

Kantitatif bilgisayarlı tomografinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı fenotipi belirlemedeki rolü

The role of quantitative computed tomography in determining the phenotype of chronic obstructive pulmonary disease

Sümeyye Alparslan Bekir¹, Gökçe Kaan Ataç², Evrim Eylem Akpınar³, Esra Büyük⁴, Sinem Güngör¹, Eylem Tunçay¹, Meral Gülhan⁵
¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
³Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
⁴Çankırı Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Çankırı, Türkiye
⁵Özel Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İletişim: Sümeyye Alparslan Bekir
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
 e-mail: sabekir@gmail.com

ORCID ID:
 SAB 0000-0002-3542-8133
 GKA 0000-0002-4145-8275
 EEA 0000-0001-9040-9309
 EB 0000-0001-8568-7523
 SG 0000-0002-1163-125X
 ET 0000-0002-5046-1943
 MG 0000-0002-8169-570X

Gönderim Tarihi: 22 Ekim 2021, **Kabul Tarihi:** 16 Kasım 2021

TÜSAD 36. Ulusal Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı konmuş hastalarda, kantitatif toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'nin KOAH fenotiplerinin belirlenmesindeki rolünü araştırmaktır.

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

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

Sonuç: Kantitatif BT'de amfizem ve kronik bronşit varlığının fonksiyonel değerlendirme sonuçlarını öngördüğü ancak, yıllık atak sayısı ve semptom skorları açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir. Ayrıca kantitatif BT'de amfizem hacmi eşik değeri %2,1 olarak bulundu. Radyolojik bulguların klinikle korelasyonu değerlendirilip fenotip belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, KOAH, fenotip, spirometri

SUMMARY

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

Material and Methods: 104 patients admitted /consulted to Chest Diseases outpatient clinic/ ward in University Hospital and 20 healthy controls were enrolled in this study between January 2007 and September 2013. The spirometry values were obtained from Spirometry Lung Function Test registry and thorax CT scans were obtained from archive of Radiology department. The quantitative evaluation of CTs were performed by the same radiologist. The thorax CT imagings obtained from the Picture archiving and Communication System were loaded to the work station of Radiology. Advanced Workstation 4.2 Sun Workstation was applied.

Results: The emphysema mean volumes of the right and the left lung-evaluated were 205,8±303,3 ml and 210,3±363,8 ml, and significant difference was determined between the groups ($p<0,001$). The threshold for emphysema volume was detected as 2,1%; sensitivity, specificity anpositive predictive value to predict FEV1/FVC ≤ 70 was 62,3%, 94,4%, 98,5% respectively. No cut-off value was determined for chronic bronchitis with bronchial diameter measurements. Besides, FEV1, FEV1/FVC and FEF 25-75 values of the patients with chronic bronchitis were significantly higher than the patients with emphysema ($p<0,05$). The FEV1/ FVC value has the strongest negative correlation with emphysema percentage value of the High Resolution CT ($r=-0,539$) ($p<0,001$). FEV1/ FVC had also negative correlation with bronchial wall diameter ($r=-0,214$) ($p<0,05$).

Conclusion: In quantitative CT the presence of emphysema and chronic bronchitis predicted the results of functional evaluation, but was not determinative in annual attack number and symptom scores. The cut-off value was found as 2,1% on quantitative CT for volume of emphysema. Further studies are required in order to correlate the clinical state with radiological findings and determine the phenotype.

Keywords: Computed tomography, COPD, phenotype, spirometry

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünya çapında önemli mortalite ve morbidite sebeplerinin biridir. KOAH'da klinik seyir heterojendir. Tedaviye yanıt ve prognozda farklılık gösteren üç klinik fenotip tanımlanmıştır; kronik bronşit, astım-KOAH overlap sendromu ve amfizem-hiperinflasyon. Spirometri KOAH tanısında altın standard tanı yöntemidir, ancak fenotiplerin ayırımında spirometrinin rolü yoktur (1).

KOAH kliniği heterojenite gösterdiği için bu hastalığın çok yönlü değerlendirilmesi, fenotiplerinin belirlenmesi, hastalığın yönetimine farklı bir yaklaşım sağlayacaktır. Fenotiplerin belirlenmesi yaşam kalitesini, mortaliteyi ve prognozu olumlu yönde etkiler. Fenotiplerin belirlenmesi KOAH'ın etkin tedavisi, ataklarının azaltılması, hospitalizasyon ve evde bakım şartlarının ayarlanmasında en önemli etkidir. Radyolojik bulguların hastalığın fenotiplerini belirlemede yol gösterici olduğu bildirilmiştir (2).

Amfizem ve kronik bronşitin vizüel ve çeşitli skorlama yöntemleriyle yarı kantitatif değerlendirilmesine yönelik çalışmalar, kantitatif bilgisayarlı tomografinin (BT) amfizem ve kronik bronşit tanısında yararlılığını ve konvansiyonel radyografilere üstünlüğünü ortaya koymuştur (3). Günümüzde radyolojik incelemelerin süresinin kısalması ile radyasyona olan maruziyet azalmış, özellikle kantitatif BT ile parankim hasarının yaygınlığı ve anatomik dağılımı kolay değerlendirilmeye başlanmıştır. Ayrıca KOAH'lı hastalarda ek parankim patolojilerinin (enfeksiyonlar, soliter nodül, pulmoner emboli vb.) erken tanısı ve tedavisi için radyolojik incelemeler artık seçenek olmuştur (4).

Yapılan çalışmalarda amfizemli ve kronik bronşitli hastalarda semptomlar gelişmeden akciğerdeki morfolojik değişikliklerin kantitatif toraks BT ile saptanabilmesinin klinik uygulamalarda anlamlı olduğu kanısına varılmıştır (1,4,5).

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

MATERYAL VE METOTLAR

Çalışma Tasarımı

Ocak 2007- Eylül 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları kliniğinde GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konmuş ve toraks BT çekilmiş hastalarda kantitatif toraks BT değerlendirmesi ile amfizem baskın, kronik bronşit baskın ve mikst fenotipleri belirlenerek klinik ve spirometrik bulgular retrospektif olarak karşılaştırıldı (6).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran KOAH hastaları
- 2) Spirometri ile KOAH tanısı konulup kantitatif BT yapılan hastalar

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Göğüs Hastalıkları polikliniğine veya servisine başvuran KOAH tanısı dışındaki hastalar.

Veriler

Çalışmaya alınan olgulara ait veriler (demografik verileri, sigara ve biyomas öyküsü, yıllık atak sayıları, MMRC ve CAT skorları ve mortaliteleri) ve spirometrik parametrelerine, üniversite hastanesi, elektronik veri tabanından ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır (7-9).

ERS/ATS kriterlerine uygun olarak, Vmax Encare spirometri cihazı ile yapılmış olan spirometrelerden toraks BT çekim tarihine en yakın olan spirometri sonucu kaydedildi (9).

Hastaların toraks BT'lerin kantitatif incelemesi aynı radyoloji uzmanı tarafından (toplam akciğer kapasitesi, toplam akciğer hacminin ortalama yoğunluğu (HU), toplam amfizem hacmi, amfizem yoğunluğu ortalaması (HU), toplam amfizem yüzdesi, sağ akciğer toplam hacmi, sağ akciğer amfizem hacmi, sağ akciğer amfizem yüzdesi, sol akciğer toplam hacmi, sol akciğer amfizem hacmi, sol akciğer amfizem yüzdesi, bronş duvar kalınlığı) değerlendirildi. Toraks BT incelemeleri hastanede bulunan Görüntü Arşivleme ve İletişim sisteminden (Picture Archive and Communication System-PACS, Centricity, General Electric Health systems, ABD) elde edildi ve iş istasyonuna yüklendi. Hasta kesitleri -450 HU ile -1023 HU arasında belirlenen eşit değer aralığında kalan akciğer alanlarının histogramı alındı. Histogram incelemesinde maksimum parankim dansitesi 950 HU olarak belirlenip daha düşük dansiteli akciğer alanlarının hacmi, amfizemli akciğer hacmi olarak belirlendi. Bu çalışma sonrasında araştırılan akciğere ait radyolojik bilgiler aşağıda açıklanmıştır.

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

Etik Kurul

Helsinki deklarasyonu ile uyumlu olarak, çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 31.10.2013 tarih ve 2 sayılı karar ile onay alındı. Çalışma geriye dönük olduğu için hastalardan aydınlatılmış onam alınamadı ancak hasta kimlik bilgileri gizlendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (Yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma), normal dağılıma uyan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin

karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılıma uymayan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, iki sürekli değişken arasındaki korelasyon incelenirken normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyonu, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyonu kullanıldı.

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

BULGULAR

Çalışmaya KOAH tanısı konmuş ve toraks BT çekilmiş toplam 104 hasta ve sigara öyküsü veya biomass maruziyeti olan, toraks BT'si çekilmiş, spirometrisi normal olan 20 olgu kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanma, mortalite ve vücut kitle indeksi değişkenleri arasında anlamli bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kontrol grubu olguların demografik özellikleri

	KOAH (n:104)	Kontrol Grubu (n:20)	P
Erkek, (n) (%)	83 (80)	13 (65)	0,155*
Yaş (yıl), (ort±ss)	67±10,0	62±14,8	0,196
Sigara kullanımı			
Hiç içmemiş, (n) (%)	10 (9.6)	4 (20)	
Bırakmış, (n) (%)	94 (90.4)	16 (80)	0,239*
Mortalite			
Sağ, (n) (%)	99 (95.2)	20 (100)	
Eksitus, (n) (%)	5 (4.8)	0 (0)	0,592*
Vücut kitle indeksi, kg/m²			
<26, (n) (%)	31 (29,8)	3 (15)	
≥26, (n) (%)	73 (70,2)	17 (85)	0,174*

KOAH olgularının yaklaşık yarısı GOLD Evre 2 iken, ortalama mMRC dispne skalası 2, CAT skoru ortalaması 19 ve yıllık atak sayısı 2±1.2 idi (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH olgularının spirometri bulguları, GOLD'a göre hastalık evreleri, mMRC dispne skalası, CAT skorları ve yıllık atak sayısı

	Değer	p
Spirometri		
FEV1 % (Ort±SS)	57±20.6	<0,001
FEV1 lt (Ort±SS)	2±0.7	0,001
FVC % (Ort±SS)	75±21.1	<0,001
FVC lt (Ort±SS)	3±0.9	<0,001
FEV1/FVC % (Ort±SS)	59±9.9	<0,001
GOLD Evresi		
Evre 1, n (%)	13 (12.5)	
Evre 2, n (%)	50 (48.1)	
Evre 3, n (%)	27 (26)	
Evre 4, n (%)	14 (13.5)	
mMRC Dispne Skalası	2±0.8	
CAT Skoru, (Ort±SS)	19±5.2	
Yıllık Atak Sayısı, (Ort±SS)	2±1.2	

KOAH ile kontrol grubu arasında toplam akciğer kapasitesi (sırasıyla; 4972±1564 ml ve 4453±1556 ml) ve toplam akciğer hacminin ortalama yoğunluğu (sırasıyla; 817±47 ml ve 798±44 ml) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı ($p>0,05$).

KOAH grubunda amfizem hacmi ve amfizem yüzdesi, kontrol grubundan anlamli olarak fazla iken ($p<0,001$), gruplar arasında amfizem yoğunluğu ortalamaları açısından anlamli fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda akciğer amfizem hacmi değerleri

	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	P
Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	414,2 ml	142,7	<0,001
	Kontrol	20	60,6 ml	19,3	
Amfizem Yüzdesi (%)	Hasta	104	7,3	3,6	<0,001
	Kontrol	20	1,2	0,9	
Amfizem Yoğunluğu Ortalaması HU	Hasta	104	966,1	13,0	0,522
	Kontrol	20	969,8	5,2	

KOAH grubunda sağ ve sol akciğer amfizem hacimleri, kontrol grubundan anlamli olarak fazla bulundu ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol akciğer toplam hacimleri ve bronş duvar kalınlıkları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda akciğer hacimleri (Sağ ve sol akciğer)

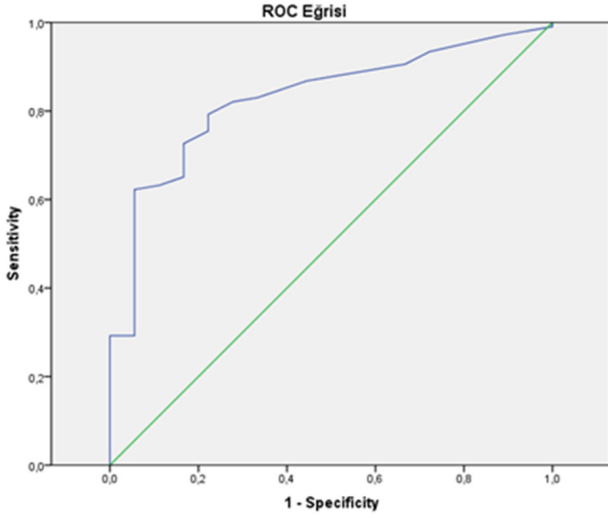
	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	P
Sağ Akciğer Toplam Hacim (ml)	Hasta	104	2642,0 ml	785,4	0,264
	Kontrol	20	2346,6 ml	803,1	
Sağ Akciğer Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	205,8 ml	103,3	<0,001
	Kontrol	20	31,4 ml	17,0	
Sol Akciğer Toplam Hacim (ml)	Hasta	104	2355,7 ml	854,8	0,292
	Kontrol	20	2037,3 ml	902,2	
Sol Akciğer Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	210,3 ml	123,8	<0,001
	Kontrol	20	29,3 ml	13,6	
Bronş Duvar Kalınlığı (mm)	Hasta	104	2,0 mm	0,6	0,724
	Kontrol	20	2,0 mm	0,6	

Değerlendirmeye alınan parametreler ile amfizem yüzdesi arasında negatif korelasyon izlenirken ($p<0,05$), ortalama amfizem hacmi değeri ile spirometri parametrelerinden sadece FVC ve PEF değerleri arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Ortalama amfizem hacmi değeri ile FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri arasında negatif korelasyon var iken, bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p>0,05$). Bronş duvar kalınlığı ile FEV1/FVC değeri arasında negatif korelasyon var iken ($r=-0,214$) ($p=0,014$), bronş duvar kalınlığı ile diğer spirometri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli korelasyon bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Spirometri değerleri ile amfizem hacimleri ve bronş duvar kalınlığı değerleri arasındaki korelasyon

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

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda amfizem yüzdesinin, FEV1/FVC değerinin %70 altında olmasını öngörmede tanısal değeri olduğu görüldü (Eğri Altında Kalan Alan: 0,829, %95 GA: 0,739-0,919, $p<0,001$) (Şekil 1).



Şekil 1. FEV1/FVC değişkeninin %70'in altında olma durumu ve amfizem yüzdesi değişkeni ile elde edilen ROC eğrisi (Eğri altında kalan alan: 0,829, %95 GA:0,739-0,919, $p<0,001$)

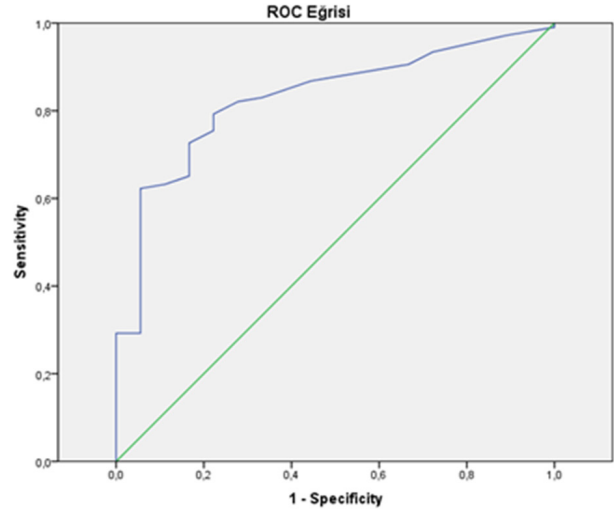
Yapılan ROC analizinden elde edilen amfizem yüzdesi için birinci eşik değer %0,85 olup, bu sınırın FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %79,2, özgüllüğü %77,8 olarak bulundu. Amfizem yüzdesi için elde edilen ikinci eşik değer %2,1 olup, bu sınırın FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, özgüllüğü %94,4 olarak bulundu. Birinci eşik noktası için (%0,85) pozitif prediktif değer %95,5 iken, ikinci eşik noktası için (%2,1) pozitif prediktif değer %98,5 olarak saptandı (Tablo 6). Bu nedenle çalışmada Amfizem Yüzde Eşik Değerini %2,1 olarak seçildi.

Tablo 6. Amfizem yüzdesi ve FEV1/FVC değeri arasında yapılan ROC analizinden elde edilen eşik değerler

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

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda bronş duvar kalınlığı değerlerinin, FEV1/FVC değerinin %70 altında olmasını öngörmede tanısal değeri olmadığı görüldü (Eğri Altında Kalan Alan: 0,551, %95 GA: 0,415-0,687, $p=0,494$) (Şekil 2). Bu nedenle çalışmada bronş duvarı kalınlığı için herhangi bir eşik değer saptanamamıştır.

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



Şekil 2. FEV1/FVC değişkeninin %70'in altında olma durumu ve bronş duvar kalınlığı değişkeni ile elde edilen ROC eğrisi (Eğri altında kalan alan: 0,551, %95 GA:0,415-0,687, $p=0,494$)

Amfizem ve kronik bronşit olguları arasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, mortalite ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)

Amfizem ve kronik bronşit olan hastalar arasında FVC, mMRC dispne skalası, yıllık atak sayısı ve CAT Skoru değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri amfizem fenotipinde kronik bronşite göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Tüm olgular içerisinde amfizem, kronik bronşit ve kontrol gruplarının bronş duvar kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,625$).

TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda kantitatif BT bulguları ile fonksiyonel ve klinik bulguların korelasyonu değerlendirilerek radyolojik fenotip belirlenmesi amaçlanan bu çalışmada Toraks BT'de amfizem hacmi için eşik değerin %2,1 olması, spirometride FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, özgüllüğü %94,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kantitatif BT'de amfizem ve kronik bronşit varlığının fonksiyonel değerlendirme sonuçlarını öngördüğü ancak, yıllık atak sayısı ve semptom skorları açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir.

Amfizem FEV1 azalmasından çok gaz değişimi anormallikleriyle bağlantılıdır. Özellikle hastalığın ağırlaştığı aşamalarda alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktaları tahrip oldukça gaz değişim anormallikleri belirginleşir. Tilen ve arkadaşlarının yaptığı, sigara içenlerde klinik semptomlar ortaya çıkmadan amfizematöz lezyonları Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) ile bulabilmeyi amaçlayan çalışmada, sigara içen 57 olgu amfizemi olan ($n=25$) ve amfizemi olmayan ($n=32$) olarak iki gruba ayrılarak akciğer fonksiyonları ile ilişkileri incelenmiştir. Amfizemi olan grupta ortalama FEV1 değeri

%94±18 iken, kronik bronşit grubunda ortalama FEV1 değeri %94±17 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (10). Ayrıca Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşiti olan KOAH grubunda FEV1 değeri ortalaması %56,5±18, FVC değeri ortalaması %128±20, FEV1/ FVC değeri ortalaması %46,5±13 olarak saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızdaki kronik bronşit grubunda ise, FEV1 değeri ortalaması %62,7±18,7, FVC değeri ortalaması %78,1±19,3, FEV1/ FVC değeri ortalaması %62,6±7,2, FEF25-75 değeri ortalaması %31,4±12,4 olarak bulundu.

Burgel ve arkadaşları 322 KOAH'lı olguyu; genç bireylerde ağır baskın veya çok ağır solunum hastalığı (fenotip 1), yaşlı bireylerde hafif hava akımı kısıtlılığı, hafif semptomlar ve yaşa bağlı hafif komorbiditeler (fenotip 2), genç bireylerde hafif hava akımı kısıtlılığı, ancak birkaç komorbidite ve hafif semptomlar (fenotip 3), yaşlı bireylerde şiddetli hava akımı kısıtlanması ve en azından major komorbiditlere atfedilen orta veya şiddetli belirtiler (fenotip 4) olarak dört gruba ayırıp değerlendirmişlerdir. Bu grupların mMRC dispne skalası ortalaması sırasıyla 3.0 (2.0–4.0), 1.0 (0.0–1.0), 1.0 (1.0–2.0) ve 3.0 (2.0–3.0) olarak saptanmıştır. Fenotip 3'e göre Fenotip 4'ün mMRC dispne skalası ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (12). Ayrıca Han, Kazerooni ve arkadaşlarının çalışmasında amfizem ile kronik bronşit predominant olgular karşılaştırılmış, ortalama mMRC dispne skalası değerleri sırasıyla 2.8±1.2 ve 2.2±1.3 bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,001). Bizim çalışmamızda amfizem ve kronik bronşit olan hastalar arasında mMRC dispne skalası değeri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (13).

Tylen ve arkadaşlarının sigara kullanan, ortalama 60 yaşında olan gönüllüler ile yaptığı bir çalışmada YÇBT bulguları ile SFT değerleri karşılaştırılmış. YÇBT ile en iyi korelasyon gösteren spirometri parametresinin FEF25-75 olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda spirometri değerlerinden, YÇBT'deki amfizem yüzdesi ile en yüksek negatif korelasyon gösteren parametre FEV1/FVC idi. Bunu FEF 25-75 ve FEV1 izliyordu. Bununla birlikte her bir olguya uygulanan BT çekim yönteminin aynı olmaması, Tylen ve arkadaşlarının çalışmasında her bir olguya YÇBT yapılması, saptanan korelasyon ile çalışmamızdaki korelasyon farklılığına neden olmuş olabilir.

Boschetto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde YÇBT'deki amfizem skoru ile FEV1/ FVC ve FEV1 değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (14). BT'de havayolu boyutları, akciğer fonksiyonu ile korelasyon göstermekle birlikte semptomlarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca proksimal hava yolu duvar kalınlaşması, akciğer fonksiyonu ile ters ilişkili ve aynı zamanda alevlenme sıklığı ile ilişkilidir (15). ECLIPSE kohort çalışmasında FEV1 azalması, sigara içme ve alevlenme sıklığı ile ilişkili iken, yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerle alakalı bulunmamıştır. Aynı zamanda

tedavide kullanılan bronkodilatatör cevabı, akciğer fonksiyonlarının azalması ve BT'de saptanan amfizem yüzdesi ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmalar göstermiş ki amfizem; bronkodilatatör cevabı, alevlenme sıklığı ve akciğer fonksiyonlarının azalması için belirleyicidir (16).

Çalışmamızdaki olgularda, FEV1/FVC değeri ile bronş duvar kalınlığı arasında negatif korelasyon izlendi. Diğer spirometri değerleri (FEV1, FVC, FEF 25-75, PEF) ile YÇBT'de ölçülen bronş duvar kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda bronş duvar kalınlığı değerlerinin, FEV1/FVC değerinin %70'in altında olmasını öngörmeye tanınal değeri olmadığı görülmüştür. Buna ek olarak Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşitli KOAH olgularının, kronik bronşit olmayan KOAH'lı hastalara göre daha kalın hava yolu duvarlarının olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda KOAH'ın radyolojik fenotiplerinin belirlenmesi amaçlandığı için kronik bronşit tanımlanmasında önceki çalışmalardan farklı olarak görsel skorlama yapılmadan direk bronş çapı ölçümleriyle bir cut-off belirlenmeye çalışılmıştır. Ancak kronik bronşit tanımı için anlamlı bir eşik değer saptanamamıştır.

Bir meta analiz çalışmasında inspiratuar BT'de ortalama amfizem hacmi yüzdesi ile FEV1/FVC değeri arasında negatif korelasyon gösterilmiş (r=-0,65, p<0,001), ekspiratuar BT'de de ortalama amfizem hacmi yüzdesi ile FEV1/ FVC değeri arasında negatif yönde yüksek korelasyon (r=-0,69, p<0,001) saptanmıştır (17). Bizim olgularımızda ise FEV1/ FVC değeri ile BT'de amfizem yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r=-0,539, p<0,001).

Heussel ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lılarda akciğer hacmi ortalama değeri 7200 ml, bunun yanı sıra amfizem hacmi ortanca değeri 3200 ml olarak bulunmuştur (18). Çalışmamızdaki toplam akciğer kapasitesi ve amfizem hacminin literatüre göre düşük olmasının nedeni çalışmamızdaki ağır KOAH'lıların sayısının fazla olmasından ve BT çekim tekniklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Literatürde ilk defa bakılan sağ ve sol akciğer amfizem hacimleri ortalama değerleri ise sırasıyla 205,8±103,3 ml ve 210,3±123,8 ml olup kontrol grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

Çalışmamızda amfizem yoğunluğu ortalaması literatür ile benzer olup, Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında amfizem yoğunluğu ortalaması -882,05 HU saptanmıştır (15). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise amfizem yoğunluğu ortalaması inspirasyonda -880±33 HU, ekspirasyonda -840±40 HU olarak bulunmuştur. Ayrıca Heussel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH'lılarda amfizem yoğunluğu ortalaması -877 HU olarak saptanmıştır (18,19).

Bafadhel ve arkadaşlarının 75 KOAH'lı olguda görsel skorlama yöntemiyle yaptığı çalışmada amfizemli olan

bireylerin FEV1 değerleri ortalaması %43, bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olup da amfizem olmayan olgularda FEV1 değerleri ortalaması %59, amfizemle beraber bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olan olgularda FEV1 değerleri ortalaması %37 olarak bulunmuş ve bu grupların FEV1 değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,01). Bununla beraber amfizemli olan bireylerin FEV1/FVC değerleri ortalaması %42, bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olup da amfizem olmayan olgularda FEV1/FVC değerleri ortalaması %56, amfizemle beraber bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olan olgularda FEV1/FVC değerleri ortalaması %44 olarak bulunmuş ve bu grupların FEV1/FVC değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,05). Ayrıca, tek başına bronşial duvar kalınlığı varlığı seyrek ise, KOAH'lı hastalarda amfizem, bronşit ve bronşial duvar kalınlığının radyolojik kanıtlarında örtüşme olduğu gösterilmiştir (20). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde amfizemli hastaların FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri kronik bronşitli hastalarinkinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda amfizem baskın fenotipli olan olgularda spirometri değerleri kronik bronşit baskın fenotipi olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Kronik bronşit kabul edilen grubun FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri amfizem grubundan anlamlı derecede yüksek olması, çalışmaya alınan kronik bronşitli hastaların havayolu obstrüksiyon parametrelerinin nispeten düşük olması nedeni ile bronş duvar kalınlığı için bir eşik değer saptanamamış olabilir. Grydeland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amfizem ve hava yolu duvar kalınlığını değerlendiren BT ölçümlerinin birbirinden bağımsız olarak solunum semptomları olduğu rapor edilen hastalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bunun yanısıra Han, Kazerooni ve arkadaşlarının çalışmasında hava yolu duvar kalınlığı ve amfizemi değerlendiren kantitatif BT ölçümleri KOAH'lı hastalarda alevlenme sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda, amfizem ve kronik bronşit fenotipli olgularda, FVC, mMRC dispne skalası, yıllık atak Sayısı ve CAT Skoru arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

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

Sonuç olarak; bu çalışmada KOAH'lı hastalarda kantitatif BT bulguları ile fonksiyonel ve klinik bulguların korelasyonu değerlendirilerek radyolojik fenotip belirlenmesi amaçlanmıştır. Toraks BT'de amfizem hacmi için eşik değerin %2,1 olması, spirometride FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, özgülüğü %94,4 olarak bulunmuştur. Kronik

obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda toraks BT'de kronik bronşit varlığını objektif olarak tanımlamak için daha fazla sayıda hasta içeren ileri araştırmalara gerek vardır. Çalışmamızda kantitatif BT'de amfizem ve kronik bronşit varlığının fonksiyonel değerlendirme sonuçlarını öngördüğü (amfizem varlığı FEF25-75, FEV1/FVC, FEV1) ancak, yıllık atak sayısı ve semptom skorları açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: SAB, GKA, MG. Veri Toplama: SAB, EEA, EB. Veri Analizi /Yorumlama: SG, ET. Yazı Taslağı: SAB, EEA, SG, MG. İçeriğin Eleştirel İncelemesi: GKA, EEA, EB, SG, ET, MG. Son Onay ve Sorumluluk: SAB, MG. Malzeme ve teknik destek: SAB, GKA. Süpervizyon: MG.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):598-604.
2. Altın R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Klinik Özellikler. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi.* 2003;1:13-17.
3. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(3):86-98.
4. Sakai N, Mishima M, Nishimura K et al. An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest.* 1994;106:1319-1325.
5. Lakadamyalı H, Alpar S, Lakadamyalı h, Ertürk H, Kurt B. Kronik Ostrüktif Akciğer Hastalığında Yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Solunum Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon. *Toraks Dergisi.* 2006;7(1):17-22.
6. GOLD Committee. Global Strategy for the diagnosis management and prevention of COPD-revised 2013, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. <http://www.goldcopd.org/guidelines-globalstrategy-for-diagnosis-management.html>
7. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:581-586
8. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648-654.
9. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Recommendations of the ATS and the ERS on the explanation

- fonctionnelles respiratoires (Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing). *Rev Mal Respir.* 2007;24(3 Pt 2):2S11-4
10. Tylén U, Boijssen M, Ekberg-Jansson A, Bake B, Lofdahl CG. Emphysematous lesions and lung function in healthy smokers 60 years of age. *Respir Med.* 2000;94(1):38-43.
 11. Orlandi I, Moroni C, Camiciottoli G, Bartolucci M, Pistolesi M, Villari N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: thin-section CT measurement of airway wall thickness and lung attenuation. *Radiology.* 2005;234(2):604-610.
 12. Burgel P-R et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J.* 2010;36:531-539.
 13. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene Study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011;261(1):274-282.
 14. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerini L, et al. Association between markers of emphysema and more severe obstructive chronic pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:1037-1042.
 15. Barker BL and Brightling CE. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science.* 2013;124:371-387.
 16. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):627-634.
 17. Xie X, PA de Jong, Oudkerk M, Vliegenthart R, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis *Eur Radiol.* 2012;22:2085-2093.
 18. Heussel CP, Herth FJF, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function test and normal values. *Eur Radiol.* 2009;19: 2391-2402.
 19. Lee YK, Oh YM, Lee JH, Kim EK. Quantitative Assessment of Emphysema, Air Trapping, and Airway Thickening on Computed Tomography. *Lung.* 2008;186:157-165.
 20. Bafadhel M, Umar I, BSc et al. The Role of CT Scanning in Multidimensional Phenotyping of COPD. *Chest/140/3/September, 2011.*
 21. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson OH, Eagan TM, Thorsen E, Pillia SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):353-359.