

## ASEMPTOMATİK SİGARA İÇİCİLERDE SİGARA İÇİMİNİN AKCİĞER DİFÜZYON KAPASİTESİNE ETKİSİ

Erkan CEYLAN\*, Mehmet GENCER\*, Mehmet Nuri TURAN\*\*, Ahmet BAYAT\*\*\*

\* Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D. ŞANLIURFA

\*\* Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. ŞANLIURFA

\* \*\* Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D. ŞANLIURFA

### ÖZET

*Amfizematöz lezyonlar, sigara kullanımı ile ilişkili ilk görülen yapısal akciğer hasarıdır. Sigara içimi ile ilişkili akciğer patolojilerinin tanısında ve önlenmesinde akciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerin erken saptanması önemli katkı sağlar. Bu çalışmada asemptomatik sigara içici ve sigara içmeyenlerde karbon monoksit difüzyon kapasitesini karşılaştırarak asemptomatik sigara içicilerde solunum fonksiyon testleriyle akciğerdeki erken reverzibl harabiyeti göstermeyi amaçladık.*

*Çalışmamızda karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) asemptomatik sigara içici ve sigara içmeyenlerde ölçülerek karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 54 olgunun 29'u sigara içerken, 25'i sigara içmemekteydi. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Standart spirometrik testleri (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75%) ve DLCO, DLCO/VA değerlerini ölçtük. Sigara içen grupta DLCO, DLCO/VA değerleri, küçük hava yolları akım obstrüksiyon değerlerine göre daha yüksek oranda azalmıştı. Bu da sigara içicilerin değerlendirilmesinde DLCO, DLCO/VA'nın daha duyarlı ve patolojiyi erken saptamada daha etkili fonksiyonel bir test olduğunu göstermiştir. Bunun yanısıra sonuçlarımızda DLCO, DLCO/VA değerleriyle sigara içim süresi ve sigara miktarı arasında da anlamlılık vardı. Bu çalışmanın pratik önemi; genç, sağlıklı sigara içicilerde akciğer fonksiyonlarındaki reverzibl hasarların erken saptanması, sigaraya bağlı gelişebilecek hastalıkların erken dönemde tanısını mümkün kılmaktadır.*

**Anahtar kelimeler:** amfizem, difüzyon kapasitesi, KOAH, sigara içimi

### SUMMARY

#### The Effect of Cigarette Smoking on Pulmonary Diffusing Capacity in Asymptomatic Smokers

*Emphysematous lesions seem to be the first structural pulmonary lesion in direct relation with smoking. Early detection of lung function tests abnormalities is an important contribution towards prevention and diagnosis of smoking related lung pathology. In this study we compared pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) in asymptomatic smokers and non-smokers. Our aim is to show early reversible damages of lung in asymptomatic smokers by pulmonary function test. Fifty-four subjects of which 29 smokers and 25 non-smokers with a similar age range and sex distribution were included in the study. We performed standard spirometric tests (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75%, PEF), and DLCO, DLCO/VA studies analysed. The results obtained were as follows: In the smokers group, a high number of reduced values of DLCO, DLCO/VA comparing with small airways flow obstruction was found, which seems to mean that DLCO, DLCO/VA are more sensitive and earliest functional test to detect pathology in smokers' evaluation. Furthermore, a significant correlation was found between DLCO, DLCO/VA values and duration of smoking, number of cigarettes smoked. The practical importance of this study is that the possibility of early detection of reversible damages of lung function in young healthy smokers is an important contribution to diagnose smoking associated diseases in early stages.*

**Key words:** COPD, diffusing capacity, emphysema, smoking

**Yazışma adresi:** Erkan CEYLAN, Yenişehir mah. 8. sk. Cemal Güllüoğlu apt. D:11 63300 ŞANLIURFA

Tel: (0414) 314 11 70/2199 Faks: (0414) 315 11 81 / e-mail:drekanceylan@yahoo.com

Alındığı tarih: 21.05.2005, kabul tarihi: 06.01.2006

## GİRİŞ

Sigara içimiyle oluşan inflamasyon hem hava yolu sekresyonlarını arttırmakta hem de hava yollarında kalıcı histopatolojik ve anatomik değişikliklere neden olmaktadır. Silia sayısında ve frekansında azalma, mukus gland hiperplazisi ve goblet hücre sayısında artış olmaktadır<sup>(1)</sup>. Asemptomatik sigara içicilerde sigara içmeyenlere göre mukus klirens hızı azalmaktadır<sup>(2)</sup>. Buna bağlı olarak viskoelastisitesi ve volümü artmış mukus tabakası ve bozulan mukosilier klirens sonucunda irritan inhaler partiküllerden, mikroorganizmalardan bronşiyal lümenin temizlenememesi peribronşiyal fibrozis ve hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilir<sup>(3, 4)</sup>. Böylelikle santral hava yolları ile periferik hava yollarını da içine alan bronşiyolit meydana gelmektedir.

Sigara içimi, KOAH gelişimi için en büyük risk faktörüdür. Sigara içenlerin ekspiratuar hava akım hızlarındaki düşüş sigara içmeyenlerin iki katı kadardır (sigara içenlerde 40 mL/yıl, içmeyenlerde 20 mL/yıl). Bununla birlikte birçok sigara içicide semptomatik olarak KOAH gelişmediği görülmektedir. Bu durum muhtemelen akciğerlerin büyük fizyolojik rezervlerine veya nispeten sedanter yaşam şekline bağlanabilir<sup>(4)</sup>.

Akciğerlerde, alveol ve kapiller arasında başta oksijen olmak üzere tüm gazların değişimine yol açan primer mekanizma difüzyondur<sup>(5)</sup>. Akciğerlerin difüzyon kapasitesi, standart olarak karbon monoksit (CO) kullanılarak hesaplanır. Bunun nedeni; alveol duvarından geçen CO'nun tamamının eritrosit içine hızla girmesi ve hemen dışarı atılmasıdır. Difüzyon kapasitesi, gaz değişimi için gerekli olan alveoler yüzey alanını dolaylı olarak ölçtüğünden, amfizemin iyi bir göster-gesidir. DLCO alveoler kapillerin bütünlüğü ile bağlantılı olup, yapısal akciğer hastalıklarının saptanmasında olası erken bir gösterge olabilir<sup>(6)</sup>.

Bu çalışmada asemptomatik sigara içici ve sigara içmeyenlerde karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), alveoler volüme göre düzeltilmiş difüzyon kapasitesi (DLCO/VA) ölçülerek, asemptomatik sigara içicilerde gelişmiş olan akciğer harabiyetinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma 2003 Mayıs-Haziran aylarında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran hastaların yakınları üzerinde

yapıldı. Çalışmaya asemptomatik sigara içici ve sigara içmeyen toplam 54 (17 kadın, 37 erkek) olgu rastgele seçimle alındı. Olgular araştırma hakkında bilgilendirilerek yazılı onay belgeleri alındı.

Olgular yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklerde seçildi. Çalışmaya 1. grup olarak sigara içen ve asemptomatik olan 29 kişi alındı. İkinci grupta ise sigara içmeyen 25 kişi alındı. Solunum sistemi semptomu veya hastalığı, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, obezite, hipotiroidi, atopi öyküsü ve akciğer infeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların akciğer grafileri, elektrokardiyogram, hemogram, rutin biyokimya tetkikleri ve tiroid hormonları normal idi. Olguların vücut kitle indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg)/boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. VKİ>30 olan olgular çalışmaya alınmadı. Olguların standart spirometrik testleri ve difüzyon kapasiteleri ölçüldü. Solunum fonksiyon testleri ZAN 530 Body pletismography Germany cihazı ile yapıldı. Ölçümler American Thoracic Society (ATS)'nin önerilerine uygun olarak gerçekleştirildi<sup>(6)</sup>. Akım hacim eğrileri; zorlu vital kapasite (%FVC), birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm (%FEV1), FEV1/FVC, maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (FEF25-75), maksimum tepe akım hızı (PEF) ölçüldü ve ölçülen değerlerin beklenene göre yüzdesi alındı. Difüzyon bozukluğunu belirlemek amacıyla ise DLCO, DLCO/VA düzeyi ZAN 530 CO-Diffusing Germany cihazı ile ölçüldü. DLCO'nun beklenen değerlere göre yüzdesi ve DLCO/VA ölçütleri alındı. Solunum fonksiyon testlerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde "normal değer" olarak ATS kriterleri esas alındı<sup>(7)</sup>. DLCO tek nefes tutma yöntemiyle (Single breath holding method) yapılmış olup her olgunun Hb değerleri işlem öncesi sisteme girilmiştir. DLCO ölçümlerinin akut sigara içiminden etkilenmemesi için, tüm olguların 24 saat öncesinden sigara içmemeleri sağlandı<sup>(8)</sup>. Diüurnal etkileşim olmaması için olgulara testler sabah saatlerinde yaptırıldı. İşlem öncesi tüm hastalar 10 dakika istirahat ettirildi ve test işlemi oturur pozisyonda yapıldı.

Elde edilen veriler bilgisayarda "SPSS for Windows 10.0" programıyla analiz edildi. Ortalamalar (±SS) hesaplandı. Gruplar arası farkların analizinde Student'ın eşleştirilmemiş t testi kullanıldı. Patolojik verilerin bulunma oranları arasındaki fark Ki-Kare ve Fisher'in kesin Ki-Kare testi ile araştırıldı. Hastalar sigara paket yılına göre 3 gruba ayrılarak bu grupların diffüzyon değerleri tek yönlü varyans analizi ile (ANOVA) karşılaştırıldı. P değerleri için 0.05'den küçük değerler anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 17'si kadın, 37'si erkek, (yaş ortalamaları  $37.7 \pm 4.5$  (28-48)) 29 asemptomatik sigara içici ve 25 sigara içmeyen toplam 54 olgu alındı. Sigara içenlerin 8'i kadın, 21'i erkek olup yaş ortalamaları  $36.4 \pm 3.9$  (33-48) idi. Sigara içmeyenlerin 9'u kadın 16'sı erkek olup yaş ortalamaları  $38.9 \pm 5.1$  (28-48) idi. Her iki grubun yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ( $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ). Sigara içen olguların, ortalama sigara içim süreleri  $16.7 \pm 3.5$  (10-25) paket/yıl idi. Sigara içen grupta erkek ve kadın olgular arasında sigara paket/yıl açısından istatistiksel farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Sigara içen ve içmeyen olgulara ait solunum fonksiyon testlerinin karşılaştırılması tablo I'de verilmiştir. Sigara içen olguların tüm solunum fonksiyon parametreleri, sigara içmeyen olgulara göre daha düşüktü. FEF 25-75% değerleri karşılaştırıldığında, sigara içenlerde içmeyenlere göre belirgin düşük olmasına rağmen, istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Olguların difüzyon testleri karşılaştırıldığında sigara içen grupta içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p < 0.01$ ) (tablo II). Sigara içen olgularda DLCO, DLCO/VA değerleri, içilen sigara miktarları ile karşılaştırıldığında, sigara içim miktarıyla orantılı DLCO, DLCO/VA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ( $p < 0.01$ ) (tablo II).

**Tablo I:** Gruplara ait SFT değerlerinin karşılaştırılması

| SFT değerleri | Sigara içen (n=29) | Sigara içmeyen (n=25) | P değeri |
|---------------|--------------------|-----------------------|----------|
| FVC (%)       | 101.2±11.5         | 103.6±12.8            | P>0.05   |
| FEV1(%)       | 95.3±11.3          | 98.4±10.1             | P>0.05   |
| FEV1/FVC      | 94                 | 95                    | P>0.05   |
| FEF 25-75 (%) | 82.4±14.1          | 91±14.2               | P>0.05   |
| PEF (%)       | 89.7±15.4          | 90.5±12.4             | P>0.05   |
| TLC (%)       | 99.6±14.6          | 101.2±12.5            | P>0.05   |
| RV (%)        | 101.3±16.7         | 104.2±13.6            | P>0.05   |
| FRC (%)       | 95.8±13.2          | 101.4±17.3            | P>0.05   |

## TARTIŞMA

Sigara içerdiği çok sayıda ajanla birlikte bronşiyol-bronş duvarını ve parankimi etkilemektedir. Sigara içimine bağlı; bronşiyol ve bronş duvarında skuamöz metaplazi, silialı ve siliasız hücrelerde anormallikler ve atrofi ile

seyreden nötrofilden zengin hücre birikimi gözlenir<sup>(9)</sup>. Bronş duvarında nötrofil birikimi ve oluşan kronik inflamasyonda sigara içimine bağlı nötrofil transit zamanının uzaması önemli bir rol oynamaktadır. Yine dolaşımdaki nötrofillerin tamamının akciğerlerden geçtiği ve sigara içenlerde damar yatağından hava yollarına nötrofil geçişinin 10 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca sigara içenlerde alveoler makrofajların içmeyenlere göre daha fazla aktive olduğu ve lezyon bölgesinde daha fazla toplandığı gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Böylelikle santral hava yolları ile periferik hava yollarını da içine alan bronşiolit meydana gelmektedir.

Hava yollarında ve alveollerde hasarlanmaya neden olan iritan aerosollerin solunması pek çok sigara tiryakisinde kronik bronşit, amfizem ve hava yollarında çeşitli derecelerde sınırlanmaya yol açar. Bu durumların neden olduğu akciğer fonksiyonlarındaki bozulma belirli süre sonra tanımlanabilir hale gelebilir. Asemptomatik sigara içicilerdeki değişiklik gözden kaçır ve bu yüzden de çoğunlukla normal zannedilir. Büyük hava yollarında çok az bir daralma oluşur, bu da zorlu ekspirasyon volümünde ve zirve ekspirasyon akımında bir azalmaya neden olabilir. Bu olgularda gelişen bronşiyolit ve bunun sonucu ortaya çıkan küçük hava yollarında daralma ise çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Küçük hava yollarından kaynaklanan maksimal ekspirasyon hacminin azalması, ekspirasyon sonrası hava yollarının erken kapanmasıyla (bu nedenle rezidü kalan ve kullanılmayan hava hapsi oluşur) ilişkilidir ve inspire edilen gazın düzensiz dağılımı söz konusudur. Bu nedenle bu olgularda CO difüzyon kapasitesinde azalma görülür.

Çalışmamızda sigara içen olgularda, semptomaya neden olmayan FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF değerlerinde sigara içmeyenlere göre hafif bir azalma mevcuttu. Küçük hava yolu hastalığı tanısında en değerli testlerden olan FEF25-75 değerlerinde ise istatistiksel anlamı olmayan düşüş vardı. Buna karşın sigara içen olgularımızın DLCO, DLCO/VA değerleri içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), parankimal akciğer hastalıklarının, özellikle de amfizemin erken tanısında duyarlı bir yöntemdir<sup>(11)</sup>.

**Tablo II:** Sigara içme durumuna göre DLCO, DLCO/VA değerlerinin karşılaştırılması

| Değerler (%) | Sigara içmeyenler (n=25) | Sigara içenler (n=29) | P değeri | Sigara içimi (paket / yıl) |              |                | P değeri (ANOVA) |
|--------------|--------------------------|-----------------------|----------|----------------------------|--------------|----------------|------------------|
|              |                          |                       |          | 15 altı (n=7)              | 15-20 (n=14) | 20 üzeri (n=8) |                  |
| DLCO         | 105.9±12.6               | 76.2±16.5             | P<0.01   | 82.1±12.2                  | 75.6±15.3    | 70.1±10.8      | 0.037            |
| DLCO/VA      | 97.1±8.2                 | 63.7±12.4             | P<0.01   | 69.7±4.6                   | 65.4±9.3     | 57.2±8.3       | 0.022            |

Sashidhar ve arkadaşları<sup>(12)</sup>, asemptomatik ve klinik olarak tanı almamış ağır sigara içicilerde, amfizemin erken tanısında YÇBT'nin mükemmel bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır. Tylen ve arkadaşları; sigara içen ancak semptomu olmayan ve hiç sigara içmeyen olgularda YÇBT'de amfizematöz lezyonlara rastlama oranı ve bu lezyonlar ile solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve semptomu olmayan sağlıklı sigara içicilerinin %44'ünde amfizem alanları saptamışlardır. Patoloji saptanan olguların hepsinde difüzyon kapasitesinde azalma saptanmış olup radyolojik bulgular ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Sigara içimine bağlı gelişen patolojilerin erken tanısında, DLCO/VA'yı en duyarlı test olarak bildirmişlerdir<sup>(13)</sup>. Jansson ve arkadaşları<sup>(14)</sup> sigara içen sağlıklı kişilerde, erken evrede YÇBT'de amfizematöz bulgular ve solunum fonksiyon testlerindeki değişikliklerle ilişkili inflamatuvar mekanizmaları araştırmışlar; difüzyon kapasitesi ile YÇBT bulguları arasında paralellik saptamışlardır.

Çalışmamızda; asemptomatik sigara içen olgularda küçük hava yolu akım obstrüksiyon parametrelerine göre DLCO ve DLCO/VA değerleri belirgin derecede düşük saptandı. Literatürde birçok çalışmada DLCO, DLCO/VA'nın asemptomatik sigara içicileri değerlendirmede önemli bir laboratuvar testi olduğu belirtilmiştir<sup>(6,15-18)</sup>. DLCO, DLCO/VA küçük hava yolu akım obstrüksiyon parametrelerine göre sigara içicileri değerlendirmede daha duyarlı ve daha erken fonksiyonel bir testtir. YÇBT amfizematöz lezyonların erken saptanmasında çok önemli bir laboratuvar yöntemi olmasına karşın DLCO testi; kolay uygulanımı, ucuz olması ve tomografiye göre daha emniyetli bir yöntem olması nedeniyle asemptomatik sigara içici olguları değerlendirmede öncelikli olarak düşünülmelidir. Sonuç olarak DLCO testi; genç, sağlıklı sigara içicilerde akciğer fonksiyonlarındaki reverzibl hasarların erken saptanması, sigaraya bağlı gelişebilecek hastalıkların erken tanısı ve önlenmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Dye JA, Alder KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 1994;49:825-834.
2. Bennett WD, Chapman WF. Ineffectiveness of cough for enhancing mucus clearance in asymptomatic smokers. *Chest*, 1992;102:412-416.
3. Todisco T, Baglioni S, Amir E, Palumbo R. Effect of bamiphylline on tracheobronchial mucus clearance in subjects with smokers' simple chronic bronchitis. *Respiration* 1995;62:16-20.
4. Akkaya A. Sigaranın solunum fonksiyonlarına etkisi. In: Özyardımcı N, ed. Sigara ve Sağlık. Bursa 2002:129-135.
5. Demir T. Difüzyon testi. In: Yıldırım N, ed. Akciğer fonksiyon testleri fizyolojiden klinik uygulamaya. Turgut Yayıncılık İstanbul 2004:146-153.
6. Andre S, Lucas M, Raposo M, Matos C, Abreu M. The effect of cigarette smoking on pulmonary diffusing capacity in asymptomatic smokers. *Rev Port Pneumol* 2003;9 (Suppl 5):34-35.
7. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1286-1296.
8. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2185-2198.
9. Süerdem M. Patoloji. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına yaklaşım. In: Barners PJ, eds. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul Turgut Yayıncılık, 2000:40-43.
10. Mirici A. Küçük hava yolu hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı. In: Barners PJ, eds. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul Turgut Yayıncılık, 2000:57-62.
11. Thurlbeck WM, Muller DC. Emphysema. Definition, imaging and quantification. *AJR* 1994;163:1017.
12. Sashidhar K, Gulati M, Gupta D, ve ark. Emphysema in heavy smokers with normal chest radiography. Detection and quantification by HRCT. *Acta Radiologica* 2002;43:60-65.
13. Tylen U, Boijesen M, Ekberg-Jansson A, ve ark. Emphysematous lesions and lung function in healthy smokers 60 years of age. *Respir Med* 2000;94:38-43.
14. Jansson A, Anderson B, Bake B, ve ark. Neutrophil-associated activation markers in healthy smokers relates to a fall in DLCO and to emphysematous changes on high resolution CT. *Respir Med* 2001;95:363-373.
15. Yang SC. Pulmonary diffusing capacity in normal smoking Chinese. *J Formos Med Assoc* 1993;92 (Suppl 2):61-68.
16. Sansores RH, Pare PD, Abboud RT. Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:951-958.
17. Popovic-Grle S, Pavicic F, Bicanic V. The effect of cigarette smoking on pulmonary diffusing capacity in asymptomatic smokers. *Lijec Vjesn* 1992;114:118-121.
18. Viegi G, Paoletti P, Prediletto R, ve ark. Carbon monoxide diffusing capacity, other indices of lung function, and respiratory symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1033-1039.