

# Solunum Fonksiyon Testinde FEF<sub>%25-75</sub> Düşüklüğü Saptanan Hastaların Polikliniğe Başvuru Nedenlerinin Değerlendirilmesi ve KOAH'ın Erken Teşhisindeki Önemi

*Evaluation of the Reasons for Applying to Clinic of Outpatients with A Low FEF25-75% in the Pulmonary Function Test and Its Importance in Early Diagnosis of COPD*

<sup>1</sup>Şenay Yılmaz, <sup>1</sup>Sümeyye Nur Aslan Küçükyurt, <sup>2</sup>Kevser Setenay Dinçer Öner, <sup>1</sup>Mehmet Sinan Erginel

## Özet

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım (FEF<sub>%25-75</sub>) küçük hava yolu hastalığı (KHH)'nin değerlendirilmesinde kullanılan solunum fonksiyon testi (SFT) parametresidir. Çalışmamızda, göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru yapan FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğü saptanan hastaların polikliniğe başvuru nedenleri, FEF<sub>%25-75</sub>'in kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ın erken teşhisine katkısı ve risk faktörlerine yönelik erken müdahalenin önemini vurgulamak amaçlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında ESOGÜ göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru yapan kabul edilebilir SFT'si olan 381 hasta alındı. İstatistiksel analizler için Shapiro-Wilk, Mann-Whitney U ve Kikare testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi. Çalışmaya alınan 381 hastanın (184'ü kadın 197'si erkek), yaş ortalaması 56.90±14.09 (20-88 yaş aralığı) yıl idi. Polikliniğe başvuru nedenleri 'kontrol başvuru', 'ilk başvuru', 'sağlık raporu' ve 'preoperatif değerlendirme' olarak 4 grupta, KHH ise FEF<sub>%25-75</sub> < 65 olarak tanımlandı. İleri yaş (≥50 yaş), sigara içme, komorbid hastalık öyküsü ve nefes darlığı semptomu ile KHH arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). Cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve geçirilmiş akciğer hastalığı açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p>0.05). Sigara içme, komorbid hastalık, geçirilmiş hastalık öyküsü ve başvuru semptomları ile başvuru nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p<0.05). Sigara içen erkeklerde kadınlara göre FEF<sub>%25-75</sub> anlamlı düşük idi (p=0.022). İleri yaş, sigara içiciliği, komorbid hastalık öyküsü ile nefes darlığı semptomu, KHH ile anlamlı ilişkili iken, KHH sigara içen erkeklerde kadınlara göre daha yüksek idi. Bu faktörlerin klinisyenler tarafından dikkate alınması ilk başvuru yapan hastalarda gerek obstrüktif hastalıkların erken teşhisinde gerekse hastalığın seyrini ve tedavi edilmesinde yol gösterici olan FEF<sub>%25-75</sub>'in değerlendirilmesi ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** küçük hava yolu hastalığı, FEF<sub>%25-75</sub>, solunum fonksiyon testi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı

## Abstract

Forced expiratory flow (FEF<sub>25-75%</sub>) between 25%-75% of vital capacity is the pulmonary function test (PFT) parameter used in the evaluation of small airway disease (SAD). In our study, we aimed to emphasize the reasons for the admission of patients with a low FEF<sub>25-75%</sub> who applied to the pulmonary diseases polyclinic, the contribution of FEF<sub>25-75%</sub> to the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the importance of early intervention for risk factors. The study included 381 patients with acceptable PFT who applied to the ESOGU pulmonary diseases polyclinic between January 2020 and April 2021. Shapiro-Wilk, Mann-Whitney U and Chi-square tests were used for statistical analysis. p<0.05 was considered statistically significant. The mean age of 381 patients (184 females and 197 males) included in the study was 56.90±14.09 years (range 20-88 years). The reasons for applying to the polyclinic were defined in 4 groups as 'control application', 'first application', 'health report' and 'preoperative evaluation', and SAD was defined as FEF<sub>25-75%</sub><65. A significant correlation was found between advanced age (≥50 years), smoking, history of comorbid disease, and symptoms of dyspnea and SAD (p<0.05). There was no difference between the groups in terms of gender, BMI and previous lung disease (p>0.05). A statistically significant correlation was observed between smoking, comorbid disease, previous disease history, and admission symptoms and reasons for admission (p<0.05). FEF<sub>25-75%</sub> was significantly lower in smoking men compared to women (p=0.022). SAD was higher in men smokers than in women, while advanced age, smoking, history of comorbid disease and symptoms of dyspnea were significantly associated with SAD. Consideration of these factors by clinicians is important for the evaluation of FEF<sub>25-75%</sub>, which guides both the early diagnosis of obstructive diseases and the course and treatment of the disease, and the development of targeted therapies.

**Keywords:** small airway disease, FEF<sub>25-75%</sub>, pulmonary functional test, chronic obstructive pulmonary disease

Received 16.06.2021 Accepted 09.07.2021 Online published 09.07.2021

Cite this article as:

Yılmaz S, Aslan Küçükyurt SM, Dinçer Öner KS, Erginel MS, Evaluation of the Reasons for Applying to Clinic of Outpatients with A Low FEF25-75% in the Pulmonary Function Test and Its Importance in Early Diagnosis of COPD,

Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43(5) 448-461, Doi: 10.20515/otd.952899

## Correspondence:

Şenay YILMAZ  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: senayyilmazesogu@gmail.com

## 1. Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) önlenemez ve tedavi edilebilir kronik havayolu hastalığıdır ve dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (1). Solunum fonksiyon testi (SFT) KOAH tanısında altın standart olmasının yanısıra kullanımı pratik ve güvenli bir testtir. SFT’ de postbronkodilatör ölçümde birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim (FEV<sub>1</sub>) / zorlu vital kapasite (FVC) oranının %70’in altında olması obstrüktif akciğer hastalıkları için tanı koydurabilmektedir (2-4).

Klinik pratikte sigara içen ve solunum semptomları olan ancak SFT sonuçları normal olan hastalarla karşılaşmaktayız. Bu hastalarda küçük hava yollarında obstrüksiyonun saptanması yüksek riskli bireyler arasında KOAH gelişimi için erken öngörücü bir belirteç olabilir (5). Normal FEV<sub>1</sub> ve Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü (DLCO) değerleri olan hastalarda vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım (FEF<sub>%25-75</sub>) değerlerinin düşüklüğünün saptanması birincil hava akımı tıkanıklığının ortaya çıktığı periferik hava yollarında hava akımının hassas bir belirteçidir. FEF<sub>%25-75</sub> küçük hava yolu hastalığı (KHH) ile ilişkili erken bronşiyal bozuklukla seyreden hastalıkların tespitinde yol gösterici olabilmektedir (6, 7). Bu nedenle FEF<sub>%25-75</sub>, KOAH için FEV<sub>1</sub>, DLCO ve FVC gibi diğer belirteçlere göre daha erken bir belirteç olabilir.

Sigara içimi de KOAH’ın temel bir özelliği olan KHH’nın gelişimi için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5). Bu hastaları sigarayı bırakmak konusunda uyarmak bile ileride gelişebilecek KOAH’ı önlemede önemli bir basamak olacaktır. Düşük FEF<sub>%25-75</sub> değerlerinin saptanmasının, KOAH hastalığının erken döneminde tespit edilmesinde ve hastaya zamanında bazı önlemlerin alınması konusunda fayda

sağlayacağını düşünmekteyiz. Kliniğimize primer akciğer hastalıkları tanısı veya takibi dışında farklı nedenlerle SFT endikasyonu koyduğumuz hastalarımız da başvuru yapmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda göğüs hastalıkları polikliniğimize başvuru yaptığında SFT endikasyonu koyulan ve fonksiyonel değerlendirmesinde FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğü saptanan hastaların polikliniğe başvuru nedenlerini ve FEF<sub>%25-75</sub>’in obstrüktif akciğer hastalıklarının erken teşhisine katkısı ve risk faktörlerine yönelik erken müdahalenin önemini vurgulamayı amaçladık. Bu hastaların değerlendirmesi ile oluşacak sonuçların planlanacak prospektif çalışmalarda takiplerinde yıllar içinde gelişebilecek veya önlenilecek KOAH hastalığı için yeni çalışmalara da ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

## 2. Gereç ve Yöntem

### *Hasta seçimi*

01.01.2020 ve 01.04.2021 tarihleri arasında ESOGÜ göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru yapan ve SFT değerlendirmesi yapılan 18 yaş üstü toplam 522 hasta çalışmaya dâhil edildi. Medikal nedenlerden dolayı SFT’ ye kooperasyon sağlayamayan hastalar (n=141) çalışma dışı bırakılmıştır. Son olarak, teknik olarak değerlendirilebilir SFT sonuçlarına sahip olan 381 hastanın elektronik tıbbi kayıtları gözden geçirildi ve FEF<sub>%25-75</sub> değerlerine göre gruplandırıldı (Şekil 1). Polikliniğe başvurusunda SFT endikasyonu olan ancak aşağıdaki üç kriterden en az biri olarak tanımlanan anormal SFT sonuçları olan hastalar; FEV<sub>1</sub> / FVC <0.7, FVC tahmin edilen değer <% 80’i ve FEV<sub>1</sub> tahmin edilen değer <% 80’i olan astım, KOAH veya interstisyel akciğer hastalığı gibi altta yatan pulmoner hastalığı olup takip ve tedavi altında olan hastalar ‘kontrol başvurusu grubu’ olarak sınıflandırıldı.



Ergospirometre) kullanılarak gerçekleştirildi (10, 11). Bu çalışma için FEV<sub>1</sub> (L), FEV<sub>1</sub> %, FVC (L), FVC %, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>75</sub> (L), FEF<sub>%75</sub>, FEF<sub>50</sub> (L), FEF<sub>%50</sub>, FEF<sub>25</sub> (L), FEF<sub>%25</sub> ve FEF<sub>%25-75</sub> kayıt edildi. Spirometrik veriler, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) standartları kullanılarak tahmin edilen yüzde olarak ifade edildi (11, 12). KOAH tanımı, Küresel Girişim (GOLD) kılavuzlarına uygun olarak, bronkodilatörden sonra FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7 olarak tanımlandı (2, 3). FEF<sub>%25-75</sub> tahmin edilen değerlerin %65'inden küçükse 'küçük hava yolu hastalığı' olarak değerlendirildi (13).

Bu retrospektif çalışma için, ESOGU Etik Kurulu tarafından 01.06.2021 tarihinde 18 sayı numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle bilgilendirilmiş onam formu gerekliliğinden feragat edildi.

### İstatistiksel analiz

Veri analizleri SPSS version 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılım gösteren nicel veriler ShapiroWilk ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için medyan, %25-%75 percentil değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli nicel değişkenler Mann-

Whitney U testi ve nitel veriler Kikare testi ile analiz edildi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. Bulgular

Analize dahil edilen 381 hastanın yaş ortalaması 56.90±14.09 (20-88 yaş aralığı) idi. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, sigara içme durumu, asbest maruziyeti, eşlik eden komorbid hastalıkları, geçirilmiş akciğer hastalığı ve başvuru semptom dağılımlarına ilişkin demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hastaların büyük bir kısmında sigara içme ve komorbid hastalık (diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, gastroöfageal hastalıklar, malignite ve psikiyatrik hastalıklar) öyküsü mevcut iken daha az bir kısmında geçirilmiş akciğer hastalık öyküsü (tüberküloz, pnömoni, pnömotoraks, pulmoner emboli) mevcuttu. Polikliniğe en sık başvuru semptomu nefes darlığı idi. Çalışmamızın amaçlarından biri olan başvuru nedenleri değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğunu göğüs hastalıkları ile ilişkili şikâyetleri olan veya herhangi bir nedenle kliniğimize konsülte edilen veya yönlendirilen ilk başvurusu olan hastalar oluşturmaktaydı (Tablo1).

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Hasta verileri
Yaş, (mean ±SD)	56.90±14.09
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	184 (%48.3)
Erkek	197 (%51.7)
VKİ (mean±SD)	28.58±5.85
Sigara içme durumu* (n, %)	
Hiç içmemiş	141 (%37.0)
Aktif içici	147 (%38.6)
Bırakmış	90 (%23.6)

<b>Asbest maruziyeti** (n, %)</b>	
Yok	69 (%18.1)
Var	56 (%14.7)

<b>Komorbidite (n, %)</b>	
Yok	147 (%38.6)
Var	234 (%61.4)

<b>Geçirilmiş akciğer hastalığı (n, %)</b>	
Yok	332 (%87.1)
Var	49 (%12.9)

<b>Semptom sıklığı (n, %)</b>	
Öksürük	136 (%35.7)
Balgam	82 (%21.5)
Nefes darlığı	192 (%50.4)
Göğüs ağrısı	37 (%9.7)
Balgam	5 (%1.3)
Genel semptomlar	50 (%13.1)

<b>Polikliniğe başvuru nedenleri (n, %)</b>	
İlk başvuru	169 (%44.4)
Kontrol başvurusu	132 (%34.6)
Sağlık kurulu	30 (%7.9)
Preoperatif değerlendirme	50 (%13.1)

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

\* Üç hastaya ait sigara bilgisine ulaşılamadı.

\*\*İki yüz elli altı hastada asbest maruziyet bilgisine ulaşılamadı.

KHH tanımlamasında yer alan  $FEF_{\%25-75} < 65$  (n=182) ve  $\geq 65$  (n=199) olarak 2 grupta değerlendirildi (Tablo 2). İleri yaş ( $\geq 50$  yaş) ile KHH arasında anlamlı ilişki saptandı. (p=0.0001). İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında cinsiyet açısından fark

saptanmadı (p=0.068). VKİ ile KHH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.05). KHH ile sigara içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0.007). Aktif sigara içiciliği KHH grubunda daha yüksek idi. KHH ile komorbid

hastalık öyküsü arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p=0.018$ ). KHH olanlarda komorbid hastalık öyküsü olması KHH olmayanlara göre daha yüksek oranda saptandı. Geçirilmiş akciğer hastalığı olanlarda her iki grup açısından anlamlı

farklılık saptanmadı ( $p=0.119$ ). Semptom dağılımına bakıldığında nefes darlığı KHH olanlarda, balgam ve hemoptizi ise KHH olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p=0.028$  ve  $p=0.024$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** FEF<sub>%25-75</sub><65 ve FEF<sub>%25-75</sub>≥65 olan iki grubun demografik özellikleri

Özellikler	FEF <sub>%25-75</sub> <65 n=182	FEF <sub>%25-75</sub> ≥65 n=199	p
<b>Yaş (yıl) (n, %)</b>			0.0001
< 50 yaş	35 (%19.2)	78 (%39.2)	
≥50 yaş	147 (%80.8)	121 (%60.8)	
<b>Cinsiyet (n, %)</b>			0.068
Kadın	79 (%43.4)	105 (%52.8)	
Erkek	103 (%56.6)	94 (%47.2)	
<b>VKİ (mean±SD) (n, %)</b>			0.05
Zayıf	9 (%4.9)	4 (%2.0)	
Normal	61 (%33.5)	48 (%24.1)	
Fazla kilolu	59 (%32.4)	83 (%41.7)	
Obez	53 (%29.1)	64 (%32.2)	
<b>Sigara içme durumu* (n, %)</b>			0.007
Hiç içmemiş	55 (%30.4)	86 (%43.7)	
Aktif içici	72 (%39.8)	75 (%38.1)	
Bırakmış	54 (%29.8)	36 (%18.3)	
<b>Komorbidite (n, %)</b>			0.018
Yok	59 (%32.4)	88 (%44.2)	
Var	123 (%67.6)	111 (%55.8)	
<b>Geçirilmiş akciğer hastalığı (n, %)</b>			0.119
Yok	153 (%84.1)	179 (%89.9)	
Var	29 (%15.9)	20 (%10.1)	

Semptom sıklığı (n, %)			
Öksürük	72 (%39.6)	64 (%32.2)	0.132
Balgam	48 (%26.4)	34 (%17.1)	0.028
Nefes darlığı	109 (%59.9)	83 (%41.7)	0.0001
Göğüs ağrısı	22 (%12.1)	15 (%7.5)	0.185
Hemoptizi	5 (%2.7)	0 (%0.0)	0.024
Genel semptomlar	20 (%11.0)	30 (%15.1)	0.304

**FEF:** Zorunlu ekspiratuar akım, **VKİ:** Vücut kitle indeksi  
\* Üç hastaya ait sigara bilgisine ulaşılamadı.

Her iki grupta SFT parametrelerine ilişkin ortanca değerler Tablo 3'de gösterilmiştir. KHH grubunda tüm parametrelerde beklenildiği gibi istatistiksel anlamlı düşüklük saptandı ( $p<0.001$ ). KHH ile hastaların polikliniğimize başvuru nedenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, KHH saptanmayan hastaların polikliniğe en sık başvuru nedeni farklı nedenlerle polikliniğe ilk başvuru iken (ilk başvuru grubu) ( $p=0.009$ ), sağlık kurulu

grubu ve preoperatif amaçlı başvuru grupları ile KHH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0.409$ ,  $p=0.183$ ) (Tablo 4). Kliniğimize kontrol amaçlı başvuru yapan hastaların zaten KHH'nı açıklayacak primer pulmoner patolojileri olması nedeniyle bu grupta KHH görülmesi beklenildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0.004$ ). Kontrol başvurusu grubunu en çok KOAH hastaları oluşturmaktaydı.

**Tablo 3:** FEF<sub>%25-75</sub><65 ve FEF<sub>%25-75</sub>≥65 olan iki grubun SFT parametreleri

Parametre	FEF <sub>%25-75</sub> <65 Medyan 25.-75.persentil	FEF <sub>%25-75</sub> ≥65 Medyan 25.-75.persentil	p
FEV <sub>1</sub> (L)	1.6 (1.3-2.3)	2.5 (2.7-3.2)	<0.001
FEV <sub>1</sub> %	66.5 (50.0-77.0)	97.0 (85.0-106.0)	<0.001
FVC (L)	2.3 (1.8-3.1)	3.0 (2.4-3.8)	<0.001
FVC %	74.0 (61.0-86.0)	94.0 (81.0-104.0)	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC	72.5 (64.0-78.0)	85.0 (81.0-88.0)	<0.001
FEF <sub>75</sub> (L)	3.1 (2.0-4.0)	5.2 8 (4.2-6.6)	<0.001
FEF <sub>75</sub> %	50.5 (31.8-66.5)	88.0 (72.0-101.0)	<0.001

FEF <sub>50</sub> (L)	1.6 (0.9-2.1)	3.6 (2.9-4.4)	<0.001
FEF <sub>50</sub> %	41.5 (26.2-53.0)	89.0 (76.0-102.0)	<0.001
FEF <sub>25</sub> (L)	0.6 (0.4-0.8)	1.2 (1.0-1.7)	<0.001
FEF <sub>25</sub> %	39.0 (27.0-50.0)	83.0 (70.0-101.0)	<0.001
FEF <sub>25-75</sub> (L)	1.3 (0.8-1.7)	2.9 (2.4-3.6)	<0.001
FEF <sub>25-75</sub> %	43.0 (28.0-54.0)	88.0 (76.0-101.0)	<0.001

*FEF*: Zorunlu ekspiratuar akım, *FEV<sub>1</sub>*: Birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim, *FVC*: Zorlu vital kapasite

**Tablo 4:**FEF<sub>%25-75</sub><65 ve FEF<sub>%25-75</sub>≥65 olan iki grubun polikliniğe başvuru nedenlerinin karşılaştırılması

Polikliniğe başvuru nedenleri (n, %)	FEF <sub>%25-75</sub> <65 n=182	FEF <sub>%25-75</sub> ≥65 n=199	p
İlk başvuru	68 (%37.4)	101 (%50.8)	0.009
Kontrol başvurusu	78 (%42.9)	54 (%27.1)	0.004
Sağlık kurulu	17 (%9.3)	13 (%6.5)	0.409
Preoperatif değerlendirme	19 (%10.4)	31 (%15.6)	0.183

*FEF*: Zorunlu ekspiratuar akım

Başvuru nedenlerine göre 4 grupta incelenen hastalar birbiriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.188, p=0.730, p=0.443) (Tablo 5). Ancak grupları oluşturan hastaların ortanca yaş değeri alındığında kontrol hastalarının ortanca yaşı sağlık kurulu başvurusu yapan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0.008). Sigara içme durumu ile başvuru nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0.046). Sigara içmeyen, aktif içici veya sigarayı bırakmış olan üç grup da ilk başvuru yapan grupta daha yüksek idi.

Komorbid hastalık öyküsü ile başvuru nedenleri arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. Komorbid hastalık öyküsü ilk başvuru yapan hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda saptandı (p=0.034). Geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü en yüksek kontrol nedeni ile başvuru yapan hastalarda saptandı (p=0.002). Başvuru semptomları değerlendirildiğinde öksürük, nefes darlığı ve genel semptomlar başvuru nedenleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (sırasıyla p=0.001, p=0.0001, p=0.027). Öksürük, nefes darlığı ve genel yakınması olanlar en sık ilk başvuru grubunda iken diğer semptomlar



açısından gruplar arasında anlamlı farklılık (Tablo 5).  
saptanmadı (p=0.322, p=0.096, p=0.343)

**Tablo 5:** Başvuru nedenlerine göre değerlendirilen grupların karşılaştırılması

Özellikler	İlk başvuru n=169	Kontrol başvurusu n=132	Sağlık kurulu n=30	Preoperatif değerlendirme n=50	p
<b>Yaş (n, %)</b>					0.188
< 50 yaş	53 (%31.4)	32 (%24.2)	13 (%43.3)	15 (%30.0)	
≥50 yaş	116 (%68.6)	100 (%75.8)	17 (%56.7)	35 (%70.0)	
<b>Cinsiyet (n, %)</b>					0.730
Kadın	86 (%50.9)	63 (%47.7)	14 (%46.7)	21 (%42.0)	
Erkek	83 (%49.1)	69 (%52.3)	16 (%53.3)	29 (%58.0)	
<b>VKİ</b>					0.443
Medyan (25.-75.persentil) n (%)	28 (24-31)	28 (24-32)	26 (24-30)	26 (24-30)	
Zayıf	6 (%3.6)	6 (%4.5)	1 (%3.3)	0 (%0.0)	
Normal	46(%27.2)	39 (%29.5)	13 (%43.3)	11 (%22.0)	
Fazla kilolu	66 (%32.6)	43 (%39.1)	10 (%33.3)	23 (%46.0)	
Obez	51 (%30.2)	44 (%33.3)	6 (%20.0)	16 (%32.0)	
<b>Sigara içme durumu* (n, %)</b>					0.046
Hiç içmemiş	61 (%36.5)	51(%38.9)	12 (%40.0)	17 (%34.0)	
Aktif içici	66 (%39.5)	46 (%35.1)	7 (%23.3)	28 (%56.0)	
Bırakmış	40 (%24.0)	34 (%26.0)	11 (%36.7)	5 (%10.0)	
<b>Komorbidite (n, %)</b>					0.034
Yok	66 (%39.1)	52 (%39.4)	17 (%56.7)	12 (%24.0)	
Var	103 (%60.9)	80 (%60.6)	13 (%43.3)	38 (%76.0)	
<b>Geçirilmiş akciğer hastalığı (n, %)</b>					0.002
Yok	157 (%92.9)	104 (%78.8)	25 (%83.3)	46 (%92.0)	
Var	12 (%7.1)	28 (%21.2)	5 (%16.7)	4 (%8.0)	
<b>Semptom sıklığı (n, %)</b>					

Öksürük	77 (%45.6)	43 (%32.6)	6 (%20.0)	10 (%20.0)	0.001
Balgam	42 (%24.9)	22 (%16.7)	8 (%26.7)	10 (%20.0)	0.322
Nefes darlığı	86 (%50.9)	78 (%59.1)	17 (%56.7)	11 (%22.0)	0.0001
Göğüs ağrısı	21 (%12.4)	9 (%6.8)	5 (%16.7)	2 (%4.0)	0.096
Balgam	3 (%1.8)	0 (%0.0)	1 (%3.3)	1 (%2.0)	0.343
Genel semptomlar	31(%18.3)	15 (%11.4)	1 (%3.3)	3 (%6.0)	0.027

**VKI:** Vücut kitle indeksi

\* Üç hastaya ait sigara bilgisine ulaşılamadı.

Hastaların cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre yapılan değerlendirmede SFT parametrelerinden FEV<sub>1</sub> (L), FEV<sub>1</sub> %, FVC (L), FVC %, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>75</sub> (L), FEF<sub>25</sub> ve

FEF<sub>25-75</sub> değerlerinde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). FEF<sub>25-75</sub> sigara içen erkeklerde kadınlara göre anlamlı düşük saptandı (p=0.022) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Kadın ve erkek hastalarda sigara içen ve içmeyen gruplarda SFT parametrelerinin karşılaştırılması

SFT parametreleri	KADIN		ERKEK		p
	Sigara + Medyan 25.-75.persentil	Sigara- Medyan 25.-75.persentil	Sigara + Medyan 25.-75.persentil	Sigara- Medyan 25.-75.persentil	
FEV <sub>1</sub> (L)	2.0 (1.6-2.5)	1.8 (1.5-2.3)	2.4 (1.5-2.9)	2.8 (2.5-3.5)	0.0001
FEV <sub>1</sub> %	85,0 (72.5-98.5)	87,0 (72.0-102.0)	77,0 (55.0-91.0)	90,5 (75.0-106.0)	0.0001
FVC (L)	2.5 (1.9-3.0)	2.2 (1.9-2.6)	3.1 (2.5-3.9)	3.6 (3.0-4.2)	0.0001
FVC %	88,0 (74.0-101.0)	86,0 (75.0-101.0)	66,0 (67.0-94.0)	91,5 (77.0-103.0)	0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC	83,0 (76.5-86.0)	82,0 (79.0-88.0)	76,0 (66.0-83.0)	84,0 (77.0-87.0)	0.0001
FEF <sub>75</sub> (L)	3.9 (3.0-4.9)	3.9 (2.9-4.6)	4.6 (2.3-6.2)	6.5 (5.6-7.9)	0.0001
FEF <sub>75</sub> %	71,0 (54.0-88.0)	72,0 (56.0-89.0)	66,0 (35.0-84.0)	91,00 (79.5-103.5)	0.117
FEF <sub>50</sub> (L)	2.6 (1.8-3.3)	2.4 (1.7-3.3)	2.4 (1.3-4.0)	3.8 (3.0-4.7)	0.198
FEF <sub>50</sub> %	70,0 (47.0-92.0)	67,0 (50.0-87.0)	55,0 (32.0-87.0)	88,5 (70.0-112.0)	0.112

FEF <sub>25</sub> (L)	0.9 (0.6-1.3)	0.9 (0.6-1.3)	0.8 (0.5-1.2)	1.3 (0.8-1.6)	0.535
FEF <sub>25</sub> %	62,0 (46.0-86.5)	74,0 (51.0-95.0)	49,0 (32.0-81.0)	75,0 (55.0-98.0)	0.001
FEF <sub>25-75</sub> (L)	2.2 (1.5-2.8)	2.0 (1.5-2.7)	2.0 (1.0-3.0)	2.8 (2.0-4.0)	0.565
FEF <sub>25-75</sub> %	71,0 (51.0-89.5)	71,0 (53.0-89.0)	55,0 (34.0-85.0)	80,0 (61.5-102.5)	0.022

*SFT: Solunum fonksiyon testi, FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite, FEF: Zorunlu ekspiratuar akım*

#### 4. Tartışma

Çalışmamızda KHH, ileri yaş, aktif sigara içiciliği, komorbid hastalıklar ve nefes darlığı başvuru semptomu ile anlamlı ilişkili iken cinsiyet, VKİ ve geçirilmiş akciğer hastalığı ile anlamlı ilişkili saptanmadı. KHH saptanmayan hastaların polikliniğe en sık ilk başvuru grubunda müracaat ettikleri görüldü. Preoperatif amaçlı başvuru ile sağlık kurulu amaçlı başvuru açısından, iki grup arasında KHH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Başvuru nedenlerine göre gruplar arasında ileri yaş, cinsiyet ve VKİ ile ilişki saptanmazken sigara içme durumu, komorbidite, geçirilmiş akciğer hastalığı ve semptomlar ile anlamlı ilişki olduğu görüldü. Çalışmamız bu sonuçlar doğrultusunda, polikliniğimize obstrüktif hava yolu hastalığı veya parankimal akciğer hastalıkları dışında, KHH'nın belirteci olan FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğünün erken dönemde hangi başvuru grubunda daha sık tespit edildiğini yansıtmaktadır. Bu hastalarda FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğünün erken tespit edilmesinin KOAH gelişimini önlemek açısından önemi bir kez daha vurgulanmaktadır.

Küçük hava yolu obstrüksiyonu KOAH'ın temel bir özelliğidir. FEF<sub>%25-75</sub> küçük hava yolu obstrüksiyonunu teşhis etmek için kullanılan FVC'ye bağımlı, yüksek değişkenliğe sahip, geniş normal aralığı olan ancak periferik hava yolu obstrüksiyonunun en popüler göstergelerinden biri olup kolayca elde edilebilen solunum fonksiyon parametresidir (14,15). FEF<sub>%25-75</sub> obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya

başlar. Restriktif hastalıkların derecesi arttıkça da FEF<sub>%25-75</sub> değerinde dolaylı azalmalar izlenebilir (16-19). FEF<sub>%25-75</sub> için tahmin edilen değerler <75 veya <60 alındığı farklı çalışmalar olmakla birlikte KHH için FEF<sub>%25-75</sub>'in tahmin edilenin <65 olarak tanımlandığı çalışmalar da mevcuttur (20-23). Çalışmamızda FEF<sub>%25-75</sub> için tahmin edilen değerler <65'i anormal olarak alınmış ve KHH olarak tanımlanmıştır.

İleri yaş, cinsiyet ve sigara KHH hastalığı için bilinen risk faktörlerindedir. Telenga ve arkadaşlarının çalışmasında ileri yaş ve aktif sigara içiciliğinin akciğer fonksiyon kapasitesindeki azalmayla ilişkili olduğu cinsiyet açısından anlamlı ilişki saptanmadığı rapor edilmiştir. KOAH'lı hastaların hava yolu duvarlarının, sigara içmeyen sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha kalın olduğu gösterilmiştir. İleri yaşla birlikte hava yolu duvar kalınlığının azalması gelişirken sigara içenlerde daha çok arttığı görülmüştür ve cinsiyetle anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda elli yaş üstü ve aktif sigara içiciliği ile KHH arasında anlamlı ilişki saptanırken cinsiyet açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Bazı çalışmalarda cinsiyet ile fonksiyonel parametreler arasında farklılıklar görülürken bazılarında belirgin farklılık görülmemiştir (24, 25). Cohen ve arkadaşlarının fonksiyonel parametreleri değerlendirdiği bir çalışmada ilk kez cinsiyetin astımda küçük hava yolu tutulumunun boyutunda gerçekten önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. Erkeklerde

hava hapsi, kapanma hacmi ve  $FEF_{\%25-75}$  ile yansıtıldığı gibi, daha büyük derecede bozulmuş küçük hava yolu açıklığı da gösterilmiştir. Bu da astımda küçük hava yolu boyutlarının erkeklerde kadınlara göre daha önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir, yani erkeklerde hava yolu boyutlarında ve kadınlarda hava yolu iltihabı, astımda küçük hava yolu tutulumunun anahtar özelliği olabileceği vurgulanmıştır (26). Bir başka çalışmada ise erkeklerde hava hapsi oranı kadınlara göre önemli ölçüde fazla saptanmıştır (27).

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen erkek ve kadınlar SFT parametreleri açısından birbiriyle karşılaştırıldığında sigara içen erkeklerde kadınlara göre  $FEV_1$  (L),  $FEV_1\%$ , FVC (L), FVC %,  $FEV_1/FVC$ ,  $FEF_{75}$  (L),  $FEF_{\%25}$  ve  $FEF_{\%25-75}$  düzeyinin anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Bu durumda erkeklerin bronş ağacı anatomik farklılıkları, kadınlarda daha fazla küçük hava yolu inflamasyonu varken erkeklerde hava hapsinin daha fazla olması ile açıklanabilir. Sigara içmeyen birinci derece akrabalarda sigaradan bağımsız olarak erken başlangıçlı KOAH gelişiminde kontrollere göre daha düşük  $FEF_{\%25-75}$  ve  $FEF_{25-75}/FVC$  değerleri saptanmış ve genetik yatkınlık üzerinde de durulmuştur (28). Çalışmamızda kadınlar kendi içinde değerlendirildiğinde sigara içmeyenlerde içenlere göre  $FEV_1$  (L), FVC (L),  $FEV_1/FVC$ ,  $FEF_{50}$  (L)  $FEF_{\%50}$  ve  $FEF_{25-75}$  (L) değerinin istatistiksel anlamlı olmasa da düşük saptanması genetik ve hormonal faktörler ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğunu destekleyebilir.

Sigara içmenin KOAH için en önemli risk faktörü olması nedeniyle sigara bırakmanın hastalığın prognozunu etkilemede etkili olduğu da kaçınılmazdır (29). Dolayısıyla polikliniğimize başvuru yapan ve sigara içicisi olan hastalarda KHH'nın tespit edilmesi ile KOAH gelişimini önlemede sigaranın bırakılmasının ve aralıklı kontrol edilmeleri konusunda bilgilendirmeleri önem arz etmektedir.

Obezitenin küçük hava yolları üzerindeki kronik etkilerini yansıtan az sayıda çalışma mevcuttur (30). Küçük havayolu

disfonksiyonunun potansiyel erken göstergesi olan  $FEF_{\%25-75}$  üzerinde VKİ etkileri değerlendirildiğinde, çalışmalarda ağır sigara içicilerinde VKİ'nin  $FEF_{\%25-75}$  ile ilişkili olduğu (30),  $FEF_{\%25-75}$ 'in küçük hava yollarındaki düz kas  $\alpha$ -aktin ile korele olduğu ve hava yolu yeniden şekillenmesi için bir belirteç olduğu (31), yağ ve kas kütlelerinin akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu şeklinde çalışmalar mevcuttur (32). Daha yüksek VKİ seviyelerinin, orta yaşa kadar daha düşük  $FEV_1/FVC$  ve  $FEF_{\%25-75}$  seviyelerine neden olurken, yaşlanma ile bu etkinin azaldığı gösterilmiştir (33).  $FEF_{\%25-75}$ , 16 çalışmanın derlendiği bir meta analizde ( $n=13,627$ ) aşırı kilolu/obez denekler arasında önemli ölçüde azalırken bu azalmanın çocuklarda anlamlı iken yetişkinlerde anlamlı olmadığı görülmüştür (34). Yine KOAH, obezite ve komorbid hastalıkların prognozda önemi bilinmektedir (3). Bizim çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde VKİ ortalaması 28.58 olup 'fazla kilolu grup' ağırlıkta idi. KHH saptanan hastalarda VKİ 'normal grup' daha fazla iken KHH saptanmayan hastalarda 'fazla kilolu grup' daha sıklıkta idi. Ancak iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Başvuru nedenlerine göre hastalar karşılaştırıldığında yine VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni KHH saptanan ve saptanmayan hastaların 50 yaş üstü olmasının ağırlıkta olması ve ileri yaşla birlikte VKİ'nin de  $FEF_{\%25-75}$  üzerine etkilerinin azalması olarak açıklanabilir. Komorbid hastalıklar ve prognoza ilişkin olarak yeni prospektif çalışmalar planlanabilir.

Bu çalışmada, KHH ile ilişkili semptomlara bakıldığında nefes darlığının en önemli belirleyici olduğu ve fizik muayene ve öykü almanın önemi bir kez daha vurgulanmaktadır. Dolayısıyla sigara, hava akımı kısıtlaması olasılığının azalmasıyla ilişkili en etkili faktör iken nefes darlığı da hava akımı sınırlamasının en önemli öngörücü semptomudur. Wiel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük hava yolu disfonksiyonunun bronş hiperreaktivitesinin şiddetini yansıttığı gibi astımın klinik ifadesine bağımsız olarak da katkıda bulunduğu belirtilmiştir (35). Çalışmamızda da KHH' da dispnenin önemli

bir belirleyici semptom olduğu sonucuna varılmış olup balgam ve hemoptizisi olan hastalarda daha çok KHH olmayan başvuru nedenleri saptanmıştır. Ayrıca sigara içen erkeklerde kadınlara göre FEF<sub>%25-75</sub> anlamlı düşük saptanmış olup bu hastaların özellikle sigara bıraktırma tedavileri konusunda daha ayrıntılı bilgilendirilmesi gerektiğini vurgulamaktayız.

Küçük havayolu disfonksiyonu olarak tanımlanan ve FEF<sub>%25-75</sub> değerinin <60 alındığı bir çalışmada kontrolsüz astımda inhaler tedavinin küçük hava yollarındaki etkinliği araştırılmıştır. (21). Dolayısıyla FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğü saptanan astım veya KOAH'lı hastalarda bu parametreler hastalığın şiddetinin yanında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla da kullanılabilir. Küçük hava yolu fonksiyonunun ölçümlerinin, kan eozinofil sayısına ek olarak anti-T2 biyolojik tedavisi için uygun hastaların seçilmesinde fayda sağladığı yönünde de çalışmalar mevcuttur (36). KOAH akut alevlenmelerinde ortaya çıkan küçük hava yollarındaki bozulmanın olduğu hastalarda uygulanan tiotropium tedavisi ile FEF<sub>%25-75</sub> parametresinde önemli ölçüde iyileşme görüldüğü vurgulanmıştır (37). Bu nedenle poliklinikte tedavi yaklaşımlarına yön çizme yönünde de fayda sağlayabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda KHH saptanması beklenen 'kontrol başvurusu grubu' içinde yer alan KOAH, astım ve diğer İAH gibi patolojilerde de hastalığın seyri ve tedavi etkinliğini değerlendirme hakkında bilgi edinilebilir. Biz de KHH olan 182 hastadan 18

astım, 28 KOAH hastasının FEF<sub>%25-75</sub> değerlerinin seyri ile takipleri ve tedavilerini yeniden gözden geçirme fırsatı bulduk.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri, retrospektif olması, KOAH hastalarının en az 10 yıllık takiplerinde KHH seyrinin değerlendirilememesi, altta yatan akciğer hastalığı olan hastaların da çalışma kapsamında yer alması, ileri yaş hastaların fizyolojik değişiklikler nedeniyle çalışmada farklı sonuçlara yol açabilmesi olarak sayılabilir. Rutin SFT ile önemli hava akımı sınırlaması tespit edilebilmesi için küçük hava yollarının %75'inin obstrüksiyonunun gerekli olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, bu değerler, kolayca elde edilebilir olsalar da, kendi sınırlamalarına sahiptir ve dikkatle yorumlanmaları gerekir. Ayrıca KHH'nın tanınmasının hastalığın sonuçları üzerinde sahip olabileceği potansiyel ile bunu erken tespit edebilecek diğer modalitelere bakmak da gerekebilir.

Sonuç olarak KHH klinisyenler arasında yeterince bilinmediği için poliklinik başvuru nedeni ne olursa olsun obstrüktif akciğer hastalarının erken teşhisinde KHH ile ilişkili risk faktörlerinin bilinmesi önem arz etmektedir. Tanı koyma dışında hastalığın seyri ve tedavi edilmesinde yol gösterici olan FEF<sub>%25-75</sub> değerinin değerlendirilmesi küçük hava yollarının daha iyi tanınıp erken tespiti ve KHH'nın daha iyi tanınıp hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından da önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Park YB, Rhee CK, Yoon HK, et al. COPD clinical practice guideline of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease: a summary. *Tuberc Respir Dis* 2018; 81: 261-73.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 532-55.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Global initiative for chronic obstructive lung disease. <https://goldcopd.org/> (22.11.2020).
4. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative accuracy of FEV1: FVC thresholds for COPD-related hospitalization and mortality. *JAMA*. 2019; 321: 2438-47.
5. Do Sun Kwon YJC, Kim TH, Byun MK, et al. FEF25-75% Values in Patients with Normal Lung Function Can Predict the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 2913-21.
6. Malerba M, Radaeli A, Olivini A, et al. Association of FEF25-75% impairment with bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in subjects with asthma-like symptoms. *Respiration*. 2016; 91: 206-14.

7. Bird Y, Staines-Orozco H. Pulmonary effects of active smoking and secondhand smoke exposure among adolescent students in Juárez, Mexico. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 1459-67.
8. Nuttall FQ. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today*, 2015; 50: 117-28.
9. Ak G, Metintas M, Metintas S, et al. Lung cancer in individuals less than 50 years of age. *Lung*. 2007; 185: 279-86.
10. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic Society and European respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: e70-e88.
11. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123: 659-64.
12. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008; 63: 1046-51.
13. Ciprandi G, Capasso M, Tosca M, et al. A forced expiratory flow at 25-75% value < 65% of predicted should be considered abnormal: a real-world, cross-sectional study. In: *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:e5-8.
14. Deepak D, Prasad A, Atwal SS, et al. Recognition of small airways obstruction in asthma and COPD—the road less travelled. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11: TE01.
15. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest*. 2006; 129: 369-77.
16. Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J of Thorac Dis* 2014; 6: 1557-69.
17. Olive Jr J, Hyatt RE. Maximal expiratory flow and total respiratory resistance during induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 366-76.
18. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of Pulmonary Function Tests. Lippincott Williams & Wilkins. 2014.
19. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J*. 2005; 26: 1-2.
20. Terra Filho M, Vargas FS, Cukier A, et al. Forced mid-expiratory flow rate (FEF 25-75%): a critical analysis of its value in recognizing diseases of the small airways. *Allergol Immunopathol*. 1986; 14: 199-203.
21. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int*. 2010; 59: 59-66.
22. Uppala R, Kaenpugdee P, Srisutthikamol S, et al. Assessment of small airway function and reversibility in symptom-controlled asthma in pediatric patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019; 37: 25-9.
23. Lin SP, Shih SC, Chuang CK, et al. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses—changes with age and treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49: 277-84.
24. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(6): 547-52.
25. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 253-60.
26. Cohen J, Douma WR, Ten Hacken NHT, et al. Physiology of the small airways: A gender difference?. *Respir Med* 2008; 102: 1264-71.
27. Hashimoto M, Tate E, Watarai J, et al. Air trapping on computed tomography images of healthy individuals: effects of respiration and body mass index. *Clin Radiol*. 2006; 61: 883-7.
28. DeMeo DL, Carey VJ, Chapman HA, et al. Familial aggregation of FEF25–75 and FEF25–75/FVC in families with severe, early onset COPD. *Thorax*. 2004; 59: 396-400.
29. Andevoorde J, Verbanck S, Gijssels L, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med*. 2007; 101: 525-30.
30. Abston E, Comellas A, Reed RM, et al. Higher BMI is associated with higher expiratory airflow normalised for lung volume (FEF25–75/FVC) in COPD. *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4: e000231.
31. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, et al. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 983-9.
32. Tsao YC, Lee YY, Chen J, et al. Gender-and age-specific associations between body fat composition and C-reactive protein with lung function: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019; 9: 1-9.
33. Probst-Hensch N, Jeong A, Stolz D, et al. Causal Effects of Body Mass Index on Airflow Obstruction and Forced Mid-Expiratory Flow: A Mendelian Randomization Study Taking Interactions and Age-Specific Instruments Into Consideration Toward a Life Course Perspective. *Front Public Health*. 2021; 11:584955.
34. Forno E, Han YY, Mullen J, et al. Overweight, obesity, and lung function in children and adults—a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 570-81. e10.
35. Van der Wiel E, Postma DS, Van Der Molen T, et al. Effects of small airway dysfunction on the clinical expression of asthma: a focus on asthma symptoms and bronchial hyper-responsiveness. *Allergy*. 2014; 69: 1681-8.
36. Abdo M, Watz H, Veith V, et al. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study. *Respir Res*. 2020; 21: 1-7.
37. Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Pravettoni C, et al. Impairment of small airways in COPD patients with frequent exacerbations and effects of treatment with tiotropium. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3: 123.