 idi (**Tablo-9.3**).

Tablo-9.3. Hastaların Solunum Fonksiyon Testi Ölçümleri

Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri	n: 310
FEV ₁ , L,	1,5 (1,04-1,9)
FVC, L,	2,5 (1,9-3,1)
FEV ₁ /FVC, ort±SS	0,6 ± 1,4
Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri z-Skorları	
z -FEV ₁ , L	-2 ± 1,3
z-FVC, L	-1,9 ± 1,3
z-FEV ₁ /FVC	-1,9 ± 1,5

Kısaltmalar: FEV₁: 1.Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: zorlu vital kapasite

FEF₂₅₋₇₅: zorlu ekspirasyon ortası akım hızı, ort±SS: ortalama ± standart sapma

Notlar: Veriler, normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler medyan (IQR 25–75) olarak, oranlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir

3.3. Hava Akım Kısıtlılığının Tanımlanması ve Derecelendirilmesi

Spirometrik veriler incelendiğinde 310 hastanın 222'sinde (%71,6) hava akım kısıtlanmasının ($FEV_1/FVC < 0,70$) bulunduğu, 88'inde (%28,4) hava akım kısıtlanmasının bulunmadığı saptandı. Hava akım kısıtlanması bulunmayan 88 hastanın 49'unda (%15,8) ise restriktif tipte ventilasyon kusurunun ($FEV_1/FVC \geq 0,70$ ve $FVC < 80\%$ beklenen) bulunduğu, 39'unun (%12,6) ise normal ($FEV_1/FVC \geq 0,70$ ve $FVC \geq 80\%$ beklenen) olarak tanımlandığı saptanmıştır (**Tablo-10.1**). Hava akım kısıtlılığı GOLD kriterlerine göre derecelendirildiğinde klinisyen tarafından KOAH tanısı ile izlenen 222 hastanın, 9 (%4)'ünde hafif, 85 (%38,3)'inde orta, 128 (%42,8)'sinde ağır hava akım kısıtlanması saptandı.

Spirometrik ölçümlerin z-skorumları, GLI normlarına göre tanımlandığında, 69 (%22,3) hastada hava akım kısıtlılığının bulunmadığı ($FEV_1/FVC \geq 0,70$ ve $FVC \geq 80\%$ beklenen), 63 (%20,3) hastada restriktif tipte ventilasyon kusuru olduğu ($z-FEV_1/FVC \geq -1,64$ ve $z-FVC < -1,64$) ve hastaların 178'inde (%57,4) hava akım kısıtlanmasının olduğu ($z-FEV_1/FVC < -1,64$) saptandı (**Tablo-10.2**). Hava akım kısıtlılığı bulunan 178 hasta GLI kriterlerine göre derecelendirildiğinde 8'inin (%4,5) hafif, 32'sinin (%18) orta, 138'inin (%57,6) ağır dereceli hava yolu obstrüksiyonu olduğu izlendi. Hava akım kısıtlılığı derecelendirmelerinin her iki sınıflamaya göre karşılaştırılması **Tablo-10.3**'de verilmiştir.

Tablo-10.1. GOLD Kriterlerine Göre Hava Akım Kısıtlılığının Sınıflandırılması

GOLD Temelli Sınıflama		n: 310
Normal	FEV ₁ /FVC≥0,70 ve FVC≥80 %beklenen	39 (12,6)
Hava Yolu Obstrüksiyonu	FEV ₁ /FVC< 0,70	222 (71,6)
Restriktif Değişiklik	FEV ₁ /FVC≥0,70 ve FVC<80% beklenen	49 (15,8)

Kısaltmalar: FEV₁: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm, FVC: Zorlu Vital Kapasite

Notlar: Veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir

Tablo-10.2. GLI Kriterlerine Göre Hava Akım Kısıtlılığının Sınıflandırılması

GLI TEMELLİ SINIFLAMA		(n:310)
Normal	z- FEV ₁ /FVC≥ -1,64 ve z-FVC≥ -1,64	69 (22,3)
Hava Yolu Obstrüksiyonu	z- FEV ₁ /FVC< -1,64	178 (57,4)
Restriktif Değişiklik	z- FEV ₁ /FVC≥ -1,64 ve z-FVC< -1,64	63 (20,3)

Kısaltmalar: FEV₁:1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm, FVC: Zorlu Vital Kapasite

Notlar: Veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir

Tablo-10.3. Hava Akım Kısıtlanmasının Derecelendirilmesi

	GOLD (n: 222)	GLI (n: 178)
Hafif	9 (4,1)	8 (4,5)
Orta	85 (38,3)	32 (18)
Ağır	128 (57,6)	138 (77,5)

Notlar: Veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir

3.4. GOLD ve GLI Kriterlerine Göre Tanımlan Kategorilerin Karşılaştırılması

Tablo-11. GOLD ve GLI Kategorilerinin Dağılımlarının Karşılaştırılması

GOLD Temelli Hava Akım Kısıtlılığı Sınıflaması	GLI Temelli Hava Akım Kısıtlılığı Sınıflaması			
	Normal	Hava Yolu Obstrüksiyonu	Restriktif Değişiklik	Toplam n (%)
Normal	39	0	0	39 (100)
Hava Yolu Obstrüksiyonu	20 (9)	178 (80,2)	24 (10,8)	222 (100)
Restriktif Değişiklik	10 (20,4)	0	39 (79,6)	49 (100)
Toplam n (%)	69 (22,3)	178(57,4)	63(20,3)	310 (100)

Notlar: Veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir

KOAH tanısıyla çalışmaya dahil edilen 310 hastanın solunum fonksiyon parametreleri değerlendirilerek GOLD ve GLI kriterlerine göre ayrı ayrı kategorize edilmiş ve **Tablo-11'de** alt grupların sayı ve yüzdeleri verilmiştir. Buna göre; GOLD kriterlerine göre normal olarak tanımlanan tüm hastalar GLI kriterlerine göre de normal olarak tanımlanmıştır. GOLD kriterlerine göre hava yolu obstrüksiyonu bulunan 222 hasta ise GLI normlarına göre değerlendirildiğinde 20'si (%9) normal, 178'i (%80,2) hava yolu obstrüksiyonu ve 24'ü (%10,8) ise restriktif değişiklik olarak sınıflandırılmıştır. GOLD'a göre restriksiyon olarak tanımlanan 49 hastanın ise 10'u (%20,4) GLI normlarında tanımlandığında normal olarak sınıflandırılmış, 39'u (%79,6) ise yine restriktif değişiklik olarak sınıflandırılmıştır. Alt grupların özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo-12'de** verilmiştir.

Tablo-12. GOLD ve GLI Kategorilerinin Özelliklerinin Karşılaştırılması

	GOLD			p	GLI			p
	Normal	Restriktif	Obstrüksiyon		Normal	Restriktif	Obstrüksiyon	
Yaş, yıl, ort ± SS	62,36 ±10,44	64,32±8,99	66,12±9,46	0,055	64,47±10,35	67,07±9,86	65,10±9,13	0,254
BMI, kg/m2, ort ± SS	29,00±6,73	31,83±7,96	27,43±5,92	<0,001 ^a	28,52±5,70	31,94±7,63	26,96±5,98	<0,001 ^{b,f}
Sigara p/y, ort ± SS	42,2±30,4	38,5±25,2	40,4±20,9	0,748	41±24,2	36,4±24,2	41,5±21,9	0,187
mMMRC skor, ort ± SS	1,69±0,86	2,27±1,02	2,59±0,95	<0,001 ^{c,e}	1,81±0,84	2,44±1,00	2,66±0,95	<0,001 ^{d,f}
Solunum Fonsiyon Testleri								
FEV ₁ , L, ort ± SS	2,75±0,60	1,69±0,53	1,35±0,58	<0,001 ^{a,c,e}	2,49±0,65	1,47±0,48	1,26±0,52	<0,001 ^{b,d,f}
FVC, L, ort ± SS	3,52±0,75	2,23±0,70	2,44±0,81	<0,001 ^{c,e}	3,34±0,78	2,01±0,62	2,42±0,77	<0,001 ^{b,d,f}
FEV ₁ /FVC, ort ± SS	0,78±0,05	0,76±0,05	0,55±0,11	<0,001 ^{a,c}	,74±0,07	,73±0,07	0,52±0,10	<0,001 ^{b,d}
z-FEV ₁ , ort ± SS	-0,41±0,81	-2,38±0,73	-3,10±1,07	<0,001 ^{a,c,e}	-,92±0,88	-2,69±0,67	-3,32±1,02	<0,001 ^{b,d,f}
z-FVC, ort ± SS	-0,44±0,83	-2,45±0,86	-2,17±1,29	<0,001 ^{c,e}	-,71±0,77	-2,70±0,77	-2,25±1,32	<0,001 ^{b,d,f}
z-FEV ₁ /FVC, ort ± SS	0,02±0,67	-,24±0,77	-2,67±1,09	<0,001 ^{a,c}	-,45±0,81	-,59±0,85	-3,00±0,95	<0,001 ^{b,d}
Erkek, n(%)	31(79,5)	37(75,5)	197(88,7)	0,031	58(84,1)	48(76,2)	159(89,3)	0,037
Kadın, n(%)	8(20,5)	12(24,5)	25(11,3)		11(15,9)	15(23,8)	19(10,7)	

Tablo-12 Devamı. GOLD ve GLI Kategorilerinin Özelliklerinin Karşılaştırılması

Komorbiditeler								
Hipertansiyon, n(%)	22(56,4)	38(77,6)	134(60,4)	0,055	40(58,0)	50(79,4)	104(58,4)	0,009
Diyabet, n(%)	9(23,1)	23(46,9)	52(23,4)	0,003	14(20,3)	32(50,8)	38(21,3)	<0,001
Koroner Arter H, n(%)	14(35,9)	22(44,9)	96(43,2)	0,651	26(37,7)	35(55,6)	71(39,9)	0,063
Kalp Yetmezliği, n(%)	8(20,5)	20(40,8)	61(27,5)	0,084	19(27,5)	26(41,3)	44(24,7)	0,043
Malignite	4(10,3)	6(12,2)	33(14,9)	0,698	9(13)	8(12,7)	26(14,6)	0,908
Akciğer Kanseri, n(%)	2(5,1)	1(2)	18(8,1)	0,282	3(4,3)	2(3,2)	16(9)	0,190
Semptomlar								
Öksürük, n(%)	19(48,7)	28(57,1)	145(65,3)	0,108	38(55,1)	38(60,3)	116(65,2)	0,327
Kronik Balgam, n(%)	18(46,2)	27(55,1)	158(71,2)	0,003	35(50,7)	37(58,7)	131(73,6)	0,001
Hışıltı Solunum, n(%)	3(7,7)	15(30,6)	71(32,0)	0,008	7(10,1)	21(33,3)	61(34,3)	0,001
Efor Dispnesi, n(%)	37(94,9)	49(100,0)	220(99,1)	0,067	67(97,1)	63(100,0)	176(98,9)	0,322
Dispne, n(%)	17(43,6)	30(61,2)	165(74,3)	<0,001	32(46,4)	43(68,3)	137(77,0)	<0,001
Son 12 ayda gerçekleşen;								
Alevlenme, n(%)	7(17,9)	19(38,8)	125(56,3)	<0,001	17(24,6)	30(47,6)	104(58,4)	<0,001
Hastane Yatışı Gerektiren Alevlenme, n(%)	2(5,1)	15(30,6)	78(35,1)	0,001	9(13,0)	24(38,1)	62(34,8)	0,001
Antibiyotik Kullanımı Gerektiren Alevlenme, n(%)	5(12,8)	18(36,7)	110(49,5)	<0,001	13(18,8)	29(46,0)	91(51,1)	<0,001
Steroid Kullanımı Gerektiren Alevlenme, n(%)	2(5,1)	13(26,5)	75(33,8)	0,001	10(14,5)	21(33,3)	59(33,1)	0,011

Tablo-12 Devamı. GOLD ve GLI Kategorilerinin Özelliklerinin Karşılaştırılması

Mortalite, n(%)	2(5,1)	6(12,2)	34(15,3)	0,221	8(11,6)	8(12,7)	26(14,6)	0,805
Sağ kalım süresi, ay	24,9	25,1	24,3	0,197	24,2	24,7	24,3	0,792

Notlar: p değeri<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

a: Anlamlı fark GOLD'a göre restriktif ve obstrüksiyon grupları arasında

b: Anlamlı fark GLI'a göre restriktif ve obstrüksiyon grupları arasında

c: Anlamlı fark GOLD'a göre normal ve obstrüksiyon grupları arasında

d: Anlamlı fark GLI'a göre normal ve obstrüksiyon grupları arasında

e: Anlamlı fark GOLD'a göre normal ve restriktif gruplar arasında

f: Anlamlı fark GLI'a göre normal ve restriktif gruplar arasında

Tablo-12'de GOLD ve GLI kriterlerine göre normal, restriktif ve obstrüksiyon olarak tanımlanmış kategorilerdeki hastaların özellikleri ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Buna göre hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; GOLD ve GLI'a göre tanımlanmış kategorilerin yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,055$ ve $p=0,254$). Bunun yanında her iki tanımlamaya göre de obstrüksiyonu olan kategorilerde erkek cinsiyet sıklığının anlamlı derecede arttığı görülmüştür ($p=0,031$ ve $p=0,037$). Kategorilerin BMI'leri karşılaştırıldığında ise her iki tanımlama için de restriktif kategorilerdeki hastaların, normal ve obstrüktif kategorilerdeki hastalara göre daha yüksek BMI'lere sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Her iki sınıflamaya göre hastaların sigara içme süreleri (paket/yıl) karşılaştırıldığında kategoriler arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,748$ ve $p=0,187$).

Hastaların başvuru anındaki semptomları incelendiğinde; GOLD ve GLI'a göre tanımlanmış kategorilerde öksürük ($p=0,108$ ve $p=0,327$) ve efor dispnesi ($p=0,067$ ve $p=0,322$) görülme sıkları arasında anlamlı fark saptanmadı. Diğer taraftan balgam çıkarma ($p=0,003$ ve $p=0,001$), hışıltılı solunum ($p=0,008$ ve $p=0,001$) ve dispne ($p<0,001$ ve $p<0,001$) görülme sıklıkları her iki sınıflama için de obstrüksiyon olarak tanımlanan hasta gruplarında artmış sıklıkta izlendi. Kategorilerin ortalama mMRC skorları karşılaştırıldığında ise her iki tanımlama için de normal olarak sınıflandırılan hastaların mMRC skorlarının, obstrüksiyon veya restriksiyon olarak sınıflandırılanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Hastaların başvuru anındaki solunum fonksiyon testi parametreleri incelendiğinde; GOLD ve GLI'a göre tanımlanmış kategoriler her iki tanımlamaya göre de normal olarak sınıflandırılan hastaların diğer gruplara göre daha yüksek FEV₁ değerlerine sahip olduğu ve en düşük FEV₁ düzeylerinin obstrüksiyon olarak sınıflandırılan hastalarda izlediği saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,001$). FVC değerleri incelendiğinde yine her iki sınıflama için de normal gruptaki hastaların diğer gruplara göre daha yüksek değerlere sahip olduğu, obstrüksiyon ve restriksiyon olarak tanımlanan hastaların benzer değerlere sahip olduğu izlendi ($p<0,001$ ve $p<0,001$). FEV₁/FVC ise her iki

tanımlamadaki kategoriler için obstrüksiyon olarak tanımlanan grupta diğer gruplara göre anlamlı derece düşük izlendi ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Hastaların eşlik eden komorbidite durumları incelendiğinde; GOLD ve GLI'a göre tanımlanmış kategorilerin her ikisi için de koroner arter hastalığı ($p=0,651$ ve $p=0,063$), malignite ($p=0,698$ ve $p=0,908$), akciğer kanseri ($p=0,282$ ve $p=0,190$) görülme sıklıkları arasında anlamlı fark izlenmezken, diyabet sıklığı her iki sınıflama için de restriktif olarak sınıflanan hastalarda anlamlı düzeyde artmış olarak izlendi ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Kalp yetmezliği görülme sıklığı ise GOLD'a göre tanımlanan kategoriler arasında fark göstermezken ($p=0,084$), GLI'a göre restriktif olarak tanımlanan hastalarda, obstrüktif ve normal olarak tanımlananlara göre artmış sıklıkta izlendi ($p=0,043$).

Hastaların 12 ayda alevlenme, antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenme, kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenme, hastane yatışı gerektiren alevlenme durumları incelendiğinde GOLD ve GLI kriterlerine göre tanımlanan kategorilerin her ikisi arasında alevlenme sıklığı ($p<0,001$ ve $p<0,001$), antibiyoterapi gerektiren alevlenme sıklığı ($p<0,001$ ve $p<0,001$), kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenme sıklığı ($p=0,001$ ve $p=0,011$) hastane yatışı gerektiren alevlenme sıklığında ($p=0,001$ ve $p=0,001$) anlamlı fark olduğu izlendi.

GOLD'a göre tanımlanan kategorilerin mortalite sıklıkları incelendiğinde; normal grupta mortalite sıklığı %5,1, restriktif grupta mortalite sıklığı %12,2 iken obstrüksiyonu olan grupta mortalite sıklığı %15,3 olarak saptandı ($p=0,221$). GLI kriterlerine göre belirlenen grupların mortalite sıklıkları incelendiğinde ise; normal grupta mortalite sıklığı %11,6, restriktif grupta mortalite sıklığı %12,7 iken obstrüksiyonu olan grupta mortalite sıklığı %14,6 olarak saptandı ($p=0,805$).

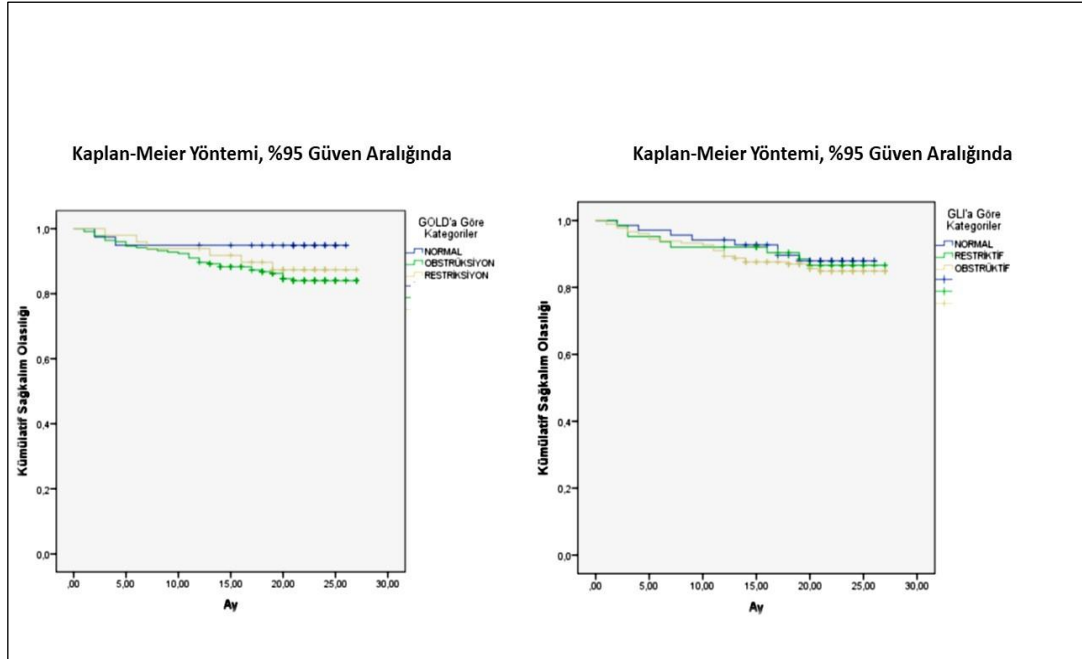
3.5. GOLD ve GLI Kriterlerine Göre Tanımlanan Kategorilerin Sağkalım ve Alevlenme Hızlarının Karşılaştırılması

Hastaların median takip süresi 22 (1-27) aydır. Takip süresi içerisinde gerçekleşen mortalite ve alevlenme durumları incelenmiştir.

Sağkalım

GOLD kriterlerine göre tanımlanan alt grupların sağkalım durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 39 hastanın 2'sinde, restriktif olarak tanımlanan 49 hastanın 6'sında ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 222 hastanın 34'ünde mortalite gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $24,8 \pm 0,8$ (%95 CI; 23,2-26,4) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $25,0 \pm 0,8$ (%95 CI; 23,3-26,6) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $24,3 \pm 0,4$ (%95 CI; 24,0-25,3) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,235$).

GLI kriterlerine göre tanımlanan alt grupların sağkalım durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 69 hastanın 8'inde, restriktif olarak tanımlanan 63 hastanın 8'inde ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 178 hastanın 26'sında mortalite gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $24,2 \pm 0,6$ (%95 CI; 23,0-25,5) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $24,8 \pm 0,8$ (%95 CI; 23,1-26,3) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $24,4 \pm 0,5$ (%95 CI; 23,4-25,4) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,792$). Her iki sınıflama için de alt grupların sağkalım eğrileri **Şekil-10**'da verilmiştir.



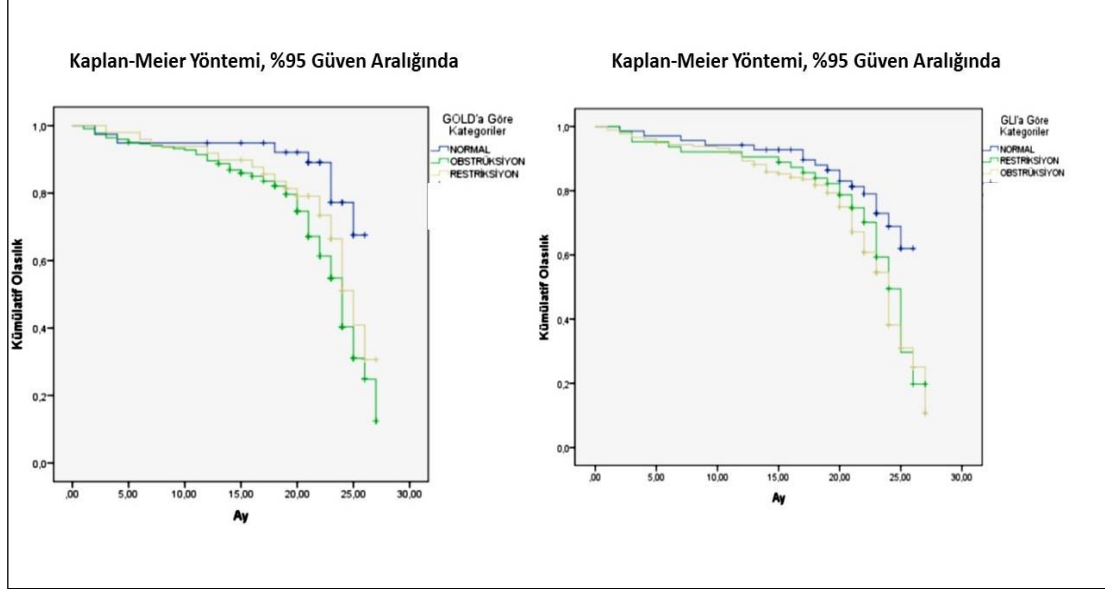
Şekil -10. GOLD ve GLI Alt Grupları İçin Sağkalım Eğrileri

Alevlenmeler

GOLD kriterlerine göre alt grupların alevlenme durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 39 hastanın 7'sinde, restriktif olarak tanımlanan 49 hastanın 19'unda ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 222 hastanın 125'inde alevlenme gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama alevlenmesiz geçirilen süreler incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $24,0 \pm 0,9$ (%95 CI; 22,3-25,7) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $22,8 \pm 0,9$ (%95 CI; 21,1-24,5) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $21,8 \pm 0,4$ (%95 CI; 21,0-22,6) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,003$).

GLI kriterlerine göre alt grupların alevlenme durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 69 hastanın 17'sinde, restriktif olarak tanımlanan 63 hastanın 30'unda ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 178 hastanın 104'ünde alevlenme gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama alevlenmesiz geçirilen süreler incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $23,4 \pm 0,7$ (%95 CI; 22,1-24,7) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $22,2 \pm 0,8$ (%95 CI; 20,6-22,7) ay, obstrüktif olarak tanımlanan

hastalarda ise $21,7 \pm 0,5$ (%95 CI; 20,8-22,6) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,007$). GOLD ve GLI kriterlerine göre tanımlanan alt grupların alevlenme eğrileri **Şekil-11**'de verilmiştir.



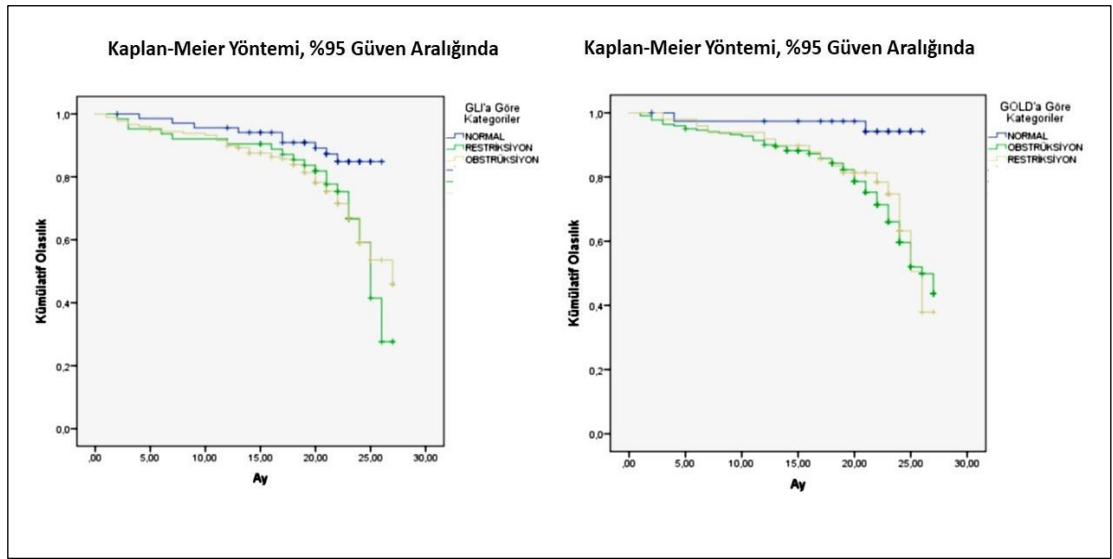
Şekil-11. GOLD ve GLI alt grupları için alevlenme eğrileri

Hastane Yatışı Gerektiren Alevlenme

GOLD kriterlerine göre tanımlanan alt grupların hastane yatışı gerektiren alevlenme durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 39 hastanın 2'sinde, restriktif olarak tanımlanan 49 hastanın 15'inde ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 222 hastanın 78'inde hastane yatışı gerektiren alevlenme gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama alevlenmesiz geçirilen süreler incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $25,3 \pm 0,6$ (%95 CI; 24,1-26,4) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $23,3 \pm 0,9$ (%95 CI; 21,5-25,0) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $23,0 \pm 0,4$ (%95 CI; 22,0-23,8) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,006$).

GLI kriterlerine göre alt grupların alevlenme durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 69 hastanın 9'unda, restriktif olarak tanımlanan 63 hastanın 24'ünde ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 178 hastanın 62'sinde hastane yatışı gerektiren alevlenme gerçekleşmiştir.

Hastaların ortalama alevlenmesiz geçirilen süreler incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $24,4 \pm 0,6$ (%95 CI; 23,3-25,5) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $22,8 \pm 0,8$ (%95 CI; 21,1-24,4) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $23,0 \pm 0,5$ (%95 CI; 22,0-24,0) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,013$). GOLD ve GLI alt grupları için hastane yatışı gerektiren alevlenme eğrileri **Şekil-12'de** verilmiştir.

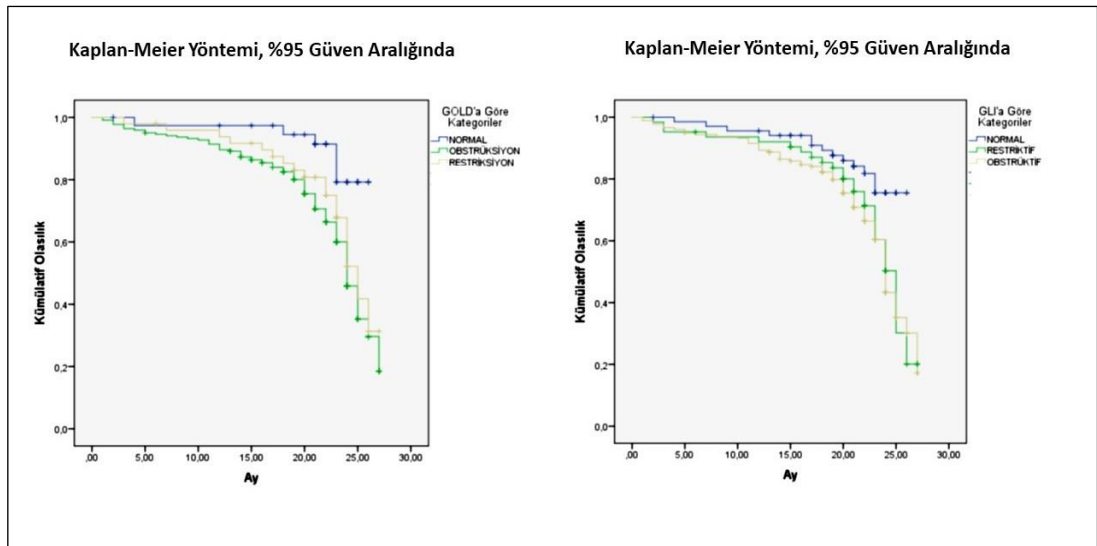


Şekil-12. GOLD ve GLI Alt Grupları İçin Hastane Yatışı Gerektiren Alevlenme Eğrileri

Antibiyotik Tedavisi Gerektiren Alevlenme

GOLD kriterlerine göre tanımlanan alt grupların antibiyotik kullanımı gerektiren alevlenme durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 39 hastanın 5'inde, restriktif olarak tanımlanan 49 hastanın 18'inde ve obstrüktif olarak tanımlanan 222 hastanın antibiyotik kullanımı gerektiren alevlenme gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama alevlenmesiz geçirilen süreler incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $24,7 \pm 0,7$ (%95 CI; 23,4-26,0) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $23,2 \pm 0,8$ (%95 CI; 21,6-24,7) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $22,1 \pm 0,4$ (%95 CI; 21,3-23,0) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,003$)

GLI kriterlerine göre tanımlanan alt grupların antibiyotik kullanımı gerektiren alevlenme durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 69 hastanın 13'ünde, restriktif olarak tanımlanan 63 hastanın 29'unda ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 178 hastanın 91'inde antibiyotik kullanımı gerektiren alevlenme gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama alevlenmesiz geçirilen süreler incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $24,0 \pm 0,6$ (%95 CI; 22,8-25,0) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $22,5 \pm 0,8$ (%95 CI; 21,0-24,0) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $22,0 \pm 0,5$ (%95 CI; 21,1-23,0) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,005$). GOLD ve GLI alt grupları için antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenme eğrileri **Şekil-13**'te verilmiştir.



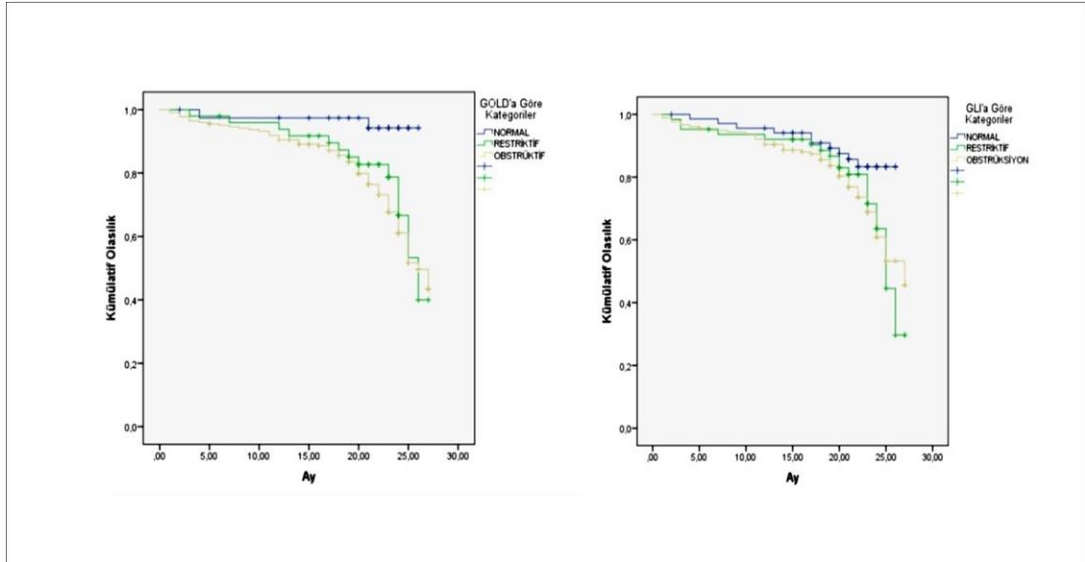
Şekil-13. GOLD ve GLI Alt Grupları İçin Antibiyotik Tedavisi Gerektiren Alevlenme Eğrileri

Kortikosteroid Tedavisi Gerektiren Alevlenme

GOLD kriterlerine göre tanımlanan alt grupların kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenme durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 39 hastanın 2'sinde, restriktif olarak tanımlanan 49 hastanın 13'ünde ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 222 hastanın 75'inde kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenme gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama alevlenmesiz geçirilen süreleri incelendiğinde; normal olarak tanımlanan

hastalarda $25,3 \pm 0,6$ (%95 CI; 24,1-26,4) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $23,8 \pm 0,8$ (%95 CI; 22,2-25,4) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $23,1 \pm 0,4$ (%95 CI; 22,2-24,0) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,007$)

GLI kriterlerine göre tanımlanan alt grupların kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenme durumları karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; normal olarak tanımlanan 69 hastanın 10'unda, restriktif olarak tanımlanan 63 hastanın 21'inde ve obstrüksiyon olarak tanımlanan 178 hastanın 59'unda kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenme gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama alevlenmesiz geçirilen süreler incelendiğinde; normal olarak tanımlanan hastalarda $24,3 \pm 0,6$ (%95 CI; 23,1-25,4) ay, restriktif olarak tanımlanan hastalarda $23,3 \pm 0,8$ (%95 CI; 21,8-24,8) ay, obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda ise $23,2 \pm 0,5$ (%95 CI; 22,2-24,1) ay olarak saptanmış olup her üç grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,05$). GOLD ve GLI alt grupları için kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenme eğrileri **Şekil-14**'te verilmiştir.



Şekil-14. GOLD ve GLI Alt Grupları İçin Kortikosteroid Tedavisi Gerektiren Alevlenme Eğrileri

3.6. GOLD ve GLI Kriterlerine Göre Uyumlu ve Uyumsuz Grupların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Daha önce GOLD ve GLI kriterleri ile tanımlanarak 3 kategoriye ayrılan hastalar aşağıdaki tanımlamalar kullanılarak, FR-/LLN-, FR+/LLN+ ve FR+/LLN- sınıflandırılarak uyumlu ve uyumsuz grupların özellikleri karşılaştırıldı. Grupların özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo-13**'de verilmiştir.

- $FEV_1/FVC < 0.70 = FR+$
- $FEV_1/FVC \geq 0.70$ ve $FVC \geq 80\%$ beklenen = FR-
- $LLN < -1,64 = LLN+$
- $LLN \geq -1,64$ ve $z-FVC \geq -1,64 = LLN-$

Tablo-13. FR-/LLN-, FR+/LLN+, FR+/LLN- Grupların Karşılaştırılması

	FR-/LLN- (n:39)	FR+/LLN+ (n:178)	FR+/LLN- (n:20)	p
Yaş, yıl	62,4±10,4	65,1±9,1	68,7±10,4	0,050^a
Sigara, p/y	42,2±30,4	41,5±21,9	40,3±13,0	0,956
mMRC	1,7±0,9	2,7±0,9	2,1±0,9	<0,001^b
BMI, kg/m ²	29,0±6,7	27,0±6,0	27,5±4,0	0,158
Komorbiditeler				
Hipertansiyon	22(56,4)	104(58,4)	10(52,6)	0,923
Diyabetes Mellitus	9(23,1)	38(21,3)	2(10,5)	0,526
Koroner Arter Hastalığı	14(35,9)	71(39,9)	8(42,1)	0,895
Kalp Yetmezliği	8(20,5)	44(24,7)	6(31,6)	0,702
Malignite	4(10,3)	26(14,6)	4(21,1)	0,586

Tablo-13 devamı

Akciğer Malignitesi	2(5,1)	16(9)	1(5,3)	0,652
Semptomlar				
Efor Dispnesi	37(94,9)	176(98,9)	19(100)	0,161
Dispne	17(43,6)	137(77)	12(63,2)	<0,001^c
Öksürük	19(48,7)	116(65,2)	12(63,2)	0,166
Balgam	18(46,2)	131(73,6)	11(57,9)	0,003^c
Hışıltılı Solunum	3(7,7)	61(34,3)	3(15,8)	0,002^c
Son 12 Ayda Gerçekleşen;				
Alevlenme	7 (17,9)	104 (58,4)	9 (47,4)	<0,001^c
Hastane Yatışı Gerektiren Alevlenme	2 (5,1)	62 (34,8)	6 (31,6)	0,001^d
Steroid Tedavisi Gerektiren Alevlenme	2 (5,1)	59 (33,1)	7 (36,8)	0,001^d
Antibiyoterapi Gerektiren Alevlenme	5 (12,8)	91 (51,1)	7 (36,8)	<0,001^c
Ölüm	2 (5,1)	26 (14,6)	5 (26,3)	0,082

Notlar: P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

a: Anlamlı fark FR+/LLN- ve FR-/LLN- gruplar arasında izlenmiştir (p:0,044)

b: Anlamlı fark FR-/LLN- ile FR+/LLN+ gruplar arasında (p<0,001) ve FR+/LLN+ ile FR+/LLN- gruplar arasında (p:0,044) izlenmiştir

c: Anlamlı fark FR-/LLN- ile FR+/LLN+ gruplar arasında izlenmiştir

d: Anlamlı fark FR-/LLN- ile FR+/LLN+ ve FR+/LLN- grupları arasında izlenmiştir

Tablo-13'te FR-/LLN-, FR+/LLN+, FR+/LLN- olarak tanımlanmış olan uyumlu ve uyumsuz grupların özelliklerinin karşılaştırılması görülmektedir. Buna göre FR-/LLN- hastalar ile karşılaştırıldığında FR+/LLN- olarak sınıflanan hastaların yaş ortalamalarının daha ileri olduğu saptanmıştır (p=0,044).

Tanımlanmış olan gruplar eşlik eden komorbiditelerin sıklıkları açısından karşılaştırıldığında; hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, malignite ve akciğer malignitesi görülme sıklıklarında gruplar arasında sayısal farklılıklar izlenmiş olup bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo-13**).

Hastaların başvuru anındaki semptomları her üç grup için karşılaştırıldığında; efor dispnesi görülme sıklığı gruplar arasında benzer oranda izlenmektedir ($p=0,161$). Dispne sıklığı FR-/LLN- grubunda %43,6, FR+/LLN+ grubunda %77 ve FR+/LLN- grubunda %63,2 olarak izlendi. FR+/LLN+ grubunda dispne görülme sıklığı, FR-/LLN- grubuna kıyasla artmış oranda izlenirken, FR+/LLN- grubunda dispne görülme sıklığı ise diğer gruptakiler ile benzer orandaydı ($p=0,0001$).

Dispne mMRC skorları incelendiğinde FR+/LLN+ grubunun mMRC skoru diğer gruplar ile karşılaştırıldığında her iki gruptan fazlaydı ($p=0,0001$ ve $p=0,044$). Öksürük görülme sıklığı her üç grup için de benzerdi ($p=0,166$). Balgam görülme sıklığı FR-/LLN- grubunda %46,2, FR+/LLN+ grubunda %73,6 ve FR+/LLN- grubunda %57,9 olarak saptandı ve FR+/LLN+ grubundaki hastalarda FR-/LLN- grubundan anlamlı olarak fazlaydı, FR+/LLN- grubunda görülme sıklığı ise her iki grupla benzerdi ($p=0,003$). Hışıltılı solunum semptomunun görülme sıklığı FR-/LLN- grubunda %7,7, FR+/LLN+ grubunda %34,3 ve FR+/LLN- grubunda ise %15,8 olarak izlenmekteydi. FR+/LLN+ grubundaki hastalarda hışıltılı solunum görülme sıklığı FR-/LLN- grubundan anlamlı olarak fazla iken FR+/LLN- grubundaki hastalarda görülme sıklığı diğer iki grup ile benzerdi ($p=0,002$) (**Tablo-13**).

Hastaların izlem süresi sonundaki olumsuz sağlık sorunları yaşama durumları incelendiğinde; FR-/LLN- grubundaki hastaların %17,9'unda, FR+/LLN+ grubundaki hastaların %58,4'ünde, FR+/LLN- grubundaki hastaların %47,4'ünde alevlenme gerçekleşmiştir. Alevlenme sıklığı üç grup için karşılaştırıldığında FR+/LLN+ grubundaki hastalarda FR-/LLN- grubuna kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu, FR+/LLN- grubundaki hastalarda ise her iki grupla benzer olduğu saptandı ($p=0,0001$). Hastane yatışı gerektiren

alevlenme ve kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenme sıklıkları üç grup için karşılaştırıldığında FR+/LLN+ ve FR+/LLN- grubundaki hastalarda FR-/LLN- grubuna göre sıklığın anlamlı olarak arttığı saptandı (p=0,001 ve p=0,001). Antibiyoterapi gerektiren alevlenme sıklıkları ise FR+/LLN+ grubundaki hastalarda FR-/LLN- grubundaki hastalardan anlamlı olarak yüksek olarak, FR+/LLN- grubundaki hastalarda ise her iki grup ile benzer olarak izlendi (p=0,0001). Hastalarda gerçekleşen ölüm sıklıkları incelendiğinde FR-/LLN- grubunda %5,1, FR+/LLN+ grubunda %14,6 ve FR+/LLN- grubunda %26,3 olarak saptanmış olup her üç grup için ölüm sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,082) (**Tablo-13**).

3.7. Alevlenmeler ve Mortalite Üzerine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Hastaların median 22(1-27) ay olan izlem süresi içinde gerçekleşen alevlenme, steroid kullanımı gerektiren alevlenme, hastane yatışı gerektiren alevlenme ve mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanan değişkenler cinsiyet, yaş, sigara paket/yıl miktarı, eşlik eden kalp yetmezliği, malignite, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği varlığı olarak belirlendi. Belirlenen değişkenler düzeltildikten sonra GOLD ve GLI tanımlamalarına göre belirlenmiş alt grupların alevlenmeler ve mortalite riskleri, cox regresyon analizi ile saptanan Hazard Ratio (HR)'ları ve p değerleri **Tablo-14**'te verilmiştir.

Buna göre alevlenmeler incelendiğinde; GLI kriterlerine göre normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında, restriktif olarak tanımlanan hasta grubunda alevlenme riskinde HR 1,9 (%95 CI 1,0-3,5) (p=0,038), obstrüktif olarak sınıflanan hastalarda ise HR 2,3 (%95 CI 1,4-3,9) (p=0,002) artış olduğu izlendi. Hastalar GOLD kriterlerine göre tanımlandığında ise normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında restriktif olarak tanımlanan hasta grubunda alevlenme riskinde HR 2,0 (%95 CI 1,0-5,6) (p=0,057) anlamlı artış saptanmazken, obstrüktif olarak sınıflanan hastalarda ise HR 3,7 (%95 CI 1,7-8) (p=0,001) artış olduğu izlendi. Uyumlu ve uyumsuz

gruplar alevlenme durumları açısından karşılaştırıldığında ise her iki tanımlamaya göre de normal olarak sınıflandırılan hastalar (FR-/LLN-) ile kıyaslandığında, FR+/LLN+ hastalarda alevlenme riskinde HR 3,7 (%95 CI 1,7-8,1) (p=0,001) artış izlenirken, FR+/LLN- olarak sınıflandırılan hastalarda bu riskin HR 6,2 (%95 CI 2,2-17,1) olduğu izlendi (p<0,001).

Hastane yatışı gerektiren alevlenmeler incelendiğinde; GLI kriterlerine göre normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında, restriktif olarak tanımlanan hasta grubunda hastane yatışı gerektiren alevlenme riskinde HR 2,7 (%95 CI 1,3-5,9) (p=0,013), obstrüktif olarak sınıflanan hastalarda ise HR 2,7 (%95 CI 1,3-5,5) (p=0,005) artış olduğu izlendi. Hastalar GOLD kriterlerine göre tanımlandığında ise normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında restriktif olarak tanımlanan hasta grubunda alevlenme riskinde HR 6,4 (%95 CI 1,4-28,4) (p=0,015) kat artış saptanırken, obstrüktif olarak sınıflanan hastalarda ise HR 8,5 (%95 CI 2,1-35,7) (p=0,003) artış olduğu izlendi.

Antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenmeler incelendiğinde; GLI kriterlerine göre normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında, restriktif olarak tanımlanan hasta grubunda antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenme riskinde HR 2,4 (%95 CI 1,2-4,7) (p=0,013), obstrüktif olarak sınıflanan hastalarda ise HR 2,6(%95 CI 1,5-4,7) (p=0,005) artış olduğu izlendi. Hastalar GOLD kriterlerine göre tanımlandığında ise normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında restriktif olarak tanımlanan hasta grubunda antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenme riskinde HR 3,1 (%95 CI 1,1-8,3) (p=0,003) kat artış saptanırken, obstrüktif olarak sınıflanan hastalarda ise HR 4,5 (%95 CI 1,8-11,0 (p=0,001) artış olduğu izlendi.

Hastalarda izlem süresi içinde gerçekleşen mortaliteler incelendiğinde; GLI kriterlerine göre normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında, restriktif olarak tanımlanan hasta grubunda ve obstrüktif olarak sınıflanan hasta grubunda mortalite riskinde anlamlı risk artışı izlenmedi. (HR 1,1 (%95 CI 0,4-3,0) (p=0,9), HR 1,3 (%95 CI 0,6-3,0) (p=0,46)). Benzer şekilde GOLD kriterlerine göre normal olarak tanımlanan

hastalar ile kıyaslandığında, restriktif olarak tanımlanan hasta grubunda ve obstrüktif olarak sınıflanan hasta grubunda mortalite riskinde anlamlı risk artışı izlenmedi. (HR 2,1 (95% CI 0,4-10,6) (p: 0,372), HR 3,0 (95% CI 0,7-12,3) (p=0,141)) **(Tablo-14)**.

Tablo-14. Gruplar arasında alevlenmeler ve mortalite riskinin karşılaştırılması

	Alevlenme		Hastane Yatışı Gerektiren Alevlenme		Antibiyotik Tedavisi Gerektiren Alevlenme		Ölüm	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
GLI'a Göre Kategoriler*								
Normal	Referans kategori	0,007	Referans kategori	0,018	Referans kategori	0,005	Referans kategori	0,715
Restriktif	1,9(1,0-3,5)	0,038	2,7(1,3-5,9)	0,013	2,4(1,2-4,7)	0,010	1,1(0,4-3,0)	0,90
Obstrüktif	2,3(1,4-3,9)	0,002	2,7(1,3-5,5)	0,005	2,6(1,5-4,7)	0,001	1,3(0,6-3,0)	0,46
GOLD'a Göre Kategoriler*								
Normal	Referans kategori	0,001	Referans kategori	0,009	Referans kategori	0,003	Referans kategori	0,283
Restriktif	2,3(1,0-5,6)	0,057	6,4(1,4-28,4)	0,015	3,1(1,1-8,3)	0,029	2,1(0,4-10,6)	0,372
Obstrüktif	3,7(1,7-8)	0,001	8,5(2,1-35,7)	0,003	4,5(1,8-11,0)	0,001	3,0(0,7-12,3)	0,141
Uyumlu-Uyumsuz Gruplar*								
FR-/LLN-	Referans kategori	0,001	Referans kategori	0,009	Referans kategori	0,004	Referans kategori	0,175
FR+/LLN+	3,7(1,7-8,1)	0,001	8,6(2,0-36,8)	0,003	4,4(1,8-11)	0,001	2,9(0,6-12,6)	0,147
FR+/LLN-	6,2(2,2-17,1)	<0,001	12,5(2,4-65,9)	0,003	6,0(1,8-19,5)	0,003	5(0,9-27,4)	0,062

Kısaltmalar: FR+: FEV₁/FVC<0.70, FR-: FEV₁/FVC≥0.70 ve FVC≥80%beklenen, LLN+: LLN<-1,64, LLN-: LLN≥-1,64 ve z-FVC≥-1,64

Notlar: p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

*Model: cinsiyet, yaş, sigara paket/yıl miktarı, eşlik eden kalp yetmezliği, malignite, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği varlığı faktörleri düzeltilerek elde edilmiştir

4.TARTIŞMA

Hava yolu obstrüksiyonunun tanımlanması için sabit oran ($FEV_1/FVC < 0,70$) ve LLN kriterlerinin kullanılmasını karşılaştıran birçok çalışma yapılmış ve sabit oran kullanılarak hava yolu obstrüksiyonu varlığının tanımlanmasının özellikle yaşlı hastalarda (>65yaş) yanlış pozitif tanısal yorumlamalara yol açtığı bildirilmiştir (132, 137, 138). Yanlış pozitif yorumlar, prevalans hesaplanması, mortalite ve morbidite için yapılmış olan çalışmaların sonucunu etkilemektedir. KOAH tanısında kullanılan farklı kriterlerin, prognoz, alevlenme ve ölüm gibi olumsuz sağlık sonuçlarını tahmin etmedeki farklılıklarının karşılaştırılması hangi tanı kriterinin daha iyi olduğunu belirlemek için zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde GLI normlarının hava yolu obstrüksiyonu performansını değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamıza klinisyen tarafından KOAH tanı ve ön tanıları ile değerlendirilen 310 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların GOLD kriterlerine göre tanımlandığında 222'sinde, GLI normlarına göre tanımlandığında ise 178'inde hava yolu obstrüksiyonu olduğu saptanmıştır. Buna göre GOLD kriterlerine göre hava yolu obstrüksiyonu olduğu saptanan 222 hasta, GLI normları ile tanımlandığında 178 (%80,2) hastada yine hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanırken, 20 (%9) hasta normal olarak ve 24 (%10,8) hasta restriktif değişiklik olarak tanımlanmıştır. GOLD kriterlerine göre restriktif değişiklik olarak tanımlanan 49 hastanın 39 (%79,6)'u GLI normlarına göre tanımlandığında yine restriktif değişiklik olarak tanımlanmış, 10 (%20,4) hasta ise normal olarak tanımlanmıştır. Bunun yanında GOLD kriterlerine göre normal olarak tanımlanan 39 hastanın tümü GLI normlarına göre de normal olarak tanımlanmıştır.

Median takip süresi 22 (1-27) ay olan hastaların, son 12 ay içinde gerçekleşen alevlenme, antibiyoterapi gerektiren alevlenme, steroid tedavisi gerektiren alevlenme ve hastane yatışı gerektiren alevlenme sıklıkları ve alevlenme hızları GOLD ve GLI kriterlerine göre tanımlanarak incelendiğinde,

her iki tanımlamada da normal, restriktif ve obstrüktif gruplar arasında tüm alevlenme sıklıklarında ve hızlarında anlamlı fark olduğu izlenmiş olmasına karşın mortalite sıklıkları ve sağkalım süreleri benzer olarak saptanmıştır. Alevlenme ve mortalite üzerine etki edebilecek cinsiyet, yaş, sigara paket/yıl miktarı, eşlik eden kalp yetmezliği, malignite, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği varlığı faktörleri düzeltildikten sonra her iki tanımlamaya göre normal, restriktif ve obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda alevlenme mortalite durumları analiz edilmiştir. Buna göre; GLI'a göre normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında restriktif ve obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda alevlenme, antibiyoterapi gerektiren alevlenme, hastane yatışı gerektiren alevlenme risklerinde artış olduğu saptanmış, bunun yanında mortalite riskinde anlamlı artış izlenmemiştir. Benzer şekilde GOLD kriterlerine göre normal olarak tanımlanan hastalar ile kıyaslandığında restriktif ve obstrüktif olarak tanımlanan hastalarda antibiyoterapi gerektiren alevlenme, hastane yatışı gerektiren alevlenme risklerinde artış olduğu izlenmiştir ancak mortalite riskleri benzer olarak saptanmıştır.

Uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında alevlenmeler ve mortalite durumlarının saptanması için cinsiyet, yaş, sigara paket/yıl miktarı, eşlik eden kalp yetmezliği, malignite, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği varlığı faktörleri düzeltildikten GOLD ve GLI tanımlamalarının her ikisine göre de normal olarak tanımlanan hastalar (FR-/LLN-) ile her iki tanımlamaya göre obstrüksiyonu olanlar (FR+/LLN+) ve sadece GOLD kriterlerini karşılayan (FR+/LLN-) hastalar karşılaştırılmıştır. Buna göre FR-/LLN- hastalara kıyasla FR+/LLN+ hastalarda ve FR+/LLN- hastalarda tüm alevlenme risklerinde artış olduğu izlenmiş ve en fazla riskin FR+/LLN- olarak tanımlanan hasta grubunda olduğu saptanmıştır. Bu hastalar mortalite riski yönünden incelendiğinde ise her üç grup için de mortalite riski benzer olarak saptanmıştır.

Popülasyonun Genel Özellikleri ve Semptomlar

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $65,3 \pm 9,5$ yıl olarak hesaplanmıştır. İleri yaşın KOAH gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Türkiye’de genel popülasyonda yapılan yakın zamanlı bir prevalans çalışmasında 2012-2016 yılları arasında KOAH tanısı alan hastalar incelenmiş ve 2016 yılında KOAH tanılı hastaların yaş ortalamasının $61,6 \pm 14,8$ yıl olduğu saptanmıştır (139). Yine aynı çalışmada hastaların %56,2’sinin erkek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %85,5’i erkek cinsiyette idi. Daha yüksek oranda erkek cinsiyet saptanmasının çalışmaya 10 paket/yıl ve üzeri sigara içenlerin dahil edilmesi ve sigara içmenin erkeklerde daha yaygın olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. KOAH gelişimi, genetik ve çevresel risk faktörlerinden oluşan multifaktöriyel bir süreç olsa da sigara içimi en iyi tanımlanmış risk faktörüdür. Çalışmalarda hava yolu obstrüksiyonu gelişimini tahmin etmede en iyi tek değişkenin 40 paket/yılın üstünde sigara içmek olduğu belirtilmiştir (37). Çalışmamıza dahil edilen sigara içimi 39,9 (30-50) paket/yıl idi.

GOLD 2021 rehberine göre KOAH sıklıkla prognoz üzerine önemli etkisi olabilecek diğer komorbiditelerle birlikte bulunur. En sık; kardiyovasküler (kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, periferik vasküler hastalık, hipertansiyon), osteoporoz, anksiyete ve depresyon, akciğer kanseri, metabolik sendrom ve diyabet, gastroözefagial reflü hastalığı, bronşektazi ve OSAS’tır (1). En çok eşlik eden hastalığın ise hipertansiyon olduğunu gösteren çalışmalara paralel olarak (140, 141) bizim çalışmamızda da hastaların %83,2’sinde en az bir komorbidite bulunmakta ve en sık görülen kardiyovasküler hastalıklar olup hastaların %62,6’sında hipertansiyon, %42,6’sında koroner arter hastalığı ve %28,7’sinde kalp yetmezliği bulunmaktaydı. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık diyabetes mellitus, hastaların %27,1’inde bulunmaktaydı. Bunlardan sonra hastaların 13,9’unda akciğer dışı malignite bulunmakta, %9’unda serebrovasküler hastalık öyküsü ve %6,8’inde akciğer malignitesi bulunmaktaydı. Türkiye’de 2012 yılında yapılan, 122 merkezin katıldığı, 40-80 yaş, 776 yeni tanı konulan ve hiç tedavi almamış KOAH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların

%52,8'inde en az bir komorbidite bulunduğu ve en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon (%21,1), koroner arter hastalığı (%13,6) ve diabetes mellitus (%10,1) olarak bildirilmiştir (142). 2014 yılında Frei A. ve arkadaşları tarafınca komorbiditelerin KOAH hastalarının sağlık durumları üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada hastaların %90,7'sinde en az bir komorbidite eşlik etmekte, en yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%42,2) idi, bunu artroz (%29,4), obezite (%20,3) ve semptomatik kalp hastalığı (koroner kalp hastalığı veya kalp yetmezliği, (%20,3), diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalıklar izlemekteydi. Literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızda saptanan komorbidite görülme sıklıkları arasında benzerlik olduğu izlendi.

KOAH'ın en yaygın semptomları kronik öksürük, nefes darlığı, balgam, hışıltılı solunumdur. Semptomların ortaya çıkışının hava yolu obstrüksiyonu gelişiminden önce ortaya çıkabileceği bilinmektedir (143). R.Kessler ve arkadaşları tarafınca 17 Avrupa ülkesinden verilerin değerlendirildiği ve KOAH hastalarının semptom değişkenliğinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların % 72,5'i dispne, 63,6'sı balgam, 58,7'si öksürük ve 41,7'si hışıltılı solunum tariflemiştir (144). Çalışmamızda başvuru semptomları incelendiğinde en sık efor dispnesi %98,7, sonrasında sırasıyla dispne %68,4, balgam %65,5, öksürük %61,9 ve hışıltılı solunum %28,7 tarifledikleri belirlendi.

Çalışmamızda GOLD ve LLN kriterlerine göre normal olarak tanımlanan hastalar (FR-/LLN-) ile GOLD'a göre hava akımı kısıtlılığı olup GLI'a göre normal olarak tanımlanan hastalar (FR+/LLN-) karşılaştırıldığında; FR+/LLN- olarak tanımlanan hastaların daha ileri yaşta olduğu izlendi. Bu bulgu literatürdeki çalışmalar ile uyumlu idi (145). LLN veya FR kriterlerine göre, hava akımı kısıtlılığı olan bireylerde hipertansiyon, kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve diyabetes mellitus gibi komorbidite gelişme riski açısından anlamlı bir fark yok gibi görünmektedir ve bu önceki çalışmalarla uyumsuzdur. Çalışmalar, KOAH hastalarındaki morbiditelerin kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus vb. tarafından etkilendiğini göstermiştir (17, 18). Bu kronik hastalıklar yaş ve cinsiyet ile yakından ilişkilidir. Sağlıklı yaşlanmanın KOAH'a yol açıp açmayacağı veya yaşın yaşam boyunca kümülatif maruziyetlerin toplamını yansıtırıp yansıtmadığı hala belirsiz olsa da, ileri yaşın KOAH için bir

risk faktörü olduğu açıktır (146). Yunus Çolak ve ark. kalp yetmezliğinin KOAH'lı hastalarda hava akımı sınırlamasını taklit edebileceğini gösterdi (147). Bu nedenle, klinisyenlerin sadece FR'ye göre hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalıktan şüphelenmesi gerekip gerekmediği şüphelidir. Diğer bir çalışmada ise LLN+/FR- olarak tanımlanan hastalarda kardiyopulmoner fonksiyonların daha kötü olduğu ve FR+/LLN- olarak tanımlanan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bir fark olmadığı bildirilmiştir (148).

Çalışmamızda FR-/LLN-, FR+/LLN+ ve FR+/LLN- olarak tanımlanan hastaların polikliniğe ilk başvuru semptomları karşılaştırıldığında dispne, kronik balgam, hışıltılı solunum semptomlarının FR-/LLN- gruba kıyasla FR+/LLN+ olan grupta anlamlı olarak fazla olduğu, FR+/LLN- grubunda ise küçük anlamlı olmayan artışların olduğu izlenmiştir. Efor dispnesi ve öksürük semptomlarının görülme sıklığı ise her üç grup için de benzerdi. Genel olarak, sonuçlarımız hasta tarafından bildirilen sonuçlarla ilgili önceki çalışmalardan elde edilen bulgularla uyumludur. Bu çalışmalar, sabit bir oranla belirlenen hava akımı sınırlaması olan hastaların, etkilenmemiş bireylere kıyasla hasta tarafından bildirilen birkaç sonuç açısından daha yüksek risklere sahip olduğunu göstermiştir (145, 149).

Alevlenmeler

Çalışmamızda; GOLD ve GLI kriterlerine göre normal, restriktif ve obstrüktif, olarak tanımlanmış hastalar incelendiğinde her iki tanımlama için de hava yolu obstrüksiyonu bulunan hastaların en sık alevlenen grup olduğu saptanmıştır. Bunun yanında GOLD ve GLI tanımlamalarının her ikisine göre de hava yolu obstrüksiyonu bulunmayan hastalar (FR-/LLN-) ile kıyaslandığında tüm alevlenmelerin her iki kriteri de karşılayan hastalarda en fazla sıklıkta gerçekleştiği izlenmiş, bunun yanında hastane yatışı gerektiren ve kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenmelerin FR+/LLN- hastalarda FR-/LLN- olanlara kıyasla sıklığının arttığı saptanmıştır. Alevlenmelere etki eden diğer faktörler düzeltildikten sonra yapılan analizde ise FR-/LLN- hastalara

kıyasla FR+/LLN+ ve FR+/LLN- hastalarda tüm alevlenmelerde risklerinin arttığını ve en fazla riskin FR+/LLN- olarak tanımlanan hasta grubunda meydana geldiği saptanmıştır.

Literatürde GOLD ve GLI kriterleri kullanılarak yapılan hava yolu obstrüksiyonu tanımlamalarında alevlenme sıklığı ve risklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar incelendiğinde sonuçların oldukça heterojen olduğu görülmektedir. Garcio-Rio ve arkadaşları FR+/LLN- olarak tanımlanan KOAH'a aşırı teşhis konan 40-80 yaşlarındaki deneklerin, FR-/LLN- olan bireylere kıyasla daha kötü yaşam kalitesi yaşadıklarını, ancak benzer egzersiz kapasitesi ve alevlenme sıklığına sahip olduklarını bildirdiler (150). 2020 yılında yapılan Y. Çolak ve arkadaşları tarafınca 20-100 yaş aralığındaki genel popülasyonda yapılan 108246 kişinin spirometrik verileri ile alevlenme ve mortalite durumlarının incelendiği çalışmada FR+/LLN- olarak tanımlanan hastalarda alevlenme ve mortalite riskinin arttığı ve bu hastaların klinik olarak KOAH semptomu gösterdikleri vurgulanmıştır (151). 2015 yılında Dijk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada FR-/LLN- hastalar ile kıyaslandığında FR+/LLN- hastalarda hışıltılı solunum ve kardiyovasküler hastalığın daha fazla olmasına karşın alevlenme riskinde anlamlı artış izlenmediği, ancak FR+/LLN+ olan hastalarda alevlenme riskinde 1,9 kat artışın olduğu bildirildi. Yapılan duyarlılık analizi sonrasında hava akımı sınırlaması için spirometrik kriterler ile cinsiyet, yaş ve sigara içme durumu gibi potansiyel değiştirici faktörler arasında anlamlı bir etkileşim ortaya koymamıştı. Yapılan diğer bir çalışmada ise, sabit orana kıyasla LLN kriterinin KOAH'lı çok sayıda hastada önemli pulmoner patolojileri ve solunumla ilgili komplikasyonları tanımlamadığını göstermiştir (152). Alonso ve arkadaşları ise sabit oranın KOAH varlığını aşırı teşhis etmesinden ziyade, LLN kriterlerinin kullanılmasının muhtemelen FR'ye göre %26 daha az vaka tespit ettiğini ve bu hastalarda alevlenme sayısı, ilaç kullanımı veya komorbiditeler açısından farklılıklar olduğunu, LLN grubunun kötü solunum sonuçları olan çok daha az vaka tespit ettiğini düşündürdü (153). Yine benzer şekilde Zaingham ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; KOAH nedenli hastaneye yatışların incelendiği çalışmada FR-/LLN- olarak tanımlanan hastalara kıyasla FR+/LLN+ hastalarda riskin 5 kat, FR+/LLN-

hastalarda ise 4 kat arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre FEV₁/FVC<0.70 kesme değerinin, KOAH'lı hastalarda hastaneye yatışların önemli bir belirleyicisi olabileceği ve orta yaşlı erkeklerde GOLD kriterlerinin gelecekteki risk tahmini için kullanılabileceğini göstermektedir (154). Bir çalışmada da benzer şekilde her iki kriteri de karşılamayan hastalar ile karşılaştırıldığında FR+/LLN+ olan hastaların alevlenme sıklığı ve riskinin en yüksek olduğu, FR+/LLN- gruptaki hastalarda da alevlenme riskinin artmış olduğu rapor edildi (145, 155). Diğer taraftan ise GLI kriterlerinin kullanımının olumsuz sağlık sonuçlarını öngörmeye GOLD kriterlerine göre daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. 2015 yılında Vas Fragosa ve arkadaşları tarafınca 45-81 yaş aralığında ve 10 paket/yıl üzerinde sigara öyküsü bulunan 10131 katılımcı ile yaptıkları çalışmada (156) GOLD ve GLI kriterlerine göre tanımlandığında GLI tanımlamalarına göre normal olarak tanımlanan 5100 hastanın %22,5'inde GOLD'a göre tanımlandığında restriktif paternin de içinde bulunduğu solunum bozuklukları bulunmaktaydı. Hastaların havayolu obstrüksiyonu ve amfizem varlığını toraks BT bulguları ile araştırıldığında GLI tanımlamasına göre normal olarak tanımlanan hastalar, GOLD tarafından solunum bozukluğu olarak sınıflandırıldığında bile klinik olarak anlamlı solunum yolu hastalığının bulunmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın, GOLD ile aşırı teşhis konulan KOAH hastalarının hastaneye yatış veya mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olmadığını gösteren diğer çalışmalar için mekanik bir açıklama sağlayabileceği düşünülmektedir (157, 158)

Mortalite

Çalışmamızda; GOLD ve GLI kriterlerine göre normal, restriktif ve obstrüktif, olarak tanımlanmış hastalar incelendiğinde; mortalite sıklıkları ve ortalama sağkalım süreleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Buna ek olarak her iki kriterle göre de hava yolu obstrüksiyonu bulunmayan (FR-/LLN-) hastalar ile kıyaslandığında her iki kriteri de karşılayan (FR+/LLN+) ve sadece FR kriterlerini karşılayan hastalar arasında mortalite sıklıkları benzer olarak izlenmiştir. Mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanmış olan değişkenler

düzeltildikten sonra yapılan analizde FR-/LLN- hastalarla kıyaslandığında FR+/LLN- ve FR+/LLN+ hastalarda mortalite riski üzerinde anlamlı bir risk artışı izlenmemiştir. Literatürde yapılan benzer çalışmalar incelendiğinde alevlenme sonuçları ile benzer şekilde heterojenlik izlenmektedir. 2014 yılında Turkeshi ve arkadaşları tarafınca 80 yaş ve üzeri 567 bireyin spirometrik verileri değerlendirilmiş, tüm nedenlere bağlı 5 yıllık mortaliteleri analiz edilmiştir. Buna göre mortalite sıklığının en fazla FR+/LLN+ olarak tanımlanan hastalarda izlenmiş, FR+/LLN- olarak tanımlanan hastalarda artmış mortalite sıklıkları saptanmıştır. Etkileyici diğer faktörler düzeltildikten sonra ise normal olarak tanımlanan hastalara kıyasla mortalite riskinde artış izlenmemiştir. Buna ek olarak FR-/LLN+ olan hastalarda artmış risk söz konusuydu. 2012 yılında Mannino ve arkadaşları tarafınca 81 merkezden 25 yaş ve üzeri 13847 bireyin katılımıyla elde edilen verilerin incelendiği bir diğer çalışmada (159) hastalar GOLD ve GLI tanımlamalarına göre obstrüktif, restriktif ve normal olarak ayrı ayrı tanımlandı. 18 yıllık takip süresinde mortalite durumları incelendiğinde; FR-/LLN+ olan hastalarda tüm sebeplerden mortalite riskinin 4 kat artarak en fazla olduğu ve FR+/LLN+ hastalarda riskin 2 kat, FR+/LLN- olan hastalarda bu riskin 1,4 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdan önemli bir farkı, daha genç hastaların dahil edilmesi ve mortalite riskini artıran solunum semptomlarının mevcut analize dahil edilmemesidir. Benzer şekilde birçok çalışma FR+/LLN- olan bireylerin, FR-/LLN- olanlara kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalite için diğer sebeplerden bağımsız olarak daha yüksek riske sahip olduğunu bildirmiş ve LLN kriterleri kullanılmasının riskli bireyleri kaçıracağına dikkat çekmiştir (160). Diğer taraftan Wollmer ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada FR+/LLN+ hastalarda artmış ölüm riski bildirilmiş, FR+/LLN- hastalarda artmış risk saptanmamıştır (161). Luoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bildirilen sonuçlar ise LLN+ tanımlanmasının artan 5 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu, FR+/LLN- bireylerde mortalite riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (162).

KOAH'ın hava yolu obstrüksiyonundan başka belirtileri olan sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle mortalite öngören faktörlerin çoğunun hastalıkta ortaya çıkan diğer patofizyolojik değişiklikleri temsil ettiği

bilinmekte ek faktörler tanımlanmasının önemi vurgulanmaktadır. 6 dakika yürüme mesafesi, egzersiz kapasitesi, BODE indeksi, sık alevlenme öyküsü, dispne derecesi mortalite riskini arttırdığı tanımlanmış faktörlerden bazılarıdır (163). Çalışmamızda eşlik eden malignite varlığının tüm sebeplere bağlı mortalitede bağımsız olarak riski arttırdığı saptanmıştır. Benzer olarak hafif-orta derecede hava yolu obstrüksiyonu olan 5887 sigara içicisinin dahil edildiği Akciğer Sağlığı Çalışması (LHS) III'da 14 yıllık takip sırasında 731 ölüm meydana geldiği ve sık ölüm nedeninin malignite (%54) olduğu bildirilmiştir (164). Daha önceki epidemiyolojik araştırmalar, düşük FEV₁/FVC'nin yaş, sigara, BMI, eğitim ve solunum yolu hastalıkları kontrol edildikten sonra, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (122). Benzer şekilde diğer çalışmalarda da, hava yolu aşırı duyarlılığının mortalite için bağımsız bir risk faktörü ve akciğer fonksiyonu düşüşünün bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (11, 165, 166)

Spirometrinin yanı sıra KOAH tanısı, solunum semptomlarının, risk faktörlerinin ve komorbiditelerin değerlendirilmesini gerektirir, çünkü benzer derecelerde hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda dahi semptomlar, komorbiditeler ve sonuçlar üzerinde farklı etkilere sahiptir (167, 168). Bu nedenle, KOAH'ın heterojenliğini ve klinik fenotiplerini tanıyan ve spirometriyi içeren kapsamlı bir tanısal yaklaşımın uygulanmasının doğru olacağı düşünülmektedir (169). Guder ve arkadaşları prospektif olarak KOAH tanısı almış 65 yaş üstü 405 bireyi inceledi. Hava yolu obstrüksiyonu için FR ve LLN kriterlerini klinik bilgiler, radyoloji ve akciğer fonksiyonunun dahil edildiği uzman tarafınca konulmuş olan KOAH tanısıyla karşılaştırdılar. Referans standart olarak uzman tanısı kullanıldığında her iki kriter de hastaları yanlış sınıflandırmış, FR kriteri daha fazla yanlış pozitif tanı ve LLN kriteri daha fazla yanlış negatif tanı ile ilişkilendirilmişti. Uzman teşhisinin, alevlenmeleri, hastaneye yatışlarını ve mortaliteyi FR veya LLN kriterlerinden daha iyi tahmin ettiği gösterildi. Bu çalışma doğru teşhis koymak ve prognozu tahmin edebilmek için akciğer fonksiyon ölçümüne ek olarak bütünsel bir değerlendirmenin önemini göstermiştir (170).

Bununla birlikte, çalışmamızın hava yolu obstrüksiyonunu teşhis etmenin en iyi yoluna değil, teşhis etmek için farklı yaklaşımların prognostik önemine odaklandığı unutulmamalıdır. Bu konuyla ilgili olarak hem FR hem de LLN, bildirildiği gibi, avantaj ve dezavantajlara sahip olabilir (171). Hangi kriterin daha iyi ve klinik olarak daha uygun olduğunu belirlemek için daha fazla boylamsal araştırma gerekli gibi görünmektedir. O zamana kadar, iki yaklaşımdan birinin diğerinden üstün olduğu iddia edilemeyeceği düşünülmektedir.

5.KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report. [http:// goldcopd.org](http://goldcopd.org) (Erişim tarihi: 12 Aralık 2020).
2. Wright JL, Lawson L, Paré PD et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *The American Review of Respiratory Disease*. 1983;128(4):702-7.
3. Peinado VI, Barberá JA, Abate P et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(5 Pt 1):1605-11.
4. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(3):228-37.
5. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. 2013. <https://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf>. (Erişim tarihi: 12 Aralık 2020).
6. Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, Comellas A, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD Gene. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(3):332-9.
7. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(19):1811-21.
8. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(9):1539-49.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
10. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
11. Lange P, Celli B, Agustí A et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):111-22.

12. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370(9589):758-64.
13. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *The American Review of Respiratory Disease*. 1992;145:301-10.
14. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(5):693-718.
15. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-43.
16. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006;3(11):e442.
17. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European Respiratory Journal*. 2006;28(3):523-32.
18. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
19. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*. 2007;131(1):29-36.
20. Global Health Metrics Chronic obstructive pulmonary disease-Level 3 cause. <https://www.thelancet.com/pbassets/Lancet/gbd/summaries/diseases/copd.pdf>. (Erişim tarihi: 12 Haziran 2020)
21. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;41(3):315-27.
22. Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020;319(5):L879-l883.
23. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A et al. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *The American Review of Respiratory Disease*. 1991;144(4):826-32.
24. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948-68.
25. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, López-Campos JL et al. International trends in COPD mortality, 1995-2017. *The European Respiratory Journal*. 2019;54(6).
26. Kocabas HA, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A543.
27. TÜİK. Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri 2019. (Erişim tarihi: 12 Haziran 2020).
28. IHME. Turkey. <http://www.healthdata.org/turkey>. (Erişim tarihi: 12 Haziran 2020).

29. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*.2006;367(9518):1216-9.
30. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(7):543-50.
31. Massi G, Chiarelli C. Alpha 1-antitrypsin: molecular structure and the Pi system. *Acta paediatrica Supplement*. 1994;393:1-4.
32. Foreman MG, Zhang L, Murphy J et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(4):414-20.
33. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(10):851-8.
34. Gauderman WJ, Urman R, Avol E et al. Association of improved air quality with lung development in children. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(10):905-13.
35. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries*. 2002;51(6):1-16.
36. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19(7):499-504.
37. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(3):179-91.
38. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370(9589):751-7.
39. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*. 2002;156(8):738-46.
40. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. 2001;68(1):4-19.
41. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *International journal of epidemiology*. 1979;8(3):201-12.
42. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. (eds). *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006. Part II, Sensitivity Analyses. New York: Oxford University Press;2006

43. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *The European Respiratory Journal*. 1999;13(5):1109-14.
44. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño A et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *The European Respiratory Journal*. 2010;36(5):1034-41.
45. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019.
46. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65.
47. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003;58(4):322-7.
48. De Marco R, Accordini S, Marcon A et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(7):891-7.
49. Guerra S, Sherrill DL, Venker C et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. 2009;64(10):894-900.
50. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. 2011;140(3):626-33.
51. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(1):16-27.
52. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(23):2445-54.
53. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, Navas-Acien A, Sussan T, Merali S, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180(12):1196-207.
54. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;9:1207-24.
55. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax*. 2016;71(2):105-6.
56. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *The European Respiratory Journal*. 2003;22(4):672-88.
57. Ulubay G, Yıldız Ö. (eds). Ulubay G. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı 1'inci baskı. Ankara; Rotatıp Kitabevi; 2013. 47-63.

58. Churg A, Tai H, Coulthard T et al. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;174(12):1327-34.
59. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(26):2645-53.
60. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(6):622-9.
61. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(12):1384-94.
62. Rodríguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *The European Respiratory Journal*. 1990;3(4):469-82.
63. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *Journal of Applied Physiology*. 2009;106(6):1902-8.
64. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *The European Respiratory Journal*. 2008;32(4):1068-81.
65. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2014;23(133):350-5.
66. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. 1991;58(5-6):304-10.
67. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary Hemodynamics in Advanced COPD Candidates for Lung Volume Reduction Surgery or Lung Transplantation. *Chest*. 2005;127(5):1531-6.
68. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD*. 2008;5(2):133-138.
69. Marlow, Scott. "Book Review: Tobacco Dependence and COPD: A State-of-the-Art Series.(Reprint of the 'Thematic Review Series' published in *Respiration*, volume 68, 2001, and volume 69, 2002). Basel, Switzerland: S Karger. 2003. Soft cover, illustrated, 96 pages,(2004): 1254-1255.
70. V. Courtney Broaddus, Robert J. Mason, Joel D. Ernst et al. (eds). *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Sixth Edition. W.B. Saunders;2016. 751-766.e7.
71. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.

72. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA*. 1995;273(4):313-9.
73. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest*. 1993;104(1):254-8.
74. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *The European Respiratory Journal*. 2007;30(5):993-1013.
75. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. *Türk Toraks Dergisi*. İstanbul: Aves yayıncılık, 2010:11.
76. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(8):e70-e88.
77. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal*. 2005;26(1):153-61.
78. Cooper BG. Republished review: An update on contraindications for lung function testing. *Postgraduate Medical Journal*. 2011;87(1032):724-33.
79. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(8):e70-e88.
80. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European Respiratory Journal*. 2005;26(2):319-38.
81. Redlich CA, Tarlo SM, Hankinson JL, Townsend MC, Eschenbacher WL, Von Essen SG, et al. Official American Thoracic Society technical standards: spirometry in the occupational setting. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(8):983-93.
82. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2):319-38.
83. Ulubay G, Köktürk N, Dilektaşlı AG et al. Türk Toraks Derneği ulusal spirometri ve laboratuvar standartları. *Tuberk Toraks*. 2017;65(2):117-30.
84. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, et al. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *Turkish Thoracic Journal*. 2019;20(1):69-89.
85. Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P (eds). Solunum Fonksiyon Testleri Spirometri, Reversibilite ve Geç Reversibilite Testi. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi-22. 2019;125-36.
86. Maynard RL. Lung function, 6th edition: *Occup Environ Med*. 2006;63(6):435-6.
87. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(11):1463-72.

88. Demir T. Spirometry and flow-volume curve. *Thoracic Surgery Bulletin*. 2017;10:9-15.
89. Mottram CD. *Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing*. 11th Ed. Elsevier SL, 2018.
90. Solunum fonksiyon testleri. *Toraks Kitapları SSS*, Ulubay G, editörler. İstanbul: AVES yayıncılık, 2012.
91. Yıldırım N DT (eds). *Klinik solunum fonksiyon testleri*. İkinci baskı, İstanbul: Macenta Eğitim Yayıncılığı Ltd Şti, 2011.
92. Ruppel GL, Enright PL. Pulmonary function testing. *Respir Care*. 2012;57(1):165-75.
93. Becklake MR, White N. Sources of variation in spirometric measurements. Identifying the signal and dealing with noise. *Occupational Medicine*. 1993;8(2):241-64.
94. Ruppel GL (eds). *Manual of pulmonary function testing*. Eighth edition. St. Louis M;2003.
95. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(1):179-87.
96. Haynes JM, Kaminsky DA, Stanojevic S, Ruppel GL. Pulmonary Function Reference Equations: A Brief History to Explain All the Confusion. *Respiratory Care*. 2020;65(7):1030-8.
97. Spriggs EA. John Hutchinson, the inventor of the spirometer--his north country background, life in London, and scientific achievements. *Medical History*. 1977;21(4):357-64.
98. Kory RC, Callahan R, Boren HG, Syner JC. The Veterans Administration-Army cooperative study of pulmonary function. I. Clinical spirometry in normal men. *The American Journal of Medicine*. 1961;30:243-58.
99. Morris JF, Koski A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *The American Review of Respiratory Disease*. 1971;103(1):57-67.
100. Rosenthal M, Bain S, Cramer D et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I--Spirometry. *Thorax*. 1993;48(8):794-802.
101. Quanjer P, Stocks J, Polgar G et al. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *The European Respiratory Journal Supplement*. 1989;4:184-261.
102. Whitrow MJ, Harding S. Ethnic differences in adolescent lung function: anthropometric, socioeconomic, and psychosocial factors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(11):1262-7.
103. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *European Respiratory Journal*. 2010;36(1):12-9.
104. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. *European Respiratory Journal*. 1993;6:5-40.
105. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG, Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatric Pulmonology*. 1993;15(2):75-88.
106. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the

global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal*. 2012;40(6):1324-43.

107. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, de Oca MM, Lopez MV, Jardim JR, Muiño A, et al. Outcomes for symptomatic non-obstructed individuals and individuals with mild (GOLD stage 1) COPD in a population based cohort. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:3549.

108. Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S, Johansson G, Langhammer A, Reid J, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Primary care respiratory journal: Journal of the General Practice Airways Group*. 2006;15(1):48-57.

109. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD*. 2009;6(1):59-63.

110. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(1):43-50.

111. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(11):880-7.

112. Standardized Questionnaires on Respiratory Symptoms. *Br Med J*. 1960;2(5213):1665-.

113. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. *BMC Pulmonary Medicine*. 2011;11:42.

114. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *The European Respiratory Journal*. 2009;34(3):648-54.

115. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax*. 2007;62(3):198-9.

116. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9589):786-96.

117. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(12):1128-38.

118. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(8):631-9.

119. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *The European Respiratory Journal*. 2008;32(4):962-9.

120. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(4):347-65.

121. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003;58(5):388-93.

122. Bang KM, Gergen PJ, Kramer R, Cohen B. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest*. 1993;103(2):536-40.
123. Bates JH. Lung mechanics: an inverse modeling approach: Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
124. Chinn S, Jarvis D, Svanes C, Burney P. Sources of variation in forced expiratory volume in one second and forced vital capacity. *European Respiratory Journal*. 2006;27(4):767-73.
125. Stanojevic S, Wade A, Cole T, Stocks J. Population-specific reference equations? *European Respiratory Journal*. 2007;29(1):215.
126. Orfei L, Strachan DP, Rudnicka AR, Wadsworth M. Early influences on adult lung function in two national British cohorts. *Archives of Disease in Childhood*. 2008;93(7):570-4.
127. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *The European respiratory journal*. 2013;42(4):1046-54.
128. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European Respiratory Journal*. 2012;40(6):1324-43.
129. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(11):1463-72.
130. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *The Lancet*. 2018;391(10131):1706-17.
131. Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S, Johansson G, Langhammer A, Reid J, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Primary Care Respiratory Journal*. 2006;15(1):48-57.
132. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV₁/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest*. 2007;131(2):349-55.
133. Bridevaux P, Gerbase M, Probst-Hensch N at al. Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*. 2008;63(9):768-74.
134. Celli BR, Halbert RJ. Point: should we abandon FEV₁/FVC < 0.70 to detect airway obstruction? *Chest*. 2010;138(5):1037-40.
135. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE et al. Discriminative accuracy of FEV₁: FVC thresholds for COPD-related hospitalization and mortality. *JAMA*. 2019;321(24):2438-47.
136. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *The European Respiratory Journal*. 2015;45(4):879-905.

137. Roberts SD, Farber MO, Knox KS et al. FEV₁/FVC Ratio of 70% Misclassifies Patients With Obstruction at the Extremes of Age. *Chest*. 2006;130(1):200-6.
138. Vollmer WM, Gíslason Þ, Burney P et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *European Respiratory Journal*. 2009;34(3):588-97.
139. Özdemir T, Yilmaz Demirci N, Kiliç H et al. An epidemiologic study of physician-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in the Turkish population: COPDTURKEY-1. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(1):132-40.
140. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *The European Respiratory Journal*. 2008;31(1):204-12.
141. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(2):155-61.
142. Suerdem M, Gunen H, Akyildiz L et al. Demographic, Clinical and Management Characteristics of Newly Diagnosed COPD Patients in Turkey: A Real-Life Study. *International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;15:261-7.
143. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;23(1):29-35.
144. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *European Respiratory Journal*. 2011;37(2):264-72.
145. Van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV₁/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Annals of Family Medicine*. 2015;13(1):41-8.
146. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482-9.
147. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *The European Respiratory Journal*. 2018;51(3).
148. Liu S, Zhou Y, Liu S et al. Clinical impact of the lower limit of normal of FEV₁/FVC on detecting chronic obstructive pulmonary disease: A follow-up study based on cross-sectional data. *Respiratory Medicine*. 2018;139:27-33.
149. Van Dijk WD, Gupta N, Tan WC, Bourbeau J. Clinical relevance of diagnosing COPD by fixed ratio or lower limit of normal: a systematic review. *COPD*. 2014;11(1):113-20.
150. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M et al. Overdiagnosing subjects with COPD using the 0.7 fixed ratio: correlation with a poor health-related quality of life. *Chest*. 2011;139(5):1072-80.

151. Çolak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Comparison of five major airflow limitation criteria to identify high-risk individuals with COPD: a contemporary population-based cohort. *Thorax*. 2020;75(11):944-54.
152. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax*. 2014;69(5):409-14.
153. Izquierdo Alonso JL, De Lucas Ramos P, Rodríguez Glez-Moro JM. The use of the lower limit of normal as a criterion for COPD excludes patients with increased morbidity and high consumption of health-care resources. *Archivos De Bronconeumologia*. 2012;48(7):223-8.
154. Zaigham S, Wollmer P, Engström G. Lung function, forced expiratory volume in 1 s decline and COPD hospitalisations over 44 years of follow-up. *The European Respiratory Journal*. 2016;47(3):742-50.
155. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62(3):237-41.
156. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, Casaburi R, Jensen RL, MacIntyre N, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(7):817-25.
157. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in older persons: A comparison of two spirometric definitions. *Respiratory Medicine*. 2010;104(8):1189-96.
158. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G, Quanjer PH, Van Ness PH, Concato J. Respiratory impairment in older persons: when less means more. *The American journal of Medicine*. 2013;126(1):49-57.
159. Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increased risk of mortality. *Chest*. 2012;141(1):73-80.
160. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62(3):237-41.
161. Wollmer P, Engström G. Fixed ratio or lower limit of normal as cut-off value for FEV1/VC: an outcome study. *Respiratory Medicine*. 2013;107(9):1460-2.
162. Luoto JA, Elmståhl S, Wollmer P, Pihlsgård M. Incidence of airflow limitation in subjects 65-100 years of age. *The European Respiratory Journal*. 2016;47(2):461-72.
163. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD*. 2010;7(5):375-82.
164. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine*. 2005;142(4):233-9.
165. Akkermans RP, Biermans M, Robberts B, ter Riet G, Jacobs A, van Weel C, et al. COPD prognosis in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in smokers. *The European Respiratory Journal*. 2014;43(1):54-63.

166. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(13):1184-92.
167. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *The European Respiratory Journal*. 2010;36(3):531-9.
168. Rennard SI, Vestbo J, Agustí A. What is chronic obstructive pulmonary disease anyway?: Continua, categories, cut points, and moving beyond spirometry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(10):1036-7.
169. Rennard S, Vestbo J, Agustí A. Reply: correctly defining criteria for diagnosing chronic obstructive pulmonary disease matters. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(2):230-1.
170. Güder G, Brenner S, Angermann CE et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respiratory Research*. 2012;13(1):13.
171. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest*. 2000;117:339s-45s.

6.TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında olduğu gibi bu süreçte de bütün anlarımı paylaşan, desteklerini hissettiren, bugünlere gelmemi sağlayan anneme, kardeşime, göremese de hissettiğini bildiğim canım babama,

Tez konusunun seçiminden tamamlanmasına kadar, akademik donanımı, kaynakları, bilgi ve tecrübesiyle desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI' ya,

Asistanlık eğitimim süresince öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık sürecimizin her aşamasında kıymetli bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, her soru ve sorunumuzda bizleri içtenlik ve sabırla destekleyen sevgili hocam Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ'a ve yine bu süreçte eğitimimde emeği olan anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ'a ve tüm Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD öğretim üyelerine,

Eğitimim boyunca birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma; kliniğimizde görev yapan tüm teknisyen, sekreter ve personelimize,

Sonsuz teşekkür ederim.

