



**KOAH'LI HASTALARDA OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİ İLE
LDH VE CK, CK-MB DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Ayşegül BEYKUMÜL

KALP-AKÇİĞER REHABİLİTASYONU ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yüksel ERSOY**

Doktora Tezi-2021

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KOAH'LI HASTALARDA OKSİDATİF STRES
DÜZEYLERİ İLE LDH VE CK, CK-MB
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Ayşegül BEYKUMÜL

**Kalp-Akciğer Rehabilitasyonu Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yüksel ERSOY**

MALATYA

2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOAH.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Hastalık Gelişimine Etkili Risk Faktörleri.....	5
2.1.3. Patoloji	10
2.1.4. Patogenez	10
2.1.5. Patofizyoloji.....	12
2.1.6. Tanı	14
2.1.7. Semptomlar	14
2.1.8. Değerlendirme	15
2.1.9. Tedavi	18
2.2. Pulmoner Rehabilitasyon	19
2.2.1. Hasta eğitimi	23
2.2.2. Doğru İlaç Kullanımı	25
2.2.3. Egzersiz Eğitimi.....	26
2.2.4. Solunum Egzersizleri ve Öksürme Teknikleri.....	26
2.2.5. Egzersiz Programı Planlama ve Egzersizler	29
2.2.6. Göğüs Fizyoterapisi	32
2.2.7. Beslenme Eğitimi.....	33
2.2.8. Psikososyal Destek	33
2.3. Oksidatif Stres.....	34
2.4. Kreatin Kinaz ve Kreatin Kinaz-İzoenzim MB	37
2.5. Laktat Dehidrojenaz.....	38
3. MATERYAL VE METOT	39
3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	39

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri	39
3.3. Değerlendirmeler	40
3.3.1. Altı Dakika Yürüme Testi.....	40
3.3.2. 1 (Bir) Maksimum Tekrar Testi.....	42
3.3.3. Kavrama Kuvveti.....	42
3.3.4. Solunum Fonksiyon Testi	42
3.3.5. St. George Solunum Anketi (SGRQ=St.George Respiratory Questionnaire)	42
3.3.6. Laboratuvar Bulguları.....	43
3.4. PR Tedavisi.....	43
3.5. İstatiksel analiz	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR	68
EKLER.....	90
EK-1. Özgeçmiş.....	90
EK-2. Etik Kurul Kararı.....	94
EK-3. Solunum Sistemi Anketi (St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)).....	97
EK-4. Borg Dispne Algı Skalası.....	101

TEŞEKKÜR

Öncelikle dahil olduğum bu programı açarak bizleri akademik olarak destekleyip yol açan, her zaman yol gösterip rehber olan sayın hocam Prof. Dr. Yüksel ERSOY'a, ilk günden itibaren kol kanat gerip, sabırla bana emek veren, verdiği ışık ve destekle her türlü zorluğun üstesinden gelmemi sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Gazi GÜLBAŞ'a, verdikleri emeklerle mesleki bilgimi artıran ve meslek hayatıma ışık olan hocalarım sayın Prof. Dr. Zeynep Ayfer AYTEMUR, Prof. Dr. Necip ERMIŐ, Prof. Dr. Jülide AKAYCAN, Doç. Dr. Murat YALÇINSOY, Prof. Dr. Saim YOLOĞLU, Doç. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ, Doç. Dr. Semra AKTÜRK, Doç. Dr. Raikan Büyükavcı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Akademik eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen Sayın Sultan ÖZKAN, Sibel ONUR, Semra ÖZTÜRK, Ümit APAK'a, tez çalışmam sırasında bana destek veren hocalarım sayın Prof. Dr. Özcan EREL, Doç. Dr. Salim NEŐELİOĐLU, Doç. Dr. Yücel DUMAN'a, laboratuvar sorumlusu Sayın İlkey KILIÇASLAN'a çok teşekkür ederim. Ayrıca tezimin düzenlenmesi konusunda emek ve sabrını benden esirgemeyen hocam Doç. Dr. Mustafa CANBOLAT'a çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

KOAH'lı Hastalarda Oksidatif Stres Düzeyleri ile LDH ve CK, CK-MB Düzeyleri Arasındaki İlişki

Amaç: KOAH'ta zararlı gaz ve partiküllere karşı inflamatuvar cevapla hava yollarında ilerleyici havaakım kısıtlaması olur. İnflamatuvar süreçte oksidatif stres rol oynar, hücre ve kas yıkımı görülür. KOAH'lı hastalarda Pulmoner rehabilitasyon (PR) tedavisinin solunum ve genel kas gücünün geri kazanılmasında önemi büyüktür. Çalışmamızda amaç, oksidatif stresin PR ile düzeldiğini, direkt göstergeler tiyol ve disülfid değerleri ile rutin, indirekt biyokimyasal belirteçlerinden CK, CK-MB ve LDH değerleri ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Yatarak ve ayaktan PR tedavisi alan KOAH'lı hastalarda yapılmıştır. Hastalara rutin PR öncesi ve sonrası değerlendirmeler yapılmış, egzersiz programları belirlenerek tedaviye alınmıştır. Programın başında ve sonunda kanları alınarak tiyol, disülfid, LDH, CK, CK-MB değerleri belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 21 hastanın yaş ortalaması 63 ± 7.31 'di. Hastaların 11'i ayaktan, 10'u hastanede yatarak tedavi almıştır. Hastaların büyük çoğunluğu erkekti (E/K = 20/1, % 95.2 / 4.8). Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında SFT, SGRQ, 1MTT değerlerinde anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). SFT değerleri ile 1MTT üst ekstremité değerleri arasında korelasyon vardı. GOLD skorlarına göre tedavi öncesi ve sonrası tiyoller ve DS değerinde anlamlı fark olmazken, MMRC'de skoru 3 olan hastalarda anlamlı fark vardı. LDH, CK, CK-MB ile tiyoller, DS değeri arasında bir korelasyon bulunamazken, Δ CK değeri Δ DS, Δ CK-MB ise Δ NT, Δ TT değerleri ile ilişkili bulundu.

Sonuç: PR'nin solunumu iyileştirerek antioksidan sürece katkıda bulunduğu ve oksidatif stresi azalttığı belirlenmiştir. PR ile LDH, CK değerlerinde azalma, CK-MB değerlerinde artma görülmesi, CK değerinin tiyoller, DS ile ilişkili olması farklı bir yorum kazandırmıştır. Bu durumda yüksek CK değerine sahip kişilerde oksidatif stresin de artmış olabileceğini düşünölmelidir.

Anahtar Kelimeler: CK, CK-MB, KOAH, LDH, oksidatif stres, pulmoner rehabilitasyon, tiyol.

ABSTRACT

The Relationship Between oxidative Stress Levels and LDH and CK, CK-MB Levels in Patients With COPD

Aim: There is progressive airflow limitation in the airways as an inflammatory response of harmful gases and particles in COPD. Oxidative stress plays a role in the inflammatory process, cell and muscle destruction. PR is of great importance in restoring respiratory and skeletal muscle strength. In this study, the aim is to investigate the improvement of oxidative stress with PR, and its relationship with the direct indicator of thiols, disulfide and, indirect biochemical markers CK, CK-MB and LDH.

Material and Method: The patients with COPD included as inpatient and outpatient. they were evaluated before and after for PR and exercise program was prescribed. And also, Thiols, disulfide, LDH, CK, CK-MB values tested.

Results: The mean age of 21 patients was 63 ± 7.31 . Eleven of the patients were outpatient and 10 of them were inpatient. Majority of the patients were male (M/F=20/1, 95.2/4.8%). There was a significant difference in PFT, SGRQ, 1RM before and after treatment ($p < 0.001$). There was a correlation between PFT and 1RM upper extremity. While there was no significant difference between thiols and DS, according to GOLD scores, there was a significant difference in patients with level 3-MMRC. No correlation was found between LDH, CK, CK-MB and thiols, DS. Δ CK was found to be associated with Δ DS, and Δ CK-MB with Δ NT, Δ TT.

Conclusion: PR is contributes to antioxidant process by improving respiration and reduces oxidative stress. Decrease in LDH, CK with PR, increase in CK-MB, and correlation of CK with thiols and DS gave a different interpretation. In this case, it should be considered that oxidative stress may also be increased in people with high CK values.

Keywords: CK, CK-MB, COPD, LDH, oxidative stress, pulmonary rehabilitation, thiol.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GOLD	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Teşhisi, Yönetimi ve Önlenmesi için Küresel Strateji
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
GYA	: Günlük yaşam aktiviteleri
PR	: Pulmoner rehabilitasyon
LDH	: Laktat dehidrojenaz
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz -miyokard izoenzimi
ROS	: Reaktif oksijen türleri
FEV₁	: İlk 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
BOLD	: KOAH prevalansında uluslararası varyasyon çalışması
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
DALY	: Sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı
YYL	: Herhangi bir hastalıktan erken ölüm nedeni ile kaybedilmiş yıllar
YLD	: Hastalık nedeniyle sakat olarak sürdürülmüş yaşam yılları
MMP_s	: Matriks metalloproteinler
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TGF-β₁	: Transforming growth faktör- β ₁
HDAC	: Histon deasetilaz
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL6	: İnterlökin 6
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CD 8	: Sitotoksik T lenfosit
PNL	: Parçalı lökositler
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
NF-kB	: Nükleer faktör kB
DNA	: Deoksiribonükleik asit

V_A/Q	: Ventilasyon – perfüzyon oranı
EBFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
SFT	: Solunum fonksiyon testi
mMRC	: Modifiye Medical Research Council dispne skalası
CAT	: KOAH değerlendirme testi
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
HRQoL	: Sağlıkla ilgili genel yaşam kalitesi ölçeği
BTS	: İngiliz Toraks Derneği
BDS	: Büzük dudak solunumu
6 DYT	: 6 dakika yürüme testi
6 DYM	: 6 dakika yürüme mesafesi
AHMYT	: Artan hızda mekik yürüme testi
KPET	: Kardiyo pulmoner egzersiz testi
VO₂max	: Tüketilen maksimum oksijen miktarı
1 MT	: 1 maksimum tekrar
1MTT	: 1 maksimum tekrar testi
GF	: Göğüs fizyoterapisi
O₂⁻	: Süperoksit anyon
OH⁻	: Hidroksil radikali
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
SOD	: Süperoksit dismutaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
NO	: Nitrik oksit
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
MPO	: Miyeloperoksidaz
HOCl	: Hipokloröz asid
GSH	: İndirgenmiş glutasyon
AMI	: Akut myokard infarktüsü

FTR	: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
SpO₂	: Oksijen saturasyonu
SGRQ	: St. George Solunum Anketi
EDTA	: Etilen diamin tetraasetik asit
FFM	: Yağsız kas kütlesi
EHA	: Eklem hareket açıklığı
NT	: Nativ tiyol
TT	: Total tiyol
DS	: Disülfid
DS/NT	: İndeks I
DS/TT	: İndeks II
NT/TT	: İndeks III
VKİ	: Vücut kitle indeksi
KK	: Kavrama kuvveti
ACOS	: Astma-KOAH örtüşme sendromu
O₂	: Oksijen
CO₂	: Karbondioksit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. KOAH değerlendirme anketi (CAT).....	17
Şekil 2.2. Birleşik değerlendirmeye göre KOAH sınıflaması	17



TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. KOAH'ta gözlenen patolojik değişiklikler	10
Tablo 2.2. GOLD'a göre spirometrik evreleme	16
Tablo 2.3. mMRCdispne skalası	16
Tablo 2.4. Stabil KOAH'ta farmakolojik tedavide kullanılan ajanlar*	19
Tablo 2.5. PR'nun multidisipliner ekibi.....	21
Tablo 2.6. PR'nun Endikasyon ve Kontrendikasyonları.....	22
Tablo 2.7. PR'nin bileşenleri	23
Tablo 2.8. Egzersiz tipleri ve özellikleri*	30
Tablo 2.9. Göğüs fizyoterapisinde kullanılan teknikler	33
Tablo 3.1. PR öncesi yapılan değerlendirmeler	40
Tablo 3.2. 6 dakika yürüme testinde uygulanacak kurallar ve komutlar	41
Tablo 3.3. PR sonrası değerlendirmeler	44
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri	46
Tablo 4.2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bulgularının değerlendirilmesi	47
Tablo 4.3. Tedavisini yatarak ve ayakta alan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması	48
Tablo 4.4. Tedavisini yatarak alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verilerinin değerlendirilmesi	49
Tablo 4.5. Tedavisini ayakta alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verilerinin değerlendirilmesi	50
Tablo 4.6. GOLD sınıflamasına göre tedavi öncesi ve sonrası NT, TT, DS ve indekslerin değerlendirilmesi.....	51
Tablo 4.7. MMRC dispne skalasına göre tedavi öncesi ve sonrası NT, TT, DS ve indekslerin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası mMRC ve GOLD değerlerinin NT, TT, DS ve indekslerle korelasyonları	53
Tablo 4.9. Tedavi öncesi LDH, CK, CK-MB değerlerinin NT, TT, DS ve indekslerle korelasyonları	54

Tablo 4.10. Tedavi sonrası LDH, CK, CK-MB değerlerinin NT, TT, DS ve indekslerle korelasyonları	54
Tablo 4.11. Tedavi öncesi ve sonrası LDH, CK, CK-MB farklarının NT, TT, DS ve indekslerin farklarıyla korelasyonları	55
Tablo 4.12. Tedavi öncesi ve sonrası LDH, CK, CK-MB değerlerinin SpO ₂ , 1MTT, YKK değerleri ile korelasyonları.....	55
Tablo 4.13. Tedavi öncesi SFT değerleri ile NT, TT, DS ve indekslerin korelasyonları.....	56
Tablo 4.14. Tedavi sonrası SFT değerleri ile NT, TT, DS ve indekslerin korelasyonları.....	56
Tablo 4.15. Tedavi öncesi SFT değerleri ile 1MTT üst ve alt ekstremitte, KK Sağ el, sol el değerleri ile korelasyonu	57
Tablo 4.16. Tedavi sonrası SFT değerleri ile 1MTT üst ve alt ekstremitte, KK Sağ el, sol el değerleri ile korelasyonu	57
Tablo 4.17. Δ CK değerine göre Δ NT, Δ TT, Δ DS tahmini- lineer regresyon modeli....	58

1. GİRİŞ

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021 raporu, Kronik obstrüktif akciğer hastalığını (KOAH)“zararlı partiküller ile gazlara belirgin maruziyet nedeniyle ve akciğer anormal gelişimiyle konakçıya ait faktörler tarafından etkilenen havayolu ve/veya parankim anormalliklerinden kaynaklı, kalıcı hava akım kısıtlanması ve solunum semptomlarıyla karakterize olan, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır” diye tanımlar (1).

KOAH tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, hastalık, zararlı gazlar, partiküller ve özellikle sigara dumanına maruziyet nedeniyle gelişen inflamatuvar bir süreç sonucu oluşur (2). KOAH, patofizyolojisine ve klinik sunumuna katkıda bulunan birçok farklı bileşen ve mekanizma ile karmaşık bir durumdur (3). Bu inflamasyonun sadece akciğerlerde sınırlanmadığı, sistemik özellikler de gösterdiği saptanmıştır (4). Hem oksidatif stres ve inflamasyon nedeniyle oluşan hasar (5), hem de artan dispne ve iştah kaybı nedeniyle gelişen kaşeksi ve sarkopeni kas iskelet sisteminin tutulumunun sonucudur (6). Aynı zamanda tedavi amacıyla kullanılan sistemik steroidler de artan kas kaybına katkı yaparlar (7).

KOAH'ta görülen kas atrofisi, solunum ile birlikte hastada fonksiyon kaybına da neden olur. Kişi, günlük yaşam aktivitelerini (GYA) yapamaz hale gelir (8). Hastalık ilerledikçe hasta daha da kötüleşir, yatağa bağımlı ve bakıma muhtaç hale gelebilir. Önemli olan hastalar bu aşamaya gelmeden gerekli önlemleri almaktır. Bu aşamada pulmoner rehabilitasyon (PR) tedavisi önem kazanmaktadır.

PR'nun etkinliği yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmış ve 1995'den beri etkin bir tedavi yöntemi olarak rehberlerde yerini almıştır (9). PR'de genel amaç; egzersiz kapasitesini arttırarak fiziksel aktiviteyi kolay ve rahat yapılabilir hale getirmek ve eğitim ile hastada uygun davranış değişikliklerini geliştirerek GYA'de bağımsız olmasını sağlamaktır. PR'de multidisipliner bir yaklaşımla birey bütüncül olarak ele alınır ve tedavi edilir.

KOAH patogenezinde oksidatif stresin önemi büyüktür. Sigara dumanı, toksik ve kimyasal gaz maruziyeti nedeniyle oluşan KOAH'ta oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulur (10). İnflamasyon ve oksidatif stres hastalığın patofizyolojisinde ve progresyonunda en önemli etkidir. Yapılan çalışmalar sigara

birakılsa bile oksidatif stresin sürdüğünü ve dolayısıyla akciğer parankim hasarının devam ettiğini göstermektedir (11).

Başka bir biyobelirteç olmamakla birlikte, sitoplazmik bir enzim olan laktat dehidrojenazın (LDH) hücre içi patolojilerini göstermede faydalı olduğu bulunmuştur. LDH aktivite seviyelerinin ölçümünün KOAH süreci hakkında ek bilgi sağlayabileceği ileri sürülmektedir (12).

Kreatin kinaz (CK) enzimi, kalp ve iskelet kasında daha yüksek oranlarda olmak üzere enerji ihtiyacının yüksek olduğu tüm dokuların hem sitozollerinde, hem de mitokondrilerinde yer alır (13). En önemli kullanım alanı ise iskelet kası veya kalp kasında hasar olup olmadığının belirlenmesidir (14). Daha çok miyokard infarktüsü (MI) tanısında kullanılan CK- miyokard izoenzimi (MB), ayrıca inflamatuvar iskelet kası hastalıkları için de güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmektedir (15).

Reaktif oksijen türleri (ROS) kararsız türlerdir ve oksidasyonu başlatabilen eşleşmemiş elektronlara sahiptir. Artmış ROS seviyeleri, transkripsiyon değişikliği, sinyal transdüksiyonu veya proinflamatuvar gen ekspresyonu gibi inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkilidir (16). Tiyoller, disülfür bağları oluşturabilir ve oksidanlara maruz kaldıklarında oksidasyon reaksiyonlarına girebilirler. Oksidatif stres altında, protein tiyol grupları arasında tersine çevrilebilir karışık disülfid oluşumu meydana gelebilir. Disülfür bağları tiyol gruplarına indirgenebilir ve dinamik tiyol-disülfid homeostazı korunur (17). KOAH'lı hastalarda hastalığın patogeneze bağlı olarak oksidanlarda artış görülür.

Bu çalışmadaki amaçlarımız;

a) KOAH gelişimi ve prognozunda rol oynayan oksidatif stresin PR ile kontrol altına alınıp alınmadığını belirlemek,

b) Oksidatif stresin direkt göstergeleri olan tiyol ve disülfid değerleri ile oksidatif stresin rutin ve indirekt biyokimyasal belirteçlerinden olan CK, CK-MB ve LDH değerleri ile korelasyonunun olup olmadığını belirlemek,

c) Özel laboratuvar ortamı ve cihazları gerektirdiğinden dolayı yüksek maliyetli olan tiyol ve disülfid testleri yerine KOAH'taki oksidatif stresi, daha ucuz ve yaygın olarak kullanılmakta olan rutin biyokimyasal belirteçler ile tespit edilip edilemeyeceğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

GOLD 2021 raporunda KOAH tanımı güncellenerek “zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerinin neden olduğu, hava yolu ve / veya alveoler bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır” şeklinde tanımlanmıştır. Alevlenmeler ve eşlik eden komorbiditeler hastalığın şiddetini artırır, morbidite ve mortalitesini etkiler. KOAH’ın tanı kriteri olan kronik hava akımı kısıtlanması ve bunun derecesi hastadan hastaya küçük havayolu hastalığından ağır obstrüksiyona kadar değişkenlik göstermektedir. Bu tabloya parankim harabiyeti (amfizem) eşlik edebilir veya etmeyebilir (1).

Küçük hava yollarındaki yeniden yapılanma ve parankim harabiyetinin sonucu KOAH’da, elastik geri çekim gücünde (elastik recoil), ilk 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümde (FEV₁) giderek artan bir azalma, akciğerlerin ekspirasyon sonunda yeterince boşalamaması (hava hapsi) ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyon gelişmesine yol açar. Bu hastalıkta en sık görülen semptomlar; dispne, kronik öksürük ve balgam çıkarmadır. Hastalığın tanısı için spirometri zorunludur. Orta-ileri yaştaki yetişkinlerde kronik semptomlar ve risk faktörlerine maruziyet öyküsünün bulunması, yapılan spirometrik incelemede sabit hava akımı obstrüksiyonu saptanması (post bronkodilatör FEV₁ / zorlu vital kapasite (FVC) < % 70) ile tanı doğrulanır (18).

2.1.1. Epidemiyoloji

Yirmi dokuz ülkede (16’sı düşük orta gelirli) standardize anket ve spirometri testi ile yapılan *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) çalışmasında 104.7 milyon erkek ve 64.7 milyon kadının küresel KOAH yükü oluşturduğu saptanmıştır (19). Ancak *Global Health Epidemiology Reference Group* ‘un 2010 yılı verilerine göre tüm dünyada 384 milyon KOAH hastası olduğu ve KOAH’ın küresel prevalansının % 11.7 olduğu, 1990 yılı ile karşılaştırıldığında KOAH vaka sayısında % 68.9 artış olduğu tespit edilmiştir (20). GOLD 2020 raporuna göre KOAH önlenbilir ve tedavi edilebilir önemli bir halk sağlığı sorunu olarak nitelendirilmiştir. GOLD’a göre KOAH birçok

insanın yıllarca bu hastalıktan muzdarip olduğu, erkenden bu hastalık ve onun komplikasyonlarından öldüğü, dünya çapında kronik morbidite ve mortalitenin majör sebebidir. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) 2019 yılında yayımladığı raporunda iskemik kalp hastalıkları (%16), inmeden (%11) sonra KOAH'ın üçüncü en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (21). *Disability Adjusted Life Year*-özürlülüğe ayarlanmış yaşam yılı (DALY); herhangi bir hastalıktan erken ölüm nedeni ile kaybedilmiş yıllar “*years of life lost*” (YYL) ile yine hastalık nedeniyle özürlü olarak sürdürülmüş yaşam yıllarının “*yearslostduetodisability*” (YLD) toplamı) açıklamaktadır. KOAH'a neden olan riskler KOAH'a bağlı DALY'lerin % 73.3'ünü (%95 UI=65.8-80.1) oluşturmaktadır. DSÖ verilerine göre; KOAH dünya genelinde DALY oranı, 1990 yılında % 2.1 ile on ikinci sıradayken, 2019 yılında yedinci sıraya yükselmiştir.

Küresel olarak KOAH risk faktörlerine sürekli maruziyet ve nüfusun yaşlanması nedeniyle önümüzdeki dekatlarda KOAH kaynaklı yükün artacağı tahmin edilmektedir (1). Yapılan çalışmalar KOAH'tan kaynaklanan ölümlerin % 90'dan fazlasının düşük-orta gelirli ülkelerde gerçekleştiğini ve bu ölümlerin 2/3'nün solunumsal sebeplerele gerçekleştiğini göstermiştir (20). 2015'te yayımlanan bir çalışmada Avrupa Birliği Ülkelerinde yapılan sağlık harcamalarının % 6'sının solunumsal nedenli hastalıklar için olduğunu göstermiştir. Bu harcamaların da % 56'sı KOAH nedeniyle (38.6 milyar €) yapılmıştır (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde KOAH'a bağlı direkt ve indirekt tedavi maliyetleri 1993 yılında 23.9 milyar dolar iken, 2010 yılında bu maliyetin yaklaşık 50 milyar dolara çıktığı tespit edilmiştir.

Türkiye'deki ilk çalışmalardan olan Baysal ve arkadaşlarının 1976 yılında Ankara Etimesgut bölgesinde yaptığı çalışmada 40 yaş üstündeki bireylerde KOAH prevalansı % 13.6 olarak tespit edilmiştir (23). Trabzon ilinde, Özlü ve arkadaşlarının 30 yaş ve üzeri nüfusta yaptığı çalışmada KOAH prevalansı, GOLD kriterlerine göre % 0.98, cinsiyet dağılımı ise GOLD'a göre erkeklerde % 1.7, kadınlarda % 0.3 olarak saptanmıştır (24). 2003'teki başka bir çalışmada, İzmir Konak bölgesindeki 1404 kişi arasında KOAH sıklığı araştırılmış, GOLD kriterlerine göre KOAH sıklığı % 10.2 bulunmuş ve bu oran erkeklerde % 13.3, kadınlarda ise % 7.3 olarak bildirilmiştir (25). 2004 yılında BOLD yöntemi ile Adana ilinde yapılan KOAH prevalans çalışmasında, 40 yaş üstü erişkinlerdeki KOAH prevalansı sabit oran ölçütü ile % 19.1 olarak bulunmuştur (26). Günen ve arkadaşlarının Malatya bölgesindeki 1160 vakalık çalışmasında prevalans % 9.1 olarak tespit edilmiştir (27). Yapılan ulusal epidemiyoloji

çalışmaları ışığında ülkemizde yaklaşık 3.5 - 4 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen 50 bin hane halkını kapsayan 2004 yılında yayımlanan Ulusal Hastalık Yükü Maliyet Etkililik Çalışması'na göre KOAH en sık üçüncü ölüm nedenidir (28, 29). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019'daki verilerine göre ülkemizde her 100.000 ölümün 35.66'sı, tüm ölümlerin ise % 6.8'i KOAH nedeniyle gerçekleşmiştir (21).

2.1.2. Hastalık Gelişimine Etkili Risk Faktörleri

Tütün ve ürünleri KOAH gelişiminde temel rol almaktadır. Ancak sigara içenlerin sadece % 20'sinde KOAH gelişiyor olması ve hava akımı kısıtlanmasının derecesinin içilen sigara miktarıyla doğru orantılı olmaması nedeniyle, sigara dışında başka risk faktörlerinin olabileceğini akla getirmektedir. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini çevresel ve genetik faktörler olarak iki başlık altında toplayabiliriz.

A) Genetik faktörler

Alfa-1 antitripsin eksikliği, genetik faktörlere bağlı KOAH nedenlerinden en iyi bilinenidir. Toplumdan topluma görülme sıklığı değişim gösterse de genç yaşta panasiner tipte ciddi amfizem yapan genetik bir mutasyondur (30). Alfa-1 antitripsin başta elastaz olmak üzere inflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke eden bir proteaz enzim inhibitörüdür. Risk faktörü olmayan genç KOAH'lılarda mutlaka akla gelmesi gereken bir genetik bozukluktur. Sigara kullanılması hastalığın ortaya çıkma yaşını çok daha erkene çeker. Alfa-1 antitripsin dışında, matriksmetalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili genler, transforminggrowth faktör- β 1 (TGF- β 1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histondeasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozomal anomalilerin KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (31-33). Ağır alfa-1 antitripsin eksikliği hariç, öne sürülen genetik bozuklukların tamamına yakınının hastalığa neden olabilmesi için epigenetik etkileşimlere, başka bir deyişle diğer risk faktörlerinin bir arada bulunmasına ihtiyaç vardır (33). Yakın zamanda yapılan klinik araştırma ve hayvan modelli çalışmalarda amfizem için 100 kadar genetik risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlanan genetik risk faktörlerinin sadece sekiz tanesi her

iki çalışma modelinde Matrix Metallopeptidase 1 (MMP1), Matrix Metallopeptidase 12 (MMP12), Hedgehog Interacting Protein (HHIP), Family With Sequence Similarity 13 Member A (FAM13A), Iron Responsive Element Binding Protein 2 (IREB2), Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor (AGER), Surfactant Protein D (SFTPD), Fibulin 5 (FBLN5) ortak risk faktörü olarak bulunmuştur (34).

B) Yaş ve cinsiyet

Son yıllarda, KOAH'ın aslında hızlanmış akciğer yaşlanması olduğu görüşü hakimdir. Bununla paralel olarak KOAH 40 yaşından sonra görülen bir ileri yaş hastalığıdır. KOAH'ın dünya genelinde prevalansının giderek artmasının altında yatan en önemli neden dünya nüfusunun giderek yaşlanmasıdır. Yapılan bir saha çalışmasında 40-49 yaşları arası popülasyonda prevalansı % 5.2 iken, 60 yaşından sonra bu oran % 24.3'e çıkmaktadır (35). Ancak yaşın ilerlemesiyle birlikte KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin kümülatif etkileri artmaktadır. KOAH sıklığındaki artışın altında yatan nedenin bu artan kümülatif etkilere bağlı ya da bunlardan bağımsız bir şekilde yaşa bağlı geliştiğini ayırmak güçtür. Ayrıca yaşla birlikte eşlik eden morbiditeler hastalık tablosunu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (36).

Havayolu hasarının paternindeki ve immün yollardaki cinsiyete bağlı farklılıklar klinik olarak önemlidir (1). Geçmişteki çalışmalarda cinsiyete göre erkek/kadın oranı erkekler lehine fazla iken ilerleyen yıllarda kadınlarında sigara ve diğer maruziyetlerinin artması sonucu bu oran hemen hemen eşitlenmektedir. Son 50 yılda kadınların sigara kullanımındaki artış nedeniyle bu oranın arttığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kadınların sigaranın etkilerine daha hassas olduğu gösterilmiştir. Gelecekte artan maruziyetlerle birlikte KOAH prevalansının kadınlarda daha da artacağını düşündürmektedir (35, 37).

C) Akciğerin büyüme ve gelişimi

Akciğerin büyüme ve gelişimi fertilizasyon ile başlar. Gestasyon boyunca, doğumda meydana gelen, çocukluk ve adolesan dönemi süresince maruz kalınan durumlar akciğer gelişimini etkiler (38, 39). Gebelik ve çocukluk döneminde akciğer gelişimini etkileyen herhangi bir durum kişide potansiyel olarak KOAH gelişim riskini artırır. Yapılan bazı çalışmalar doğum ağırlığı ile yetişkinlikteki FEV₁ arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (40). Ayrıca erken çocukluk dönemi infeksiyonlarının da KOAH gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu da bize yaşamın erken

dönemlerinde maruz kalınan, çocukluk döneminde dezavantaj yaratan faktörlerin yetişkin dönemdeki gaz ve partikül maruziyeti kadar zarar verdiğini göstermektedir (1). *Framingham Offspring Cohort and Copenhagen City Heart Study* çalışmalarına dahil edilen 2864 kişinin 22 yıllık verilerini kapsayan değerlendirme sonucunda FEV₁ değeri düşük olanların (657 kişi) % 26'sında KOAH gelişirken, FEV₁ değeri normal olanların (2207 kişi) sadece % 7'sinde KOAH geliştiği tespit edilmiştir (41).

D) Maruziyetler

Tütün ve ürünleri

Tütün ve ürünleri KOAH gelişiminde öteden beri bilinene en temel risk faktörüdür. Sigara içenlerin yaklaşık % 20'sinde 40 yaşından sonra KOAH gelişmektedir ve bu oran yaşla birlikte artmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmada tüm sigara içenlerin % 10-15'inde KOAH geliştiği ve ağır sigara içicilerde bu oranın % 26'ya çıktığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmanın alt grup analizlerinde zaman içerisinde kadınlar arasında sigara içme alışkanlıklarının artmasıyla doğru orantılı olarak 1970'de % 19 olan KOAH'a bağlı ölüm oranının 1993'de % 38.5'e yükseldiği tespit edilmiştir. KOAH oluşumunda pek çok risk faktörü rol alsada da KOAH'lı hastaların % 80'inin tütün ve ürünlerinin dumanına maruz kaldığı bilinmektedir. Sigara yükünün fazla olması, süresinin uzun olması, başlama yaşının erken olması ve sigaranın içerdiği katran miktarının fazla olması KOAH gelişme riskinde önemli etkenlerdir. Yıllık FEV₁ sigara içmeyenlerde 35 yaşından sonra kaybı 20-30 ml, sigara içenlerin % 85'inde 30-45 ml iken, sigara içen ve sigaranın etkilerine duyarlı % 15'lik bireylerde bu kayıp 80-100 ml'e kadar çıkmaktadır (42).

İç ortam hava kirliliği

Sosyo ekonomik yönden gelişmekte olan ülkelerde iç ortam hava kirliliği büyük önem arz etmektedir. Özellikle gelişmemiş bölgelerde evin içinde ateş yakarak yemek pişirme ya da özellikle hayvanlardan elde edilen organik yakıtlar başta olmak üzere ısınma amaçlı evin içinde ateş yakmak suretiyle meydana gelen duman maruziyeti KOAH gelişimine ciddi oranda katkıda bulunur (43). Sigara kullanmayan kadınlardaki KOAH maruziyetinin başlıca sebebidir. 1999 yılında Sivas bölgesinde yapılan epidemiyolojik çalışmada kentsel bölgeye göre köylerde kadınlarda daha yüksek KOAH (sırası ile % 14.8 ve % 37.2 oranlarında) tanısı konmuştur. Bu durumda biomas maruziyetiyle direkt ilişkili olduğu saptanmıştır (44). Yapılan çalışmalarda, kronik hava

yolu hastalıkları ile odun dumanı maruziyeti arasında ilişki olduğu ve bu ilişkinin maruz kalma süresi ve yoğunluğuna bağlı olduğu saptanmıştır (45). Isınma amaçlı mangal, tüpgaz, şömine, tandır gibi araçları kullanan kişilerde KOAH geliştiği ve bu kişilerde hava yolu hastalığı riskinin kullanmayan kişilere göre 1.7 kat arttığı tespit edilmiştir (46). Başka bir çalışmada biyomas duman maruziyetinin KOAH gelişme riskini 2.5 kat arttırdığı ve diğer risk faktörlerine (yaş, pasif sigara içimi, eğitim ve gelir düzeyi) göre uyarlandığında biyomas için atfedilen riskin % 23.1 olduğu gösterilmiştir (47).

Dış ortam hava kirliliği

KOAH patogenezi için mevcut hipotez, toksik partiküllerin ve gazların inhalasyonuna anormal bir yanıtın neden olduğudur (48). Bu yanıtın hem lokal (akciğer) hem de sistemik belirtileri vardır. Dünyanın farklı yerlerinde yapılan büyük epidemiyolojik çalışmalar, atmosferik kirliliğin akut ataklarının, olumsuz pulmoner ve kardiyovasküler olay riskini artırdığını göstermiştir (11).

Yapılan çalışmalar akciğerlerin, TNF- α , IL-1 β , IL-6, makrofaj inflamatuvar protein-1 α ve granülositmakrofaj kolonisi gibi proinflamatuvar sitokinlerin atmosferik partiküllere maruz kaldıklarında uyarıcı faktörle proinflamatuvar sitokin üretimini artırarak ve daha sonra dolaşım kanına salınarak, karaciğerde akut faz proteinlerinin üretiminin artmasına ve lökositlerin kemik iliğinden salınmasına yol açıp atmosferik kirlilikteki nispeten küçük değişikliklere yanıt verdiği hipotezini desteklemektedir (49,50). Alveolar makrofajlar ve havayolu epitel hücreleri arasındaki parakrin etkileşim nedeniyle her iki tip hücreden mediatörlerin salgılandığı gösterilmiştir (51). Parçacıklar yoluyla uyarılan akciğer makrofajlarından salınan yüzey sıvısının birikmesi akciğerlerde partiküllerin birikmesi ile aynı etkiyi yaratır (52).

Dolaşımdaki lökosit seviyesinin artması hem akciğer fonksiyonundaki aşırı düşüşün hem de artmış mortalitenin önemli bir göstergesidir. Bu da kirli havanın solunmasıyla dolaşımda artan lökosit seviyesi KOAH ile ilişkili, artan morbidite ve erken ölümün çoğundan sorumlu olan solunum ve kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olduğunu bize göstermektedir (49).

Mesleki maruziyet

Organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve gazlar KOAH gelişimde çok önemli rol oynamaktadır. Kişilerin çalışma ortamlarında maruz kaldıkları bu durum ile az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla karşılaşılmaktadır. Ama uygun çalışma

ortamının sağlanmaması nedeniyle gelişmiş ülkelerde de büyük bir sorun olabilmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada KOAH olgularının%19.2’sinin mesleksel maruziyet nedeniyle geliştiği gösterilmiştir (53).

Astım

Astım, KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. KOAH’lı hastaların yaklaşık %15’inde astımın klinik özelliklerinin var olduğu saptanmıştır (54). KOAH’lı hastalarda artan eozinofil sayılarının mekanizmaları belirsizdir, ancak son zamanlarda intrinsik astımda ve aynı zamanda KOAH’ta önemli olabilecek tip 2 doğuştan gelen lenfoid hücrelerin (ILC2’ler) rolüne dikkat çekilmiştir (55,56).

Enfeksiyonlar

Çocukluk çağındaki sık ve şiddetli enfeksiyonlar KOAH gelişiminde etkili bulunmuştur. Aynı şekilde yetişkinlikte yaşanan bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonlarının da diğer risk faktörleriyle beraber KOAH oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. İnsan rinovirüsü, respiratuarsinsityal virüs ve influenza alevlenme sırasında en sık saptanan virüslerdir. Kalıcı viral enfeksiyonun (adenovirüs) rolü de KOAH’ta potansiyel bir patojenik mekanizma olarak kabul edilmiştir. Viral patojenler, alevlenme ve müteakip akciğer fonksiyonu düşüşü için tetikleyiciler olarak hareket ederek KOAH ilerlemesini belirlemede etkilidir (57).

Sosyo-Ekonomik durum

KOAH gelişiminde hava yolu obstrüksiyonu ile fakirlik ve düşük sosyoekonomik durumun ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çok net olmamakla birlikte, düşük sosyo-ekonomik durum nedeniyle iç ve dış ortam hava kirliliği maruziyeti, kalabalık yaşam, kötü beslenme, yeterince tedavi edilemeyen enfeksiyonlar ve diğer bazı faktörlerin de KOAH meydana gelmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (58).

Kronik Bronşit

Son dönemlerde yapılan araştırmalar mukus sekresyonundaki artışla beraber, FEV₁’de artan düşüş, sigara kullanımı ve kronik bronşit varlığının, KOAH gelişiminde önemli bir risk oluşturduğunu göstermiştir (59). Ayrıca kronik bronşit alevlenme sayısı ve şiddetinde oluşan artış KOAH gelişimini ve prognozunu etkilediğini göstermiştir (60).

2.1.3. Patoloji

KOAH'ta karakteristik patolojik değişiklikler havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılar da görölür. Tekrarlayan yaralanma ve tamir döngüsünden kaynaklı yapısal değişiklikler ve akciğerin farklı bölümlerindeki spesifik inflamatuvar hücre tiplerinin sayısındaki artış sonucu gelişen kronik inflamasyon KOAH'ta gözlemlenen patolojik değişiklikleri meydana getirir. Periferik hava yolu inflamasyonu ve daralması FEV₁'de düşüşe yol açar. Parankimal yıkım nedeniyle gelişen amfizem de hava akımı sınırlamasına katkıda bulunur ve gaz transferinin azalmasına yol açar (1,18). KOAH'ta görülen patolojik değişiklikler Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. KOAH'ta gözlenen patolojik değişiklikler

ETKİLENEN BÖLGE	SORUMLU HÜCRELER	YAPISAL DEğİŞİKLİKLER
Büyük havayolları (çap > 2 mm)	Makrofaj CD8 T lenfosit PNL Eozinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skuamoz metaplazi
Periferik havayolları (çap < 2 mm)	Makrofaj CD8 > CD4 T lenfosit B lenfosit PNL Eozinofil Fibroblast	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşioler fibrozis İntralüminal inflamatuareksuda Havayollarında daralma
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apopitoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapılar	Makrofaj T lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu

2.1.4. Patogenez

KOAH'ınpatogenezini, vücudun solunan zararlı partikül ve gazlara maruziyeti sonucunda ortaya çıkar. Genetik olarak duyarlı bireylerde tütün dumanına maruziyet ana risk faktörü olmasına rağmen, çevresel, mesleksi ve iç ortam hava kirliliğine bağlı maruziyetler KOAH gelişimine katkıda bulunan önemli risk faktörleridir. Sigara

içenlerin %15-20'sinin havayolları ve akciğer parankiminde abartılı inflamatuvar yanıt gelişmektedir. Abartılı inflamatuvar yanıt gelişen hasta popülasyonunda kişi sigarayı bıraksa bile, kronik bronşit, küçük hava yolu obstrüksiyonu, parankim hasarı (amfizem) ve pulmoner hipertansiyona (PHT) yol açabilecek patolojik değişiklikler devam eder (41).

Oksidatif stres

Oksidatif stres, sigarayı bırakmış kişilerde bile KOAH ile ilişkili inflamasyonu yönlendirmede kilit bir rol oynar. Histon deasetilaz-2'nin inaktivasyonuna rağmen proinflamatuvar transkripsiyon faktörü nükleer faktör kB'nin (NF-kB) aktivasyonu, bozulmuş antiproteaz savunmaları, DNA hasarı, hücrel yaşlanma, otoantikör üretimi ve kortikosteroid direnci ile sonuçlanabilir (5). Artan oksidatif stres, sigara içimi ve hava kirliliğinin yanı sıra makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller gibi aktive inflamatuvar hücrelerden endojen olarak artan ROS maruziyeti ile astım ve KOAH'ta önemli bir tetik mekanizmasıdır (18).

Proteaz-Antiproteaz dengesizliği

Bağ dokusu bileşenlerini parçalayan proteazlar ve bu durumu dengeleyen antiproteazlar arasında KOAH hastalarının akciğerlerinde bir dengesizlik olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarında inflamatuvar hücrelerden ve epitelyal hücrelerden türetilmiş çeşitli proteaz düzeylerinde artış gözlenmiştir. Aynı zamanda proteazların da birbirleriyle etkileşebileceği belirtilmiştir. Akciğer parankiminde önemli bir bağ dokusu bileşeni olan proteaz aracılı elastin yıkımının amfizemin önemli bir özelliğidir (61).

İnflamatuvar hücreler

KOAH'ta periferik havayollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda nötrofiller, Tc1, Th1, Th17 ve ILC3 hücreleri, lenfositler ve makrofajların artışı görülür. Bazı hastalarda eozinofillerde Th2 ve ILC2 hücrelerinde de artış olabilir. Tüm bu inflamatuvar hücreler eptel hücreleri ve diğer yapısal hücreler ile birlikte çoklu inflamatuvarmediatörleri serbest bırakır (5). Yapılan bir çalışmada lokal IgA eksikliğinin bakteriyel translokasyon küçük havayolu iltihabı ve havayolu yeniden şekillenmesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (62).

İnflamatuarmediatörler

KOAH hastalarında arttığı gösterilmiş olan çok çeşitli inflamatuarmediatörler, inflamatuvar hücreleri dolaşımdan çeker (kemotaktik faktörler), inflamatuvar süreci güçlendirir (proinflamatuvar sitokinler) ve yapısal değişiklikleri (büyüme hormonu) indükler (1).

Peribronşiyolar ve interstisyel fibrozis

KOAH hastalarında ve asemptomatik sigara içenlerde peribronşiyolar fibrozis ve interstisyel opasiteler bildirilmiştir. Büyüme faktörünün aşırı üretimi, inflamasyon havayolu duvarının tekrarlayan yaralanması, aşırı kas ve fibrozis gelişimine neden olur (1).

2.1.5. Patofizyoloji

Havayolu limitasyonu ve hava hapsi

FEV₁'deki hızlı düşüş, küçük havayollarındaki inflamasyon, fibrozis ve lümendeki eksüdaların içeriği, FEV₁ ve FEV₁/FVC oranındaki azalma ile ilişkilidir. Bu KOAH'ın önemli bir özelliğidir. Gelişen periferik havayolu sınırlaması, ekspirasyon sırasında gazı aşamalı olarak hapseder ve hiperinflasyona neden olur. Statik hiperinflasyon inspiratuvar kapasiteyi azaltır (1). Bu da egzersiz sırasında artan dispneye ve egzersiz kapasitesinin sınırlandırılmasına neden olan dinamik hiperinflasyona yol açar. Bu faktörler, solunum kaslarının intrinsik kasılma özelliklerinin bozulmasına yardım eder. Hiperinflasyonun hastalığın erken döneminde geliştiği ve efor dispnesinin ana mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bronkodilatörlerin kullanımı ile periferik hava yollarına etki eden gaz sıkışması azalır, böylece akciğer hacimleri de azalır. Sonuçta semptomlar ve egzersiz kapasitesi iyileşir (4).

Gaz değişim anormallikleri

KOAH'da çeşitli mekanizmalar sonucu, gaz değişimi anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır. Genelde hastalık ilerledikçe oksijen ve karbon dioksit transferi kötüleşir. Havalanmada azalma, solunum tetiklemesindeki azalma ve ölü boşluk ventilasyonundaki artmadan kaynaklanabilir. Şiddetli limitasyon ve hiperinflasyon ile birlikte bunlara solunum kas bozukluğu eklenip, artmış solunum çabası da azalmış ventilasyon ile birleştiğinde, hepsi birlikte karbondioksit retansiyonuna neden olabilir.

Alveolar ventilasyondaki anormallikler ve azalmış pulmoner vasküler yatak, ventilasyon-perfüzyon oranı (V_A/Q) anormalliklerini daha da kötüleştirir (63).

Mukus hipersekresyonu

Aşırı mukus salgılanması, sigara, toksik gaz ve partikül maruziyeti nedeniyle gelişen kronik hava yolu tahrişi sonucu artan goblet hücreleri ve genişlemiş submukozal bezlerden kaynaklanır. Birkaç mediatör ve proteaz, mukus hipersekresyonunu uyarır. Bunların birçoğu etkilerini epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EBFR) aktivasyonu yoluyla gösterir(64).

Pulmoner hipertansiyon

KOAH'ın ileri evrelerinde gelişir. Küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonundan kaynaklanır. Hafif KOAH'ta, amfizeme yatkın olan sigara içenlerde hastalığın ilerlemesi ile pulmoner mikrovasküler kan akımı daha da kötüleşir. Aynı zamanda, KOAH'ta solunum yollarındaki benzer, damar duvarında da inflamatuvar yanıt söz konusudur. Pulmoner dolaşım basıncını zamanla gelişen amfizem sonucu görülen pulmoner kapillerlerdeki yüzey alanı kaybı da artırır (65).

Alevlenmeler

KOAH'lı hastalarda sıklıkla bakteri veya virüs kaynaklı solunum infeksiyonları gelişebilir. Bu alevlenmeler çevresel veya bilinmeyen faktörlerle tetiklenebilir. Sonuçta inflamasyonda artışa neden olarak hastalık progresyonunu etkiler. KOAH'ta alevlenmeler sırasında inflamasyon, hiperinflasyon ve hava hapsindeki artış dispne algısının artmasıyla sonuçlanır. Ayrıca hipoksemiye neden olabilecek V_A/Q dengesizliği de görülebilir (66).

Sistemik özellikler

KOAH'lı hastalardaki sigara içiciliği, yaşlanma, hareketsizlik gibi risk faktörleri, sağlık durumu ve sağ kalımları üzerine önemli derecede etkilidir. Kardiyak fonksiyonlar hava akımı kısıtlaması ve özellikle hiperinflasyon nedeniyle bozulabilir ve gaz değişimi bundan etkilenir (66). Dolaşımda bulunan inflamatuvar mediatörler iskelet kası yıkımına ve kaşeksiye katkıda bulunabilir. İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositik anemi, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbiditeleri başlatabilir veya kötüleştirebilir (1).

2.1.6. Tanı

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam üretimi ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan herhangi bir hastada KOAH düşünülmelidir. Klinik bağlamda tanı koymak için spirometri gereklidir; bronkodilatör sonrası bir FEV₁/FVC <0.70 varlığı, uygun semptomları olan ve zararlı uyaranlara önemli ölçüde maruz kalan hastalarda hava akımı sınırlamasını ve dolayısıyla KOAH'ın varlığını doğrular. Tanı koyarken; dispne (zaman içinde ilerleyen, egzersiz sırasında artan, inatçı özellikte), kronik öksürük (tekrarlayan hırıltı-wheeze, nonproduktif ve aralıklı olabilir), kronik balgam üretimi (herhangi bir kronik balgam üretimi paterni olabilir) tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, risk faktörlerine maruziyet (genetik faktörler, gelişimsel ve konjenital anomaliler, sigara dumanı, biomas maruziyeti, aile hikayesinde KOAH, çocuklukta düşük doğum ağırlığı), sık enfeksiyonlar gibi durumların varlığı değerlendirilir (1).

2.1.7. Semptomlar

Kronik ve ilerleyici dispne KOAH'ın en karakteristik belirtisidir. Balgamlı öksürük, hastaların %30'undan fazlasında görülür. Bu semptomlar kişilerde günden güne değişir. Hava yolundaki patolojik değişiklikler yıllar içinde oluşur. Hastalar, hastalık semptomlarının klinik ve fonksiyonel durumlarını ancak olumsuz etkilediğinde medikal yardım için başvurmaktadır.

Dispne

Dispne, KOAH'ın önemli bir semptomu, hastalıkla ilişkili sakatlık ve anksiyetenin başlıca nedenidir. Tipik KOAH hastaları nefes darlığını nefes almak için artan çaba, göğüste ağırlık, hava açlığı veya nefessiz kalma hissi olarak tanımlar.

Öksürük

KOAH'ın ilk semptomu kronik öksürüktür. Hasta tarafından sıklıkla sigara ve/veya çevresel maruziyetin beklenen bir sonucu olarak görüldüğü için dikkate alınmaz. Öksürük başlangıçta aralıklı olurken ilerleyen süreçte sıklığı belirgin artar. Her gün ve sıklıkla gün boyu olmaya başlar. Kronik öksürük sıklıkla produktiftir. Balgamlı ya da balgamsız olabilir. Bazı vakalarda öksürük olmaksızın da hava yolu obstrüksiyonu meydana gelebilir (1,28).

Balgam

KOAH hastaları genellikle öksürük ile birlikte küçük miktarlarda inatçı balgam çıkarır. Balgam genellikle beyaz-gri, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Spiromerik ölçümler normalken, iki ardışık yılda üç ya da daha fazla ay boyunca balgam öyküsü kronik bronşiti tanımlar. Ancak bu, KOAH'da ortaya çıkan tüm balgam üretim aralığını yansıtmaz (1,28).

Hırıltılı Solunum (Wheeze) ve Göğüste Sıkışma

Hırıltı genellikle dinlemekle duyulur ama alevlenme dönemlerinde dışardan da duyulabilir. Göğüste sıkışma interkostal kasların izometrik kasılmasından meydana gelir. Göğüste sıkışma, interkostal kaslarda çekilme belirtisi (Hoover Sign) ile ilerlemiş KOAH ya da alevlenme döneminde daha çok karşılaşılır. Bu belirtiler astım ile de örtüştüğünden ayırıcı tanı yapılmalıdır (1).

Diğer Semptomlar

İlerlemiş hastalık durumunda kas yorgunluğu, kilo kaybı anoreksi, uzayan öksürük nöbetleri sırasında intratorasik basınç artışına bağlı senkop, sık alevlenmeler yaşayan hastalarda anksiyete ve depresyonda bu tabloya eşlik edebilir (1).

2.1.8. Değerlendirme

Değerlendirmede altın standart solunum fonksiyon testindeki post bronkodilatör (SFT) $FEV_1 < 0.80$, $FEV_1/FVC < 0.70$ olmasıdır. Spirometrik evreleme Tablo 2.1.'de verilmiştir. Akciğer grafisinde; havalanma artışı, diyafragmalarda düzleşme, damla kalp, periferik vasküler izlerde silinme, pulmoner hipertansiyon varlığında santral pulmoner arterlerde genişleme görülebilir (67). Fizik muayenede; göğüs ön-arka çapının artması (fiçi göğüs), interkostal kaslarda çekilme (Hoover sign), parmaklarda çomaklaşma, kaşeksi, oskültasyonda solunum seslerinde azalma, ekspiryumda uzama, sekresyon varlığında raller duyulur (68). Dispne değerlendirmesinde mMRC (modifiye Medical Research Council) dispne skalası (Tablo 2.3) kullanılmaktadır (1). KOAH değerlendirme testi (COPD assessment test- CAT) Şekil 2.1'de verilmiştir (1). Birleşik değerlendirmeye göre KOAH sınıflandırması Şekil 2.2'de verilmiştir (1).

Tablo 2.2. GOLD'a göre spirometrik evreleme

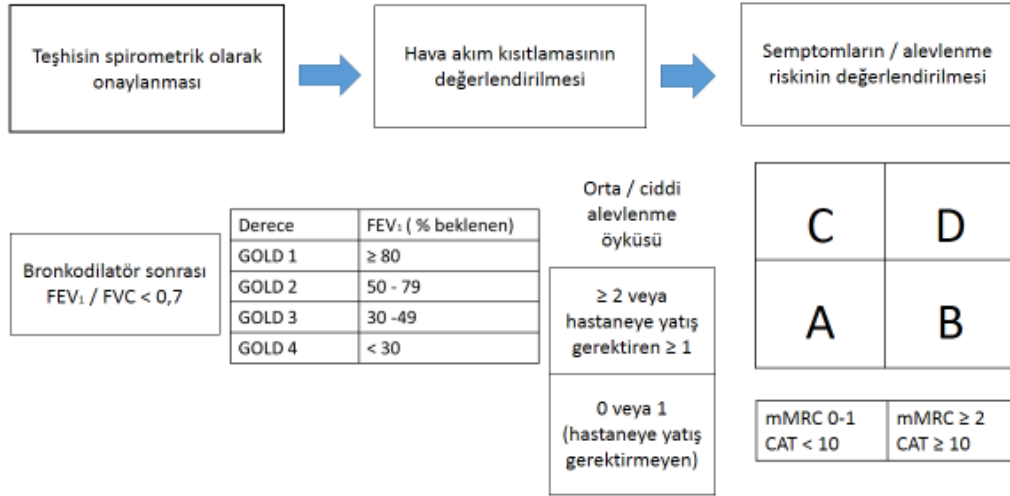
EVRE	FEV₁ BEKLENEN
GOLD 1	≥80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	<30

Tablo 2.3. mMRCdispne skalası

DERECE	
0	Sadece zor egzersizle nefessiz kalıyorum
1	Düz yolda hızlı giderken veya hafif bir yokuş yukarı çıkarken nefesim daralıyor
2	Nefes darlığı nedeniyle aynı yaştaki insanlardan daha yavaş yürüyorum veya düz yolda kendi hızımda yürürken nefes almak için durmak zorunda kalıyorum
3	Yaklaşık 100 m. yürüdüktan sonra ya da birkaç dakika sonra nefes almak için dururum
4	Evden çıkamayacak kadar nefesim kesiliyor veya giyinirken veya soyunurken nefesim kesiliyor

		SKOR					
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum					
Göğsümde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Göğsüm balgamla dolu					
Göğsümde sıkıntı yok	0 1 2 3 4 5	Göğsüm çok sıkışıyor					
Yokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıkarken nefes darlığı hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Yokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıkarken nefes darlığı hissediyorum					
Bütün ev işlerini yapıyorum	0 1 2 3 4 5	Ev işlerini yaparken çok zorlanıyorum					
Hastalığıma rağmen evden dışarı çıkma konusunda kendime güveniyorum	0 1 2 3 4 5	Hastalığım nedeniyle evden dışarı çıkma konusunda kendime hiç güvenmiyorum					
Deliksiz uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle deliksiz uyuyamıyorum					
Halsizliğim yok	0 1 2 3 4 5	Herhangi bir şey yapabilecek enerjim yok					

Şekil 2.1. KOAH değerlendirme anketi (CAT)



Şekil 2.2. Birleşik değerlendirmeye göre KOAH sınıflaması

KOAH'ın en sık rastlanan komplikasyonları; pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, solunum yetmezliği, pnömotoraks ve venöz tromboembolidir (1). Bu nedenle komplikasyonlara özgü semptomlar da sorgulanmalıdır.

2.1.9. Tedavi

KOAH tedavisinde ilk hedef sigaranın bırakılması ve/veya toksik ve kimyasal gaz maruziyetinin ortadan kaldırılması için şartların düzenlenmesidir. Farmakolojik tedavi diğer önemli bir basamaktır. Tedavide bronkodilatatörler (Beta-2 agonistler, antikolinergikler, metilksantinler), inhalesteroidler, teofilin, mukolitikler (bromeksin, asetilsistein, gliseroliiodinat, ambroksol), antioksidanlar (asetilsistein-NAC) kullanılır. Stabil KOAH'ta farmakolojik tedavide kullanılan ajanlar Tablo 2.4'de verilmiştir (69). Doğru medikasyon, komorbiditelerin önlenmesi ve tedavisi, doğru inhaler kullanımını sağlamak için inhaler eğitimi, alevlenmelerden korunmak için yıllık grip aşısı ve 65 yaş üstüne pnömokok aşısı yapılması önemlidir (69-71).

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) de farmakolojik tedaviye eklenir (72). Oksijen tedavisi KOAH tedavisinde önemlidir. Hastaların hipoksisini azaltmak ve vücudun ihtiyacı olan oksijen desteğini sağlamak amacıyla günlük 16 saate kadar oksijen kaynağından destek verilebilir. Yapılan çalışmalar reçete edilmiş olsa bile, hastaların yarısından azının evde oksijen tedavisini kullandığını ve sadece %25'inin evlerinin dışındaki aktiviteler sırasında oksijen tedavisi aldığını göstermektedir (73). Non-farmakolojik tedavide PR (74), akciğer volüm küçültme cerrahisi uygulamaları yer almaktadır (1).

Tablo 2.4. Stabil KOAH'ta farmakolojik tedavide kullanılan ajanlar*

Bronkodilatörler	Beta 2 Agonistleri	<u>Kısa etkili Beta 2 Agonistler</u> Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Levalbuterol
		<u>Uzun etkili Beta 2 Agonistler</u> Formoterol, Salmeterol
		<u>Ultra uzun etkili Beta 2 Agonistler</u> İndakaterol, Vilanterol, Olodaterol
	Antikolinergikler	<u>Kısa etkili Antikolinergikler</u> İpratropiyumbromid, Oksitropiyumbromid <u>Uzun etkili Antikolinergikler</u> Tiyotropiyum, Aklidinyum, Glikopronyum, Umeklidinyum
	Metilksantinler	Aminofilin, Teofilin
Anti-inflamatuvarlar	Steroidler	<u>Oral:</u> Prednizon, Prednizolon, Metil Prednizolon <u>İnhaler:</u> Budesonid, Flutikazon, Mometazon
	Fosfodiesteraz inhibitörü (PDE 4-I)	Roflumilast
	Makrolitler	Azitromisin, Eritromisin
	Dğerleri	Mukolitikler, Diüretikler, Kalsiyum kanal blokerleri

* Tablo Prof. Dr. Gazi Gülbaş'dan izin alınarak kullanılmıştır.

2.2. Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon (PR); kronik solunum hastalığı bulguları ve sıklıkla günlük yaşam aktivitelerinde azalması olan bireylerde kanıta dayalı, multidisipliner, çok boyutlu tedavi girişimi olarak tanımlanmaktadır (1). Başta KOAH olmak üzere kronik solunum yetmezliğine neden olan hastalıkların tedavisinde PR'un etkinliği kanıtlanmış ve uluslararası kılavuzlarda standart non-farmakolojik tedavi yaklaşımları arasında yerini almıştır. 2013 yılında ATS (Amerikan Toraks Derneği) ve ERS (Avrupa Solunum Derneği) tarafından ortaklaşa hazırlanan uzlaşma raporunda PR'nun tanımı; "detaylı hasta değerlendirme neticesinde, sadece egzersiz eğitiminden ibaret olmayan, eğitim, davranış değişikliği, kronik solunum hastalığı olan bireylerin fiziksel ve psikolojik durumunu düzeltmeye yönelik ve sağlık arttırıcı davranışlara uzun dönem

uyumunun tesis edildiği yöntemlerin dahil olduğu, her hastaya özgü tedavileri esas alan kapsamlı yaklaşımlardır” olarak yapılmıştır (75). PR'nun temel amaçları; semptomları azaltmak, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini arttırmaktır (76).

PR artık solunum hastalıkları olan hastalar için kabul edilmiş bir tedavidir. Etkinliği sayısız randomize kontrollü çalışmayla desteklenmektedir. Son 30 - 40 yıl içerisinde, PR bir tıp sanatından kanıta dayalı tedaviye dönüşmüştür (77). Kronik solunum hastalığı olan hastalarda semptomları ve engelliliği azalttığı, fiziksel ve sosyal aktivitelere katılımı arttırdığı ve sağlıkla ilgili genel yaşam kalitesini (HRQoL) iyileştirdiği için KOAH için uygun bir tedavidir (76, 78). İngiliz Toraks Derneği (BTS)'nin 2013'te yayınladığı rehberde “Egzersiz kapasitesini, dispne ve sağlık durumu, psikolojik sağlığın klinik olarak önemli bir miktarda iyileştirilmesi amacıyla kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalara PR önerilmelidir” denmektedir (79).

PR, KOAH'da egzersiz kapasitesi üzerinde mevcut herhangi bir tedaviden tartışmasız en büyük olumlu etkiye sahiptir; bu nedenle, bu alandaki kazanımlar fiziksel aktivitede artışı kolaylaştırmaktadır. Burada asıl olan hastanın kendi kendine yönetim yoluyla davranış değişikliğine gitmesi ve bunun sonucunda kendi motivasyonu ile daha çok fiziksel aktiviteye yönelmesidir (8). İyi bilinen klinik komorbiditelere ek olarak, bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon ve klinik reçetelere düşük uyum sık görülür bu durum da PR'nu etkileyebilir (80).

Klinik komorbiditelere ek olarak, KOAH'da psikolojik ve nöropsikolojik problemler siktir ve PR'nun uygulamasını ve sonucunu etkileyebilir. KOAH hastalarında, farmakolojik ve farmakolojik olmayan uyuma odaklanmak, özelleştirilmiş PR programlarının olasılığını arttırır (81). Dahası, egzersiz üzerine öz yeterlilik, hastaların PR'na katılımında ve fonksiyonel sonuçların iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir. Hastada meydana gelen davranış değişikliği ve kazanılan fiziksel aktivite artışlarını kalıcı hale getirmek çok önemlidir. Hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkiler (82). PR'a sevk noktası, hastanın PR anlayışını keşfetmek, endişeleri gidermek ve hastaları PR programının faydaları konusunda eğitmek için bir fırsat olarak kullanılmalıdır.

Hastaya uygulanan PR, egzersiz toleransını, yaşam kalitesini ve günlük yaşam aktivitelerine hastanın katılımı artırırken, dispne, anksiyete, sosyal izolasyon, yıl içindeki

acile başvuru ve hastaneye yatış sayısını azaltır. PR standart medikal tedaviyi tamamlamakla birlikte hastaların tedaviye uyumunu da artırır (1, 75, 76). KOAH hastalarında egzersiz ve fonksiyonel kapasitenin artmasıyla, dispne, morbidite ve mortalite riskinin azalmasını sağlar. Bu bilgilendirilmenin hastaya tam olarak yapılması PR iyi anlayıp özümsemesini ve faydayı kabul ederek motive olmasını sağlar.

Hastalarda bu iyileşmeleri sağlamak amacıyla birden fazla disiplin görev alır (83) (Tablo 2.5). Bu disiplini oluşturan ekip etkin bir organizasyonla uyumlu şekilde PR'na katılır.

Tablo 2.5. PR'nun multidisipliner ekibi

-
- Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi
 - Göğüs hastalıkları uzman hekimi
 - Fizyoterapist
 - Diyetisyen
 - Psikolog
 - Sosyal hizmet uzmanı
 - İş-uğraşı terapisti
 - Hemşire
 - Konuşma terapisti
-

PR'nun kime, ne zaman ve nasıl yapılacağı çok önemlidir (84). Doğru endikasyon, doğru zaman ve doğru yöntem sonucunda başarı elde etmek kuşkusuz kaçınılmazdır. PR programları inatçı semptomu ve/veya fonksiyonel kapasitesinde kısıtlılığı olan kronik solunum problemlili hastalara uygulanabilir (85).

Tedaviye dahil etme kriterleri:

- KOAH veya diğer kronik solunum hastalığı olanlar
- Akut atağı iyileşme döneminde olanlar
- Katılmaya istekli (halen sigara kullananlar) olanlar

Tedaviden dışlanma kriterleri:

- İleri derecede bilişsel yetersizlik
- Ciddi psikiyatrik hastalık
- İnfeksiyöz hastalık

- Egzersiz yapmasını engelleyecek kas-iskelet sistemi veya nörolojik hastalık
- Stabil olmayan kardiyovasküler hastalık (unstabil angina, aort kapak hastalığı, unstabil pulmoner hipertansiyon) mevcudiyeti.

PR'nun endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6. PR'nun Endikasyon ve Kontrendikasyonları

<u>Endikasyonlar</u>	<u>Kontrendikasyonlar</u>
İstirahat ya da egzersiz dispnesi	Eşlik eden hastalıklar
Egzersiz toleransında azalma	Ciddi pulmoner hipertansiyon
GYA'de azalma	Stabil olmayan kardiyovasküler hastalık
Sağlık durumunda bozulma	PR'nu engelleyecek koşullar
Mesleki performansta azalma	Artrit
Beslenme yetersizliği	Ciddi nörolojik, psikiyatrik hastalık
Hastane başvurusunda artış	İsteksiz olma
Tıbbi harcamalarda artış	Finans sorunu

Pulmoner Rehabilitasyon hastane temelli, evde ve toplum sağlığı merkezleri gibi farklı ortamlarda uygulanabilir. PR; hastanede ayaktan veya hastanede yatarak denetimli olarak ya da evde direkt denetimli (evde bakım hizmeti), uzaktan denetimli (telerehabilitasyon) veya uzaktan denetimsiz (hasta öğrendiği egzersizleri kendi kendine yaparak) olarak uygulanabilir (84, 85).

PR birçok önemli komponenti içinde barındırır ve bu komponentler tedavinin yapısını oluşturur. Hepsi de tedavinin etkinliği ve başarısı için gereklidir. PR'yi oluşturan bileşenler Tablo 2.7'de verilmiştir (83, 85).

Tablo 2.7. PR'nin bileşenleri

EĞİTİM
<ul style="list-style-type: none">• Hastalık bilinci• Doğru ilaç kullanımı• Kendi kendini değerlendirme ve semptomlarla baş etme• Günlük yaşam aktivitelerinde enerji koruma prensipleri
EGZERSİZ EĞİTİMİ
<ul style="list-style-type: none">• Solunum egzersizleri• Güçlendirme egzersizleri• Endurans egzersizleri• Gevşeme egzersizleri• Denge egzersizleri
GÖĞÜS FİZİYOTERAPİSİ
<ul style="list-style-type: none">• Etkin öksürme teknikleri• Bronşiyal hijyen teknikleri
BESLENME EĞİTİMİ
<ul style="list-style-type: none">• Doğru besin seçimi• Öğün düzenlemesi• Ek besin desteğine yönelik eğitim
PSİKOSOSYAL YAKLAŞIMLAR
<ul style="list-style-type: none">• Depresyonla baş etme• Anksiyete ve panik kontrolü• Destek tedavi

2.2.1. Hasta eğitimi

PR planlanan hastada hastanın algı ve bilgi düzeyi çok önemlidir. PR boyunca komutları doğru ve tam olarak yapabilecek algı ve bilinç düzeyinde olmalıdır (77). Hastalık nedeniyle etkilenen sistemler, dispne algısı, hastalığın prognozu açısından bilgi sahibi olması sağlandığında, kendi vücudunda olan bitenin farkına varmasına yardımcı olur. Vücut farkındalığının artması, semptom kontrolünü ve prognozunu daha iyi olmasını, dolayısıyla hastanın kendini güvende hissetmesini sağlar. Dispnenin eşlik ettiği hastalıklarda hastalara anksiyete ve ölüm korkusu eşlik eder (80, 86). Bu durum kişinin dispne yaratacak durumlardan kaçınmasıyla ve giderek daha fazla hareketsiz kalarak yatağa bağımlı hale gelmesine neden olur. Yatağa bağımlılığın artması; sık alevlenme, fiziksel performans kaybı ve ilerleyen dönemde de yetersiz solunum kas gücü nedeniyle yapay solunuma ihtiyacı ortaya çıkarır. Ancak hasta, kontrol edebileceği

durumların olduğunu ve bunun üstesinden kolaylıkla gelebileceğine inanırsa, dispne şikâyetlerinde azalma ve mobilizasyon isteğinde artma görülür (87). Günlük yaşam kalitesinde artış olurken anksiyete ve depresyonunda azalma görülür.

Eğitimde; hastaya vücudunu tanımaya yönelik olarak solunum sistemi hakkında bilgilendirmeyle başlanır. Sahip olduğu patolojinin nedenleri, hala patolojiye neden olan durumlar varsa (örneğin sigara içme, işyerinde toksik ve zararlı gaz maruziyeti gibi) bunlar hakkında bilgi verilip bu durumların ortadan kaldırılması konusunda destek (ör. sigara bırakma, iş değişikliği gibi) sağlanmalıdır (88).

Hastanın artmış dispne algısının azaltılması konusunda enerji koruma prensipleri öğretilmelidir. Hastaya; düz yolda, yokuş yukarı ve yokuş aşağı yürürken, merdivenleri inip çıkarken, yemek yerken, banyo yaparken, yük taşırken, iş yaparken gibi günlük hayatında alışagelmış rutinlerini yaparken, solunum sıkıntısına girmeden, kontrollü solunum yaparak nasıl idare edeceğini, zorlandığında anksiyete ve paniğe kapılmadan kontrolünü nasıl sağlayacağı öğretilmelidir.

Hastalarda uzun süreli kronik hipoksiye bağlı olarak kas yorgunluğu çok görülür. Bir aktiviteyi yaparken, artmış kuvvet kaybı, çabuk yorulma, nefes açlığı, dengenin azalması nedeniyle düşme, çarpma gibi durumlar kişinin iş yapabilme kapasitesini düşürür (88). Bu durumların ortadan kaldırılmasına yönelik davranış ve uygulama değişiklikleri, ailenin de eğitilerek hastanın bağımlı olmasının önüne geçilir. Bazı hastalarda ilerlemiş hastalık durumu, sık alevlenme görülmesi, hasta dışında ailenin de kişiyle ilgili olarak anksiyete yaşamasına yol açar. Bazen hastaya yardımcı olmak adına ona bakım veren kişiler de her şeyi kendisi yaparak hastanın daha bağımlı olmasına, hastanın kendisini işe yaramaz hissetmesine ya da hiçbir şeyi yapamaz olduğuna inandırmaktadır. Hastanın yeniden etkin ve yetkin olması, doğru ve sadece gerekli bakımı verebilmesi için hasta yanında ona bakım veren kişiler ya da ailesinin de eğitimi önem arz eder.

Hastalar, yaşamlarında günlük faaliyetlerini kolaylıkla yapabilmek amacıyla baston, kısaç, çorap giyme aparatı gibi yardımcı cihazlar kullanabilirler. Evlerinde günlük yaşamlarını devam ettirirken kullandıkları gardrop, şifonyer, mutfak, erzak dolapları ve çekmecelerin yeniden uygun şekilde yerleştirilip düzenlenmesiyle, eğilmeden ve çok fazla yukarı uzanmadan veya sandalye ve tabure gibi yükselticilere çıkma zorunluluğu olmadan, ulaşmak istedikleri eşyaları almaları sağlanabilir. Aynı

zamanda evin dışında alışveriş yaptıklarında, tekerlekli yürüme cihazlarını (tekerlekli walker) kullanarak hem, yaptıkları alışverişini cihazın sepetinde taşıyabilir, hem de yorulduklarında oturma kısmına oturup dinlenerek daha uzun mesafe yürüyebilirler.

Sonuç olarak, rehabilitasyona başlarken eğitimin verilmesi, hastanın yapılacak uygulamanın neler içerdiğini, neyi neden yaptığını anlaması için önemlidir. Yapılacak davranış düzenlemeleri de uygulanacak PR programının etkinliğini ve başarısını daha da arttıracaktır (89).

2.2.2. Doğru İlaç Kullanımı

KOAH tedavisinde iyi bir farmakolojik uyum, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltır, genel HRQoL'yi iyileştirir ve sağ kalım süresini uzatır (90). Ne yazık ki, KOAH hastalarının yarısı tedavinin ilk yılında inhale ilaç tedavisini bırakmaktadır (91).

Hastanın tedavi amacıyla verilen ilaçları, doğru ve zamanında kullanması tedavinin etkin olması ve iyileşme için şarttır. İlaçlarını doğru olarak kullanamayan hastalarda semptomların kontrolü ve iyileşme sağlanamaz. PR programına başlamadan önce hastanın inhaler ilaç kullanımını doğru yapıp yapmadığı kontrol edilmelidir. Eğer yapamıyorsa, tam olarak doğru şekilde yapmayı öğreninceye kadar bu eğitime devam etmek gerekir. Doğru inhaler kullanımıyla, egzersiz uygulamaları sırasında hastada oluşabilecek solunum sıkıntısının önüne geçmek mümkün olabilecektir.

İnhaler kullanırken; a) hasta ilacını hazırlar, b) dudaklarını büzerek nefesini yavaşça üfler, c) hiç nefesi kalmayacak şekilde tüm nefesini boşaltır, d) inhalerin ağız kısmını, kendi ağızına yerleştirerek derin ve orta hızda nefes çeker, e) tam nefesi çekmeye başlarken cihaza basar ve ilacın hava akımıyla havayoluna geçebilmesi için dozu serbest bırakır, f) hasta orta akış hızında alabildiği kadar uzun nefes alır, g) nefes alımını tamandıktan sonra, cihazı seri şekilde ağızından çıkarırken hemen ağızını tamamen kapatır ve nefesini tutar. h) bu sırada burnundan da nefes alıp vermez, i) on saniye kadar içinden sayarak, nefesini tutarken ilacın etki edeceği alana geçmesine yardım eder, j) ardından nefesini ağızını açmadan, doğruca burnundan verir (1). Özellikle “kortikosteroid” içeren ilaç kullanımının hemen ardından mutlaka ağız içi temiz suyla birkaç kez çalkalanmalıdır. Aksi takdirde istenmeyen ağız içi yaralar oluşabilir.

Doğru inhaler kullanımını öğrenen hastaların, bu bilgileri hastalık kontrolüne geldiklerinde sorgulanarak, yeniden yapmaları istenmeli, unutkanlık veya kendi geliştirdikleri farklı adapte uygulamalar yapmalarının önüne geçilmelidir.

2.2.3. Egzersiz Eğitimi

PR programlarının en önemli bileşenlerinden biri de egzersiz eğitimidir (1,77). Fonksiyonel kapasitenin artırılmasında alt ekstremitedeki büyük kas gruplarına yönelik egzersizler esastır. Süre, sıklık, egzersiz modu ve yoğunluk, hastanın başlangıç verileri, kondüsyon tablosu ve hastalığının ciddiyeti göz önünde bulundurularak belirlenmelidir (92). Egzersiz eğitimi hastalarda egzersiz kapasitesini geliştirir, hastanın maruz kaldığı solunum iş yükünde, solunumsal ihtiyaçları ve kan laktat düzeyinde azalma olur. Periferik kasların oksidatif kapasitesinde artma ve hastanın dispne algısında azalma olur. Böylece hasta GYA'inde daha rahat ve daha az efor ile solunumu gerçekleştirir. Egzersiz eğitiminde temel olarak solunum, güçlendirme, dayanıklılık (endurans), denge ve gevşeme egzersizleri uygulanır (1).

2.2.4. Solunum Egzersizleri ve Öksürme Teknikleri

Solunum hastalıklarında, inspiratuvar kasların intrinsik yüklenmesi, göğüs duvarının mekanik kısıtlanması ve solunum işinde oluşan artış, fonksiyonel inspiratuvar kaslarda zayıflığa, gaz değişimi anormalliklerine, dinamik havayolu kollapsına ve kardiyovasküler etkilere, nefes darlığı algılamasında artışa neden olur. Dispnenin azaltılması amacı ile kullanılan yaklaşımlar, ekspirasyon suresinin uzatılması, soluk hacminin artırılması ve üst göğüs kafesinin gevşetilmesine yoğunlaşmaktadır. Derin solunum egzersizleri, spontan solunumu olan ve tedaviye aktif olarak katılabilen hastalarda, plevra basıncını azaltarak, akciğer hacminin korunmasını veya artırılmasını sağlayan uygulamaları içermektedir (93). KOAH'lı hastalarda solunum egzersizleri, solunum kas gücünü artırmak, kasılma performansını iyileştirip dispneyi azaltmayı amaçlamaktadır (94).

Büzük Dudak Solunumu (BDS)

BDS, hastanın oksijenlenme ve ventilasyonunu kontrol edebildiği bir solunum tekniğidir. Birey burnundan normal hızda derin nefes alıp, dudaklarını hafifçe öne doğru büzüp, yavaş ve uzun şekilde nefesini üfler (95). Burada hastaya egzersiz anlatılırken “çiçek koklar gibi derin ve yavaş, mum üfler gibi yavaş ve uzun üfleyin” diye açıklanır.

Bu teknik kullanıldığında ekspiratuvar ağız basıncı 5 cm H₂O olur (96). BDS ile ekspirasyon sırasında havayollarının kapanması engellenerek ve ekspirasyon süresi uzadığı için daha fazla CO₂ atılarak solunum desteklenir. Solunum işi azalırken, gaz alışverişi iyileşir (97). Hasta nefesinin kontrolünün kendinde olduğunu fark eder, kendisinde solunum sıkıntısı geliştiği durumlarda BDS yaparak nefesini kontrol edebilir.

Diyafragmatik Solunum

Diyafragmatik solunum, karın bölgesinden yapılan derin solunum olarak adlandırılabilir. Diyafragmatik solunum sırasında hastaya inspirasyon esnasında ağırlıklı olarak karın duvarını hareket ettirmesi ve üst göğüs kafesi hareketini azaltması söylenir. Bu şekilde, göğüs duvarı hareketini ve ventilasyon dağıtımını iyileştirir, nefes almanın enerji maliyetini, göğüs kafesi kaslarının katkısını ve nefes darlığını azaltır ve egzersiz performansını artırır (96). Hasta hareketleri kontrol edebilmek amacıyla bir elini karnına diğerini göğsüne yerleştirerek, burnundan yavaş ve derin nefes alırken karnını şişirmeye, göğsünde hareket oluşturmamaya çalışır. Nefes alımı tamamlandınca ağızından nefesini üfleyerek verir.

Lateral Kostal Solunum

Lateral kostal solunum, göğüs ekspansiyonunu arttırmaya ve kontrol etmeye yardım eder. Hasta, otururken ellerini aksiller bölgenin altına, kostalar üzerinde göğüs kafesinin iki yanına yerleştirir. Diyafragmatik solunumda olduğu gibi nefesini burnundan alıp ağızından verir. İspirasyon sırasında direnç vererek de güçlendirme sağlanabilir.

Öksürme Teknikleri

Öksürük, solunum yollarından tahriş edici maddeyi veya aşırı salgıları ortadan kaldıran karmaşık bir koruyucu reflekstir (98). Öksürük, çevresel hasarlar, sıcaklık değişikliklerine ve sigara dumanı gibi uyaranlara maruz kalmaya bir yanıt olabilir (99). Öksürük, özellikle hava yolu bifürkasyonlarında larinks, trakea ve daha büyük bronşlardan başlatılabilir, ancak daha küçük bronşların, bronşiyollerin ve alveollerin uyarılmasıyla başlatılamaz. Öksürük temel olarak üç fazdan oluşur. İspiratuvar, kompresif (sıkıştırma) ve ekspulsif (patlama) fazlardır (100). Bazı yazarlar öksürüğün sonundaki gevşemeyi durma veya gevşeme fazı olarak adlandırmışsa da nadiren kullanılmaktadır (101). İspiratuvar fazda laringeal addüktör kaslar glottisi açar ve

inspiratuvar kaslar toraksı genişletmek ve yüksek bir inspiratuvar volüm oluşturmak için kasılır. Toraksın genişlemesi ekspiratuvar kas liflerini uzatır ve kasılmaları için iyi bir uzunluk-gerilim ilişkisi oluşturur. Sıkıştırma fazında ventriküler kıvrımlar birbirine yaklaşır ve epiglot laringeal girişi 0.2 saniye süreyle örter. Bu sırada ekspiratuvar kaslar neredeyse izometrik olarak kasılır ve subglottik, karın içi, intratorasik ve alveol içi basınçları artırır. Ekspulsif fazda aritenoid kıkırdaklar glottisi hızla açar (0.2-0.4 sn), ekspiratuvar kaslar ve hava yollarını dinamik olarak sıkıştırır ve trakea, gırtlak ve vokal kordlardan geçen hava karakteristik öksürüğü ses ile beraber üretir. Bu hareket sonucu saniyede 28.000 cm³'ye (ses hızının % 85'i) ulaşabilen yüksek bir ekspiratuvar hava akış hızı oluşturur (78). Hava yolu temizliğinde solunum egzersizi ile beraber yapıldığında daha etkin şekilde balgam çıkarma sağlanır.

Hastaya öksürme öğretilirken rahat bir yerde dik oturtulur. **“Burnunuzdan derin nefes alın ve bu sırada her iki omzunuzu yukarı başınıza doğru kaldırın. Gücünüzü toplarken 1 sn. nefesinizi tutun. Sonra aniden omuzlarınızı aşağı indirirken öne doğru eğilerek patlayıcı tarzda öksürün**” şeklinde açıklanır. Hasta doğru şekilde öğrenip yapıncaya kadar birkaç kez birlikte tekrarlanır.

Öksürük oluşturmada ya da etkin öksürmekte zorlanan hastalar için farklı teknikler mevcuttur.

Zorlu Ekspirasyon Tekniği

Aynı zamanda **“Huffing tekniği veya Huff öksürüğü”** de denir. Zorlu ekspiratuvar teknikte normal hacimdeki bir diyafragmatik solunum ve gevşemeyi takiben, glottis kapatılmadan, orta-düşük düzeyde akciğer hacimlerini 1-2 seferde zorlu şekilde vererek uygulanır. Burada amaç bronşial kollapsa neden olmadan, plevral basınçta daha düşük değişiklikler yaparak sekresyonları temizlemeye yardım etmektir. Bu işlem uygulanırken hastanın gırtlığından **“huff”** şeklinde ses çıkar (102).

Aktif Solunum Teknikleri Döngüsü

Zorlu ekspiratuvar tekniğin modifikasyonu ile oluşturulmuştur. Solunum kontrolü, torasik ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğinin ardışık olarak tekrarlanmasıyla uygulanır. Solunum kontrolü göğüs ve omuzların gevşemiş olarak diyafragmatik solunum tekniğiyle nazikçe normal derinlikte soluklar alınarak yapılır. Bu faz bronkospazmdan korunmaya yardım eder. Torasik ekspansiyon egzersizleri perküsyon, vibrasyon veya kompresyon ile uygulanabilen derin inhalasyon ve pasif,

gevşek bir ekshalasyonu içerir. Bu fazın amacı sekresyonların yerleştikleri yerden kopmasına yardım etmek, ventilasyonu arttırarak her bölgeye ulaştırmak ve zorlu ekspiratuar teknikte ihtiyaç duyulacak volümü sağlamaya yardım etmektir. Sonrasında yapılan ardışık zorlu ekspiratuar teknik ile sekresyonlar merkezi hava yollarına doğru hareketlenir (102,103).

Otojenik drenaj

Öksürük ve manevraların yol açabileceği hava yolu kapanmasını önlemek için kullanılan bir hava yolu temizleme tekniğidir. Kontrollü solunum yolu ile bireyin, bronşların farklı dallarında mümkün olan en yüksek hava akışına ulaşmasını sağlar.

Tedaviyi yönlendiren kişi, sırtüstü yatan hasta nefes alırken, hastanın baş kısmında durur ve uygulama sırasında ellerini hastanın göğsüne yerleştirerek, ekspirasyona basınç uygular ve sekresyonların ilerlemesine yardım eder. Ancak oturarak yapmak egzersizin kazançlarını daha çok arttırır. Uygulama sırasında diyafragmatik solunum kullanılır (104-106).

2.2.5. Egzersiz Programı Planlama ve Egzersizler

Egzersiz eğitim programı, hastanın endurans kapasitesi ve kas gücü değerlendirme sonuçlarına göre bireysel olarak yapılandırılır. Düzenleme yaparken; egzersizin yoğunluğu, süresi, sıklığı ve tipi hastaya göre planlanır. Egzersiz eğitimi programı, en az alt ekstremitte eğitimini içermelidir. Alt ekstremitteye yönelik endurans ve güçlendirme eğitimleri, ayrıca ev programı şeklinde evde kendi başına yapabileceği egzersizleri de kapsar.

Eğer hastanın tedavi alma imkânı varsa, düzenli tedaviye gelme, maliyet vb. ile ilgili bir sorun olmadan katılabilirse ideal PR'de üst ekstremitte egzersizleri de uygulanmalıdır. Üst ekstremitte için de endurans ve güçlendirme eğitimlerini planlamak gereklidir (1, 85). Bu programa esneklik, gevşeme, denge ve inspiratuar kas güçlendirme egzersizleri eklenebilir (1).

Egzersiz Tipi

KOAH hastalarında egzersiz programı düzenlenirken, geniş kas gruplarını içeren, tüm ekstremiteleri çalıştıran ve kardiyopulmoner performansı arttıran; aerobik, dirençli, izotonik, kalistenik, germe, gevşeme ve solunum egzersizlerini içermelidir (78, 107, 108) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Egzersiz tipleri ve özellikleri*

Egzersizler	Özellikleri
Aerobik	Büyük kasların ritmik ve dinamik olarak kasıldığı, dolaşım ve solunum sistemini çalıştırarak kardiyovasküler dayanıklılığı artıran egzersizlerdir (tempolu yürüyüş, koşu, yüzme vb.)
İzotonik	Kuvvet sabit tutularak, kasın hareket sırasında uzayıp kısaldığında oluşan hareketlerdir (örnek: normal eklem hareketleri)
Dirençli	Dirençli egzersiz, dinamik veya statik kas kasılmasına bir kuvvetle karşı koyulmasıyla gerçekleşir. Bu direnç; serbest ağırlık, özel cihazlar, kum torbaları, elastik bantlar, bir kişinin yardımı ile gerçekleşen manuel direnç ile sağlanabilir
Kalistenik	Kişinin kendi vücut ağırlığını kullanarak yaptığı egzersizlerdir
Germe	Yumuşak doku uzama kapasitesini ve eklem açıklığını arttırmak amacıyla kullanılan egzersizlerdir
Gevşeme	Kasların gevşemesini sağlamak amacıyla uygulanan tekniklerdir
Solunum	Solunum kapasitesini artırmak için uygulanan nefes teknikleridir. Derin solunum, bölgesel solunum egzersizleri vb.
Solunum Kas Eğitimi	Maksimum inspiratuvar basıncın ve ekspirasyon gücünün artırılması amacıyla taşınabilir yardımcı cihazlarla uygulanan egzersizlerdir
Denge	Statik ve dinamik dengenin düzenlenmesi ve korunması amacıyla uygulanan egzersizlerdir

* Tablo Prof. Dr. Yüksel Ersoy'un izniyle kullanılmıştır.

Endurans Eğitimi

Bu egzersiz tipi, kapillerlerden, oksidatif metabolizma enzimlerinden ve mitokondriden zengin tip I liflerinin sayısını artırır. Böylece doku oksijenizasyonu kolaylaşır ve dayanıklılık artar. Yapılan çalışmalarda yüksek şiddette dayanıklılık egzersizleri (maksimal iş yükü \geq %60) düşük şiddetli egzersizlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Başlangıç için hesaplanan değerlerle başlanarak, seansların devamında BORG Dispne Skalası'na göre 3-5 (orta-şiddetli) civarına ulaşıldığında sonlandırılacak şekilde artışlar yapılabilir. Egzersiz devamlı yapılabileceği gibi, düzenli aralıklarla da uygulanabilir. Koşu bandı, bisiklet ve kol ergometreleri dayanıklılığı arttırmak amacıyla kullanılır (108, 109).

Egzersiz Yoğunluğu

Egzersiz programı yapılandırılırken, bireyin özelliklerine uygun, emniyetli bir egzersiz şiddetinin, egzersiz testi sonuçlarına göre belirlenmesi gerekir. Egzersiz eğitiminin şiddeti ne kadar yüksek olursa, kazanımlar o kadar fazla olur. Dayanıklılık eğitiminde egzersiz hedefi seçilirken uygulanan teste göre (110-112);

- Tüketilen maksimum oksijen miktarı (VO_2max)'nın % 50-80'i,
- 6 dakika yürüme testi (6DYT) sırasında elde edilen verilere göre hesaplanan ortalama yürüme hızının % 60-80'i,
- Artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) ile hesaplanan tepe VO_2 değerinin % 65-85'i,
- Kardiyo pulmoner egzersiz testi (KPET) sırasında hesaplanan tepe VO_2 hızının

% 55-75'ine eşit düzeyde egzersiz şiddetini hedeflenmelidir.

Egzersiz Süresi ve Frekansı

Egzersiz süresi başlangıçta 10 dakika ile başlanıp, seanslar içinde yine hastanın toleransına göre en az 20-30 dk sürdürülmelidir. Seansların sıklığı haftada 2-5 seans şeklinde düzenlenebilir (108, 109). Egzersizi 10 dk devam ettiremeyen hastalarda aralıklı egzersiz eğitimi uygulanabilir. Egzersiz eğitimi programı 4-12 hafta (en az 16 seans olmak üzere), haftada 3-5 gün şeklinde uygulanabilir (113). Egzersiz eğitimi bırakıldığında kazanımlar kaybedildiğinden, egzersiz alışkanlığının devam ettirilmesi önemlidir.

Dirençli Egzersiz Eğitimi

KOAH hastalarında endurans eğitimi ile beraber dirençli egzersiz uygulaması kasların kuvvetlenmesi için çok önemlidir. Direnç egzersizleri serbest ağırlıklar (kum torbası, el ağırlıkları gibi), direnç lastikleri vb. (113) ile ya da hastalar kendi vücut ağırlıklarını (yoga gibi) (114) kullanarak uygulanabilir. Kuvvetlendirme eğitiminin şiddeti 1 maksimum tekrar (1MT) ile belirlenir. $1MT (kg) = 1.554 \times (7-10 MT, kg) - 5.181$, 1MT'nin % 40-50'inde hafif yoğunluk, % 50-60'ında orta yoğunluk olacak şekilde başlanır. Bir egzersiz için bir sette 8-12 tekrar yapılır. Hasta bir egzersizi üç set yapabiliyorsa ağırlık 1MT'nin % 80'ine kadar artırılabilir (her seferinde % 5 oranında 0,5-5 kg arasında) (115).

Esneklik ve Germe Egzersizleri

KOAH'lı hastalarda omurganın esnekliğinin korunması; torakal kaslarda kısalık gelişmemesi, derin nefes sırasında göğüs kafesinin hareketliliğinin sağlanması ve korunması açısından önemlidir. Zamanla hastalarda, gelişen solunum yetmezliğini telafi etmek ve yeterince nefes alabilmek adına ve/veya osteoporoz ve kas atrofileri nedeniyle postürlerinde değişimler meydana gelebilir. Gelişen postür değişiklikleri komorbiditelerle beraber GYA'ni olumsuz etkiler. Bu durumu ortadan kaldırmak amacı ile torakal bölgeye yönelik mobilizasyon, germe ve postür düzeltme egzersizlerinden yararlanılabilir. Esneklik ve germe egzersizlerinin ağrısız hareket sınırında, statik germe şeklinde, 5 ile 10 saniye süre ile en az 10 tekrar olacak şekilde yapılması önerilir. Egzersiz sırasında nefes tutulmamalıdır. Bu sırada sesli olarak sayı sayma, kontrollü nefes egzersizi gibi karın içi basıncı azaltacak, gevşetme sağlayacak yöntemler uygulanabilir. Esneklik egzersizleri için modifiye yoga egzersizleri de kullanılabilir (116).

Solunum Kas Eğitimi

Solunum kas kuvveti ve endüransının azaldığı durumlarda solunum kas eğitimi uygulanır. İnspiratuvar kas eğitimi diyafragmanın yorgunluğa karşı direncini artırır. Şiddetli dispne şikâyeti olan, egzersiz programına katılamayan, motivasyon düzeyi yüksek ve solunum kas kuvvetinde azalma olduğu belirlenen hastalarda yararlı olabilir (117).

2.2.6. Göğüs Fizyoterapisi

Göğüs fizyoterapisi (GF), havayollarında biriken sekresyon ve yabancı cisimlerin temizlenmesi için uygulanan tekniklerin tamamıdır (118). GF'nin amacı; uygun teknikle havayollarında biriken sekresyonları uzaklaştırarak hava yollarının erken kapanmasını önlemek, yani ventilasyonun devamını sağlamaktır (119). Postüral drenaj, perküsyon ve vibrasyon uygulamaları havayolunun açılmasına ve sekresyonların trakeaya doğru hareket etmesine yardım eder. Ardından yapılan öksürme manevraları, balgamın dışarı atılmasını sağlar. Solunum egzersizleri de solunum iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltır. GF'de kullanılan teknikler Tablo 2.9'da verilmiştir (120).

Tablo 2.9. Göğüs fizyoterapisinde kullanılan teknikler

1. Postüral Drenaj
2. Perküsyon
3. Vibrasyon
4. Öksürme Ve Sekresyon Uzaklaştırma Teknikleri <ul style="list-style-type: none">• Öksürme• Zorlu ekspirasyon tekniği• Aktif solunum döngüsü• Otojenik Drenaj• Mekanik hava verme-boşaltma
5. Pozitif Havayolu Basınç Uygulamaları
6. Yüksek Frekanslı Kompresyon/Ossilasyonu <ul style="list-style-type: none">• Yüksek frekanslı göğüs duvarı kompresyonu• Flutter• İntrapulmoner perküsyif ventilasyon
7. Mobilizasyon Ve Egzersiz

2.2.7. Beslenme Eğitimi

KOAH hastalarında malnutrisyona bağlı kaşeksi ve sarkopeni sık görülebilmektedir (121). Gerek yemek yerken artan dispne ve yemek sonrası gelişen dispepsi hastalarda yemek yeme alışkanlığında değişikliğe neden olur (122). Az besin aldıkça vücut kendisi için gerekli enerjiyi depolardan tüketir ve zamanla kas yıkımı artar. Aynı zamanda, kullanılan ilaçlardan kaynaklanan iştahsızlık da bu döngüye hizmet eder (123). Yapılan çalışmalar protein, vitamin ve minerallerden fakir beslenmenin inflamasyonu arttırdığı ve kardiyovasküler risk ile beraber solunum hastalığında ilerlemeye sebep olduğunu göstermiştir (124). Bu nedenle hastaların PR öncesinde ve sırasında diyetisyen kontrolünde takip edilerek gerekli desteğin sağlanması önemlidir.

2.2.8. Psikososyal Destek

Anksiyete ve depresyon, özellikle yaşam kalitesini bozarak ve tedaviye uyumu azaltarak, KOAH ile ilişkili morbiditenin önemli bir yüküne katkıda bulunur (125). KOAH'lı hastalarda tedavi edilmeyen ve yeterince tanınmayan depresyon ve anksiyete semptomları, fiziksel işlevler ve sosyal etkileşim üzerinde ciddi etkilere sahiptir, hastada yorgunluğu, hastalık algısını ve bunun sonucu olarak sağlık hizmetine

başvuruyu arttırır (126,127). Depresyon ve anksiyetenin belirlenmesi ve tedavisi çoğu zaman zordur. Çünkü semptomları KOAH'ın semptomlarıyla sıklıkla örtüşmektedir (128). Depresyon, anksiyetenin belirlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, KOAH hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmek ve sağlık hizmeti kullanımını azaltmak için kritik öneme sahiptir (129).

2.3. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyon (O_2^-) ve hidroksil radikal (OH^-) gibi çok çeşitli serbest oksijen radikallerini ve aynı zamanda hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi eşleşmemiş elektron içermeyen oksijen türevlerini içeren toplu bir terimdir. Normal metabolik süreçler sırasında her hücrede ROS oluşumu sürekli olarak gerçekleşir. ROS üretimi için hücresel bölgeler arasında mitokondri, mikrozoimler ve ksantinoksidaz gibi enzimler bulunur. Nötrofiller ve makrofajlar gibi aktive edilmiş fagositik hücreler büyük miktarlarda ROS üretir. Bu hücreler, zara bağlı nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz kompleksinin aktivasyonuna ve süperoksit anyonunun (O_2^-) oluşumuna yol açan inflamasyondan sigara dumanı veya diğer araçlar gibi solunan parçacıklarla karşılaştıklarında uyarılırlar. Diğer süperoksit anyon kaynakları arasında sitozolik ksantin oksidaz sistemi ve mitokondriyal solunum zinciri bulunur. Süperoksit anyon daha sonra kendiliğinden veya süperoksit dismutazların (SOD'ler) etkisi altında hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürülür (130).

SOD ailesi üç metaloenzimden oluşur: bakır-çinko (CuZn) - SOD (SOD1), manganez (Mn) -SOD (SOD2) ve hücre dışı (EC) -SOD (SOD3). O_2 ve H_2O_2 'nin kendileri orta düzeyde oksidanlar olmalarına rağmen, her iki tür de diğer moleküller ile etkileşimleri yoluyla biyolojik sistemlerde güçlü sitotoksik radikallerin oluşumu için kritiktir.

Örneğin, nötrofillerden lizozomal enzim miyeloperoksidaz, hipohalöz asitler (HOCl veya HOBr) oluşturmak için halojenürlerin (Cl, Br ve I) H_2O_2 tarafından oksidasyonunu katalize eder. O_2 ve H_2O_2 ayrıca yüksek derecede reaktif hidroksil radikalini ($-OH$) oluşturmak için serbest demir varlığında etkileşime girer.

Öte yandan, H_2O_2 'yi temizleyen ana enzim olan katalaz, H_2O_2 'yi suya dönüştürür ve SOD'larla uyum içinde hareket eder. H_2O_2 ayrıca glutatyon peroksidaz (GPx) tarafından suya deaktive edilir. Hücresel ve hücre dışı olmak üzere iki gruba ayrılabilen glutatyon peroksidazlar, selenyum bağımlı ve bağımsız antioksidan enzimler ailesidir.

İnflamatuvar bir ortamda, oksidatif stres varlığında abartılı nitrik oksit (NO) üretimi, peroksinitrit gibi güçlü oksitleyici reaktif nitrojen türlerinin (RNS) oluşumuna neden olabilir, bu da mitokondriyal solunumun inhibisyonuna neden olan nitrasyona, protein disfonksiyonu ve hücre hasarına neden olabilir. Nitrasyon, miyeloperoksidaz (MPO) gibi hem peroksidazların, H₂O₂'nin NO₂oksidasyonunu teşvik ederek aktivasyonu yoluyla da mümkündür. Ayrıca, NO₂'yi nitratlama ara maddelerine oksitleyebilen diğer oksidanlar, MPO ile katalize edilmiş Cl oksidasyonunun ürünü olan hipokloröz asidi (HOCl) içerir (131, 132).

Oksitleyicilerin normal üretimi, hücrelerin oksidatif strese karşı temel in vivo savunma mekanizmaları olan antioksidanlar tarafından dengelenir (133).

Bilinen iki antioksidan sınıfı vardır:

1) C vitamini (askorbik asit), E vitamini (-tocopherol), -karoten ve indirgenmiş glutatyon (GSH) (düşük moleküler ağırlıklı tiyol) dahil olmak üzere enzimatik olmayan antioksidanlar

2) GSH gibi enzimatik antioksidanlar; glutatyon redüktaz ve glutatyon içeren redoks sistemi peroksidaz ve süperoksit dismutazlara ek olarak, katalaz ve tioredoksinler, proteinleri indirgenmiş durumlarında tutmaktan sorumlu flavoprotein ailesine ait başlıca her yerde bulunan disülfid redüktazlardır. O₂⁻ ve H₂O₂ ile etkileşime giren ilgili antioksidanlar, bir geri bildirim mekanizması aracılığıyla düzenlenir. Böyle bir sistem aracılığıyla, bu enzimlerin ve O₂⁻ ve H₂O₂'nin sabit düşük seviyeleri korunur, bu da tüm sistemi tam olarak çalışır durumda tutar. Bu nedenle, bir bireyin oksidatif stresin zararlı etkilerini önleme yeteneği, kanın ve dokuların antioksidan kapasitesine bağlıdır (134). Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliğe oksidatif stres adı verilir.

ROS, serbest elektronların vericileri veya alıcısı olabilen, oksijen açısından zengin kararsız moleküllerdir. Reaktivitelerinin sonraki ürünleri daha da kararsızdır. Hücre içi ROS, membran lipid peroksidasyonu, DNA zinciri kırılmaları, enzimatik aktivitede değişiklikler gibi fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri indükleyebilir ve hücre içi sinyal kaskadlarını modüle edebilir. ROS'un etkisi, konsantrasyonlarına bağlıdır, yani yapısal değişiklikler, yüksek ROS konsantrasyonları ile ilişkilidir. Daha düşük ROS seviyeleri hücre proliferasyon kapasitesini azaltırken, apoptoz ve nekrozu indükler. Petrol egzoz partiküllerinin hücre canlılığı, oksidatif stres oluşumu, DNA

hasarı ve insan akciğer epitel hücrelerinde ve murin makrofajlarda iltihaplanma üzerindeki etkileri açıklanmaktadır (135).

Akciğerler, yüksek oksijenli bir ortama sahiptir ve mukus salgılanmasını uyararak, antiproteazları inaktive ederek ve hücre proliferasyonunun veya apoptozunun düzenlenmesiyle hücre dışı matrisin ve kan damarlarının yeniden modellenmesinde önemli olan ROS'un aracılık ettiği hasara duyarlıdır. Artmış ROS seviyeleri, transkripsiyon değişikliği, sinyal transdüksiyonu veya proinflamatuvar araçların gen ekspresyonu gibi enflamatuvar reaksiyonlarla ilişkilidir (1). Solunum sisteminde ROS, hava kirleticileri, sigara dumanı, yüksek irtifa hipoksisi ve ortamdaki bazı mesleki tozlar gibi az veya çok inhalatif gazlı veya partikül ajanlardan eksojen olabilir veya bakteri, virüs veya mantar gibi patojenler gibi bu tür bulaşıcı maddelere karşı savunma mekanizmaları bağlamında endojen olarak oluşturulmuş olabilir (136).

ROS, peptit zincirinin parçalanmasına, proteinlerin elektrik yükünün değişmesine, proteinlerin çapraz bağlanmasına ve spesifik aminoasitlerin oksidasyonuna neden olabilir ve bu nedenle spesifik proteazlar tarafından parçalanarak proteolize duyarlılığın artmasına neden olabilir. Proteinlerdeki sistein ve metiyonin kalıntıları, oksidasyona özellikle daha duyarlıdır. Sülfhidril gruplarının veya metiyonin kalıntılarının oksidasyonu proteinlerde konformasyonel değişikliklere, protein açılmasına ve bozulmaya neden olur. Aktif bölgelerinde veya yakınında metalleri olan enzimler, özellikle metal katalizli oksidasyona daha duyarlıdır. Enzimlerin oksidatif modifikasyonunun aktivitelerini engellediği gösterilmiştir. Bazı durumlarda, proteinlerin spesifik oksidasyonu yer alabilir. Örneğin, metiyonin, metiyoninsülfoksit ve fenilalanin, o-tirosin'ye oksitlenebilir; sülfhidril grupları, disülfür bağları oluşturmak için oksitlenebilir ve karbonil grupları, proteinlerin yan zincirlerine dahil edilebilir (137).

Tiyoller hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfhidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metiyonin gibi) tiyol grupları ROS'un primer hedef noktasıdır (138). Tiyoller (RSH) oksidanlar yoluyla oksidasyona uğrar ve disülfid (RSSR) bağlarını oluştururlar (139). Disülfid bağı kovalent bağ özelliğindedir ve SS-bağı veya disülfid köprüsü olarak isimlendirilir. Oksidatif stres durumunda sistein kalıntılarının okside edilmesi protein tiyol grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyol grupları arasında geri dönüşümlü disülfidlerin oluşumuna yol açar. Disülfid bağları

tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir ve böylece tiyol-disülfid dengesi korunmuş olur (140). Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir. Tiyol ve Disülfidlerin proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, fonksiyonlarının regülasyonu, enzim fonksiyonlarının regülasyonu, reseptörlerde, taşıyıcılarda, Na-K kanalında, transkripsiyonda rolleri vardır. Dinamik tiyol/disülfid denge durumu, antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında yer alır. Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır (141, 142).

Proteinlerin tiyol grupları, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları ve diğer tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına reduklenebilir ve böylece tiyoldisülfid dengesi sürdürülür. Tiyoldisülfid denge ölçümleri, NativeTiyol (-SH), dinamik Disülfid (-S-S-), toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin Dinamik “-SH/-S-S-” homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılır (142, 143).

2.4. Kreatin Kinaz ve Kreatin Kinaz-İzoenzim MB

Kreatin kinaz (CK; EC 2.7.3.2), çeşitli çizgili ve düz kaslarda ve beyinde bulunur. Kasılma dokularında yüksek enerjili fosfat üretimi ve kullanımının önemli bir enzim düzenleyicisidir. Serum CK aktivitesi, iskelet kası ve miyokardiyumdaki yaralanmaların hassas bir göstergesi olarak rutin olarak ölçülür. CK, sitoplazmada üç izozime (CK-MM, CK-MB ve CK-BB) ve mitokondride iki izozime (sarkomerik olmayan ve sarkomerik) sahiptir. CK izozimleri, doku dağılımlarından dolayı yaralanan doku hakkında daha spesifik bilgi sağlar. CK-MM, kas distrofisi gibi iskelet kası hastalıklarında, akut miyokardiyal enfarktüsünde (AMI) kreatin kinaz-miyokard izoenzimi (CK-MB) ve beyin hasarında ve mide-bağırsak sisteminin habis tümöründe CK-BB'de faydalıdır. CK-MB, enzim aktivitesi veya kütle konsantrasyonu ile ölçülür ve sadece akut myokard infarktüsü (AMI) tanısında değil, aynı zamanda şüpheli AMI ve kararsız anjında da bir belirteç olarak ölçülür.

Kas yaralanmalarının şiddetini saptamak için yararlı bir gösterge olan mitokondriyal CK ve CK bağlantılı immünoglobulin, büyük moleküler boyutları

nedeniyle makro-CK olarak kabul edilir (144). Klinikte bireylerin iskelet kasında CK ve kalp dokusunda CK-MB değerlendirmesi ile bu dokulardaki durum hakkında önemli bilgiler elde etmek için kullanılmaktadır. En önemli kullanım alanı ise iskelet kası veya kalp kasında hasar olup olmadığının belirlenmesidir (14). Miyokard infarktüsü tanısında kullanılan CK-MB ayrıca, inflamatuvar iskelet kası hastalıkları için de güvenilir bir göstergedir. CK, hücrel nekrozisin endekslerinden biridir ve iskelet kaslarındaki doku zararı gibi klinik durumlarda iskelet kas hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (15). Ayrıca, kreatin kinaz izoformlarının ölçümü, kas döngüsünün akut mu yoksa kronik mi olduğu hakkında bilgi sağlayabilir (145). Total CK düzeyi yaş, cinsiyet, ırk, kas kütlesi, fiziksel aktivite ve iklimsel koşullara bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (146).

2.5. Laktat Dehidrojenaz

Laktatdehidrojenaz (LDH), tüm vücut hücrelerinde bulunur, ancak normal koşullarda bu enzimin yalnızca küçük bir miktarı kan dolaşımında tespit edilebilir. LDH, hücreler hasar gördüğünde veya yok edildiğinde hücrelerden kan dolaşımına salınır. Bu nedenle LDH testi, hücrelerin yaralanmasının genel bir belirteci olarak kullanılabilir. LDH yükselmeleri, toplam LDH veya LDH izoenzimleri olarak ölçülebilir. Toplam LDH seviyesi, beş farklı LDH izoenziminin genel bir ölçümüdür (147)

Ekstraselüler boşlukta LDH gibi sitoplazmik hücrel enzimler, bu alanda başka metabolik fonksiyon olmamasına rağmen, tüm ana organ sistemlerinde bulunan bir enzim olduğundan faydalıdır. Patolojik koşulların neden olduğu hücre bütünlüğünün bozulduğu çok sayıda durumda serum LDH aktivitesi anormaldir. Toplam serum LDH aktivitesindeki artış oldukça spesifik olmasa da (148) LDH aktivite düzeylerinin ve serumdaki izoenzim modelinin ölçümü, KOAH'ın hastalık süreci hakkında ek bilgi sağlayabilir (149).

3. MATERYAL VE METOT

Söz konusu tez çalışması için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (2019/107) onay alınmıştır. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı KOAH polikliniğine PR için başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 21 hasta, onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmamıza katılan hastalar, tedaviye ayaktan gelme olanaklarına göre iki gruba ayrılmıştır. İkamet yeri şehir dışında olan ya da aynı şehirde olup, günlük gidip gelme açısından ulaşım problemi yaşayan hastalar için yatarak tedavi sağlanmıştır. Diğer hastalar ayaktan günlük gelip giderek çalışmaya katılmıştır. Ayaktan tedavi grubuna 11 hasta, yatarak tedavi alan gruba 10 kişi dâhil olmuştur.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 40 yaş üzeri KOAH tanısı almış hastalar
- Egzersiz yapmasına (koşu bandı, bisiklet ergometresi ve kol ergometresi kullanmasına) engel olacak nörolojik, muskuloskeletal, psikiyatrik problemi olmayan hastalar
- Düzenli şekilde, aksatmadan tedaviye devam edecek hastalar
- Kardiyak açıdan egzersiz yapmasında problem olmayan hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- KOAH olmayan hastalar
- Akciğer kanseri ve diğer malinitesi olan hastalar
- Son 6 ay içerisinde PR tedavisi alanlar
- Egzersiz yapmasına engel olacak nörolojik ve/veya muskuloskeletal problemi olan hastalar
- Egzersiz programına katılmasına engel olacak psikiyatrik problemi olan hastalar

- Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü, pulmoner emboli gibi akut problemi olan hastalar

3.3. Değerlendirmeler

Hastalara PR'a alınmadan önce yapılan rutin değerlendirmeler yapıldı. Bu değerlendirmeler Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. PR öncesi yapılan değerlendirmeler

Birim	Değerlendirme	
Göğüs hastalıkları	Fizik Muayene	Elektrokardiyografi
	Akciğer grafisi	Solunum Fonksiyon Testleri
	Tam kan-Biyokimya	
Kardiyoloji	Fizik Muayene	Ekokardiyografi
Psikiyatri	Anksiyete, kaygı ve depresyon anketleri	Görüşme (Psikolog ile)
Nutrisyon	Kas-yağ oranı ölçümü	Görüşme (Diyetisyen ile)
FTR	Fizik Muayene	Altı dakika yürüme testi
	Postür analizi	Bir maksimum tekrar testi
	Kas kuvvet testleri	Kavrama kuvveti

3.3.1. Altı Dakika Yürüme Testi

KOAH'lı hastalarda fiziksel fonksiyonları değerlendirmek için alan testleri kullanılmaktadır. 6 dakika yürüme testi (6DYT) KOAH'lı olgularda en yaygın kullanılan alan testidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan yürüme testidir (150, 151). 6DYT, kapalı ortamda 30m'den 100m'ye kadar değişen koridor uzunluklarında uygulanabilir. Birincil ölçüm hedefi, 6 dakikalık süredeki yürüme testi mesafesinin (6DYTM) ölçümüdür. 2002 yılında ATS tarafından 6DYT'nin standardizasyonuna yönelik bir rehber yayınladı (152). Bu rehberle 6DYT öncesi ve sırasında hastalara söylenmesi gereken sözel komutlar, uygulanma kuralları standart hale getirildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. 6 dakika yürüme testinde uygulanacak kurallar ve komutlar

-
- **Yürüyüş alanı olarak 30-100m’lik düz, engelsiz bir zemin kullanılmalı.**
 - **Alan 3 m.de bir düz bir hatta işaretlenerek yürünen tur ile beraber yürünen mesafenin metre değeri hesaplanabilmeli.**
 - **Yürümeye uygun, rahat ve hareket yeteneğini kısıtlamayan kıyafet ve ayakkabı giyilmeli.**
 - **Oksijen desteğine ihtiyaç duyan olgulara test sırasında oksijen desteği verilmeli.**
 - **Testin hemen öncesinde ısınma egzersizi ve deneme yürüyüşlerine izin verilmemeli.**
 - **Tekrar testi için en az 1 saat dinlenme zamanı tanınmalı.**
 - **Pulse oksimetre ile saturasyon ve nabız takibi yapılmalı.**
 - **Test öncesi anlaşılır bir dille hastaya test ile ilgili tüm açıklamalar yapılmalı.**
 - **Testi uygulayan kişi hasta ile birlikte yürümemeli.**
 - **Cesaretlendirici sözel uyarılar dışında vücut dili ile uyarılarda bulunulmamalı.**
 - **Cesaretlendirici sözler olarak “iyi gidiyorsunuz”, “bu hızınızı koruyun”, “testin bitimine 4 dakika kaldı” gibi ifadeler 1’er dakika ara ile söylenmeli.**
-

6DYT standart protokolü; 30m’lik düz bir koridorda ve açık alanda uygulanır. Her 3 metreye işaret konması önerilir. Rahat kıyafet ve ayakkabı giyen hasta sözel uyarılarla yürütülür. Test öncesi ve sonrası kalp hızı, kan basıncı ve oksijen saturasyonu (SpO₂) değerlerinin ölçülmesi önerilir (153).

6DYT hastalara uygulanmadan önce hastalara bu test ile ilgili gerekli bilgiler verildi. Hastalardan 30m’lik düz koridorda ileri ve geri şeklinde koşmadan mümkün olabildiği kadar hızlı yürümeleri istendi. Eğer kendilerini çok kötü hissedilerse durup dinlenebilecekleri söylendi. Hastalar en az 10 dakikalık istirahat sonrası yürütüldü. Hastalara kendilerini hazır hissettikleri anda zaman sayacının başlatılacağı söylendi. Hastalara test sırasında gerekli sözlü talimatlar verildi. Gidiş ve dönüş 1 tur=60m olarak kabul edildi. Hastaların attıkları tur sayısı ve sonunda durdukları metre üzerinden toplam kaç metre yürüdükleri hesaplandı. Hastaların test öncesi ve sonrası kalp hızı, kan basıncı ve SpO₂ değerleri kaydedildi.

3.3.2. 1 (Bir) Maksimum Tekrar Testi

Üst ve alt ekstremitte eğitimi için ideal ağırlığın belirlenmesinde Ries ve arkadaşlarının uyguladıkları yöntem modifiye olarak kullanılmıştır (154). Hasta oturur pozisyonda iken eline ağırlık verilmiştir. Düşük ağırlık ile başlanıp giderek artırılmıştır. Hastadan elinde ağırlık ile omuz abduksiyonu ve fleksiyonunu 10 kez yapması istenmiştir. 10 defa yorgunluk oluşmadan kaldırabildikleri maksimum ağırlık, hastaya üst ekstremitte egzersizi için ideal ağırlık olarak belirlenmiştir. Alt ekstremitte için de aynı yöntem ile dik oturur pozisyonda diz fleksiyon ekstansiyonu yaptırılarak bulunmuştur.

3.3.3. Kavrama Kuvveti

Hastalar sandalyede dik oturur pozisyonda, ölçülecek kol dirsekten 90° fleksiyon pozisyonu verilerek gövdeye bitişik yerleştirildi. El bileği nötral pozisyonda el dinamometresi (Baseline hand dynamometer-Fabrication Enterprises Inc. NY, USA) tüm parmaklarla kavranarak ölçüm yapıldı (155). Ölçüm üç kez tekrar edilerek her bir ölçüm ayrı ayrı kaydedildi. Tekrar edilip kaydedilen bu üç ölçümün içindeki en yüksek değer seçilerek kavrama kuvveti değeri olarak alındı.

3.3.4. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testleri Göğüs Hastalıkları polikliniği, solunum fonksiyon test laboratuvarında, V max (Viasys-Healthcare-2007 GmbH, Hoechberg, Germany) marka cihaz ile yapıldı. Hastalar FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ parametreleri ile değerlendirildi (156).

3.3.5. St. George Solunum Anketi (SGRQ=St.George Respiratory Questionnaire)

SGRQ, solunum hastalıklarına özel olarak düzenlenmiş bir ankettir. Astım ve KOAH'lı hastalarda hastalığın günlük yaşamlarındaki etkisini belirlemek ve aynı zamanda uygulanan tedavilerin hastadaki ve yaşam kalitesindeki değişimleri göstermek amacıyla yapılmaktadır. 1991 yılında Jones tarafından düzenlenmiştir. Hastaların kendi kendilerine cevaplayacağı, şıklardan kendine uyanı seçtiği ve beraberinde evet- hayır şeklinde durumunu özetleyecek sorulardan oluşmaktadır. Semptom, aktivite ve etki bölümlerinden oluşur. Semptom soruları 5'li Likert ölçeğine göredir. Aktivite ve etki bölümünde evet- hayır şeklindeki sorular yer alır. Hesaplama semptom skoru, aktivite

skoru, etki skoru, toplam skor hesaplanır. Toplam skor 0 (çok iyi sağlık) -100 (çok ağır hastalık) arasında değişir. Toplam skor ve her alt bölümdeki en az 4 ünitelik değişim klinik olarak anlamlı kabul edilir (157).

3.3.6. Laboratuvar Bulguları

Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası rutin hemogram için mor tüpe, biyokimya, tiyol-disülfit bakılması için sarı tüpe (EDTA'lı- etilendiamintetraasetik asit) kan alındı. Hemogram Colter LH 780 Hematology Analyzer (BeckmanCoulter, USA) ile biokimya numuneleri Beckmanau 480 cihazı ile sedimentasyon Eventus cihazı ile CRP Siemens Bn II cihazı ile çalışıldı.

Her hastadan biyokimya tüpüne 4cc kan alınarak 4000 devirde 10 dakika santrifüj (Hettichzentrifugen, Rotina 380, Germany) edildi. Plazması ayrılan örnekler -80C° de muhafaza edilerek planlanan sayıya ulaştığında kuru buz ile Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına gönderildi. Dinamik tiyol/Disülfid dengesi bir otomatik kimyasal analizör (an automated clinical chemistry analyser-Roche-Cobas 501, Mannheim, Germany) ile değerlendirildi. Biyokimya tetkiki için alınan kanlarda LDH, CK, CK-MB değerleri oksidatif stres göstergesi olan Nativtiyol, Total tiyol ve Disülfid değerleri ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi değere göre, Nativtiyol, Total tiyol değerlerinde artma, Disülfid değerinde azalma oksidatif stres düzeyinde azalma olarak değerlendirildi (143).

3.4. PR Tedavisi

PR programı uygulanacak hastalara uygulanan 6 dakika yürüme testi (6DYT), 1 maksimum tekrar testi (1MTT), denge, postür ve yürüme analizi, yağsız kas kitlesi (FFM) sonuçlarına göre egzersiz reçetesi düzenlendi. Her hasta haftanın 5 günü olacak şekilde programa alındı. Programa başlamadan önce hastalar monitörize edilerek nabız, tansiyon ve saturasyon değerleri kaydedildi. Programda her hastaya ısınma amaçlı üst ve alt ekstremitayı içeren EHA (Eklem hareket açıklığı) egzersizleri 10 tekrarlı olarak yaptırıldı. Kısa süreli dinlenmenin ardından koşu bandında (Prowellness T-15, USA) ilk 2- 3 gün 10 dakikadan başlanarak hastanın performansına göre 20 dakika olacak şekilde giderek süre arttırıldı. Koşu bandında yürüme hızı 6DYT'ine göre hesaplanan değerde başlanarak günler içinde hastanın toleransına göre (BORG skalasına göre dispne algısı 4-5'i geçmeyecek şekilde egzersiz yoğunlukları ayarlanarak) maksimum 5 km/saat olacak şekilde düzenlendi. Koşu bandında yürürken 2 dakika ara ile nabız ve saturasyon

verileri kaydedildi. Yürümesini tamamlayan hastanın oturtularak dinlenmesi sağlandı. Bu sürede monitorize edilerek nabız, tansiyon ve saturasyon değerleri kaydedildi. Bisiklet ergometresinde (Spirit fitness-CR 800, USA) ilk 2-3 gün direnç verilmeden 10 dakika egzersiz yaptırıldı. Sonrasında 6DYT'ine göre hesaplanan değerde direnç ile başlanıp arttırılarak 20 dakika boyunca uygulama yapıldı. 2 dakika ara ile nabız ve saturasyon verileri kaydedildi. Egzersizini tamamlayan hasta oturtularak dinlenmesi sağlandı. Bu sürede monitorize edilerek nabız, tansiyon ve saturasyon değerleri yeniden kaydedildi. Kol ergometresinde (Thera-fit plus-Germany) 10 dakika ile başlanıp, 2-3 gün içerisinde 20 dakikaya çıkıldı. Arada dinlenen hastaya paralel barda denge ve güçlendirme egzersizleri, sandalyede oturarak üst ve alt ekstremitesi için 1MTT'nin %35-40'ında başlanarak toleransa göre % 65-70'ine kadar değerde 5-10 tekrarlı 1 set ağırlık çalışması yaptırıldı.

Tedavide; bölgesel solunum egzersizleri, büyük dudak solunumu, kontrollü solunum, gevşeme egzersizleri öğretilerek uygulaması sağlandı. İhtiyacı olan hastalar ($SpO_2 < 90$) tüm FTR (Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon) değerlendirmeleri ve uygulamalar süresince nasal kanülle (2-3 L/dk.) oksijen desteği aldılar. Hastalara tedavileri boyunca hastalık bilgisi, doğru ilaç kullanımı, enerji koruma prensipleri, doğru nefes alma ve sekresyon çıkarma, doğru beslenme konularında eğitim verildi. Toplam tedavi 16 seans olarak uygulandı. PR uygulanan hastalara tedavi sonrası Tablo 3.3' te yer alan değerlendirmeler yapıldı.

Tablo 3.3. PR sonrası değerlendirmeler

Değerlendirme

- Tam kan-Biyokimya
 - Solunum Fonksiyon Testleri
 - Kas-yağ oranı ölçümü
 - Postür analizi
 - Kas kuvvet testleri
 - Altı dakika yürüme testi
 - Bir maksimum tekrar testi
 - Kavrama kuvveti
-

3.5. İstatiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 22.0 ile yapılmıştır. Araştırmadaki değişkenlerimize ilişkin verilerin tanımlanmasında nicel veriler ortalama, standart sapma (SD) ile nitel veriler sayı (n)ve yüzde (%) ile sunulmuştur. Değişkenlerimize ilişkin nicel verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin testinde Shapiro Wilk normallik testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerin analizinde paired samples-t testi, uymayan verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için normal dağılım gösteren veriler için Pearson, göstermeyen veriler için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Genel olarak, 'Cohen d' değerinin yorumlanması: $d \geq 1$ çok büyük etki, $0.8 =$ büyük etki, $0.5 =$ orta etki, $0.2 =$ küçük etki olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 4.1’de verilmiştir. GOLD sınıflamasına göre değerlendirildiğinde hastaların % 66.7 gibi büyük çoğunluğunun D grubu hastalardan, semptomları fazla olanların (mMRC \geq 2) çoğunlukta olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan 21 hastanın yaş ortalaması 63 \pm 7.31’dir. Hastaların 11’i ayakta gelerek, 10’u da hastanede yatarak tedavi almıştır. Tedaviye katılan hastaların büyük çoğunluğu erkektir.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri

Parametreler	n	%
GOLD (A/B/C/D)	3 / 4 / 0 / 14	14.3 / 19 / 0 / 66.7
mMRC (1/2/3/4)	3 / 9 / 2 / 7	14.3 / 42.9 / 9.5 / 33.3
Cinsiyet (E/K)	20 / 1	95.2 / 4.8
Tedavi durumu (Ayaktan / yatan)	11 / 10	47.6 / 52.4
Yaş (ortalama\pmSD) (min-max)	63 \pm 7.31 (49-76)	

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası, vücut kitle indeksi (VKİ), yağsız kas kitlesi (YKK), kavrama kuvveti (KK), 6 dakika yürüme mesafesi (6 DYM), 1 maksimum tekrar testi (1MTT), SFT değerleri, LDH, CK, CK-MB, oksidatif stres belirteçleri ve indeksleri olan nativetiyo (NT), total tiyo (TT), disülfid (DS), Disülfid/Nativetiyo (DS/NT), Disülfid/total tiyo (DS/TT), nativetiyo/ total tiyo (NT/TT) değerleri, başlangıç, bitiş ve toparlanma SpO₂ ve nabız değerleri, SGRQ skorları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Veriler incelendiğinde 1 MTT üst ekstremitte ve alt ekstremitte ölçüm sonuçları, 6 DYM, SFT sonuçları, SGRQ’nin tüm skorlarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Hastaların egzersiz öncesi, sonu ve 2 dakika toparlanma sonrası SpO₂ ve nabız değerleri incelendiğinde, SpO₂’nin başlangıç, nabızın da başlangıç ve toparlanma evrelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Sonuçların etki büyüklüğü incelendiğinde VKİ, 1MTT alt ekstremitte, 6 DYM, FEV₁/FVC, SGRQ’un tüm skorlarında çok büyük etkiye sahip olduğu, FVC %’sinde orta, DS, indeksler, SPO₂ başlangıç ve toparlanma, nabız başlangıç, egzersiz sonu ve toparlanma, 1MTT üst ekstremitte değerinde küçük etki gösterdiği saptanmıştır.

Hastaların tüm verileri dikkate alındığında en büyük etkinin FEV₁/FVC düzeyinde olduğu görülmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bulgularının değerlendirilmesi

		Tedavi Öncesi M±SD (I)	Tedavi Sonrası M±SD (J)	p	Fark(J-I)	Cohen d
Vücut kitle indeksi		23.64±4.92	23.58±4.73	0.382	-0.06	2.109
Yağsız kas kitlesi		55.03±8.97	55.66±9.19	0.123	0.63	0.246
6 DYM		311.19±127.38	453.33±77.67	<0.001	142.14	1.347
FEV ₁		1080±618.38	1289.05±814.15	<0.001	209.05	0.289
FEV ₁ %		37.00±17.75	43.81±23.19	<0.001	6.81	0.329
FVC		2075.24±744.07	2338.57±960.82	<0.001	263.33	0.306
FVC %		55.81±15.85	62.52±21.00	<0.001	6.71	0.598
FEV ₁ / FVC		50.80±12.94	64.19±13.39	<0.001	13.39	4.836
FEF ₂₅₋₇₅		540.48±454.40	677.14±602.18	0.007	136.66	0.256
LDH		271.10±139.53	254.05±121.05	0.391	-17.05	0.129
CK		95.24±70.84	90.67±66.66	0.185	-4.57	<0.001
CK-MB		22.89±18.23	24.67±21.58	0.249	1.78	0.088
NT		358.95±106.79	370.14±76.63	0.325	11.19	0.120
TT		403.05±110.71	407.61±80.06	0.426	4.56	0.047
DS		19.66±4.48	18.73±3.42	0.217	-0.93	0.233
DS / NT (indeks 1)		5.66±1.62	5.18±1.16	0.141	-0.48	0.340
DS / TT (indeks 2)		5.10±1.26	4.68±0.93	0.121	-0.42	0.379
NT / TT (indeks 3)		89.87±2.52	90.62±1.88	0.143	0.75	0.337
SPO ₂	Başlangıç	95.19±2.02	95.95±1.96	0.040	0.76	0.381
	Egzersiz sonu	89.95±3.98	90.62±5.85	0.285	0.67	0.133
	Toparlanma	94.62±2.51	95.29±3.45	0.147	0.67	0.222
NABIZ	Başlangıç	94.05±15.81	89.14±10.69	0.028	-4.91	0.363
	Egzersiz sonu	117.14±14.22	112.38±15.67	0.109	-4.76	0.318
	Toparlanma	101.57±16.66	95.81±14.66	0.045	-5.76	0.367
SGRQ	Semptom	72.84±18.31	43.96±15.39	<0.001	-28.88	1.707
	Aktivite	84.93±22.06	14.26±14.37	<0.001	-70.67	3.796
	Etki	65.33±24.31	10.85±10.95	<0.001	-54.48	2.889
	Toplam	72.59±20.42	17.53±11.16	<0.001	-55.06	3.346
Kavrama kuvveti	Sağ el	28.43±6.75	27.71±6.60	0.099	-0.72	0.107
	Sol el	26.48±5.71	26.57±6.22	0.434	0.09	0.015
1 MTT	Üst ekst	7.45±3.59	9.14±4.50	<0.001	1.69	0.415
	Alt ekst	14.57±1.31	19.50±1.70	<0.001	4.93	3.248

P < 0.05

Hastaları ayaktan ve yatan grubu olarak ele aldığımızda tedavi öncesi ve sonrası değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir. Hastalar değerlendirildiğinde tedavi öncesi, 1MTT üst ekstremitte, FVC %, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, DS, egzersiz sonu SpO₂ ve nabız,

başlangıç nabız, SGRQ aktivite, etki, toplam skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tedavi sonrasında ise, FVC %, FEV₁, FEV₁ %, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, CK, NT, TT, toparlanma SpO₂ ve nabız, SGRQ etki ve toplam skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tablo 4.3. Tedavisini yatarak ve ayaktan alan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması

	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI			
	Ortalama±SD			Ortalama±SD			
	YATAN	AYAKTAN	p	YATAN	AYAKTAN	p	
Vücut kitle indeksi	22.24±4.68	24.91±4.71	0.111	22.55±5.06	24.51±4.39	0.177	
Yağsız kas kitlesi	54.38±9.57	55.61±8.81	0.381	55.78±9.93	55.55±8.94	0.479	
6 DYM	283.00±136.46	336.82±119.04	0.173	435.00±74.57	470.00±80.12	0.158	
FVC	1849.00±329.76	2280.91±954.83	0.092	1993.00±569.93	2652.73±1151.53	0.057	
FVC %	48.10±7.89	62.82±18.25	0.015	51.20±14.25	72.82±21.32	0.007	
FEV1	833.00±271.41	1304.55±762.90	0.039	975.00±486.01	1574.55±961.67	0.046	
FEV1 %	27.40±8.04	45.73±19.91	0.007	32.40±14.79	54.18±25.11	0.014	
FEV1 / FVC	45.61±9.03	55.53±14.48	0.040	58.00±10.90	69.82±13.36	0.020	
FEF 25-75	332.00±105.59	730.00±565.65	0.022	436.00±267.71	896.39±741.43	0.039	
LDH	293.60±139.80	250.64±142.76	0.248	229.9±62.79	276.00 ±157.00	0.199	
CK	82.20±67.85	107.09±74.62	0.218	64.30±38.67	114.64±78.82	0.042	
CK-MB	26.26±22.26	19.83±14.03	0.433	16.78±8.98	26.11±13.02	0.200	
NATİVE TİYOL	383.60±103.13	336.55±109.90	0.162	390.80±85.29	351.36±66.20	0.128	
TOTAL TİYOL	436.40±102.26	372.73±113.93	0.097	429.90±86.54	387.36±71.64	0.120	
DISÜLFİD	21.40±4.08	18.09±4.42	0.040	19.55±2.45	18.00±4.09	0.152	
DS/NT	5.57±1.07	5.75±2.04	0.398	5.22±1.32	5.15±1.05	0.452	
DS/TT	4.99±0.87	5.19±1.58	0.359	4.70±1.07	4.66±0.85	0.460	
NT/TT	89.99±1.74	89.77±3.16	0.422	90.57±2.14	90.66±1.71	0.458	
SPO ₂	Başlangıç	95.30±2.11	95.09±2.02	0.410	95.80±2.61	96.09±1.22	0.377
	Egzersizsonu	87.90±3.57	91.82±3.48	0.010	89.30±7.64	91.82±3.54	0.180
	Toparlanma	94.20±2.78	95.00±2.32	0.241	93.90±4.12	96.55±2.20	0.040
NABIZ	Başlangıç	101.00±12.62	87.73±16.26	0.026	91.60±10.29	86.91±11.03	0.164
	Egzersizsonu	124.10±12.15	110.82±13.77	0.014	116.40±13.41	108.73±17.28	0.137
	Toparlanma	108.50±11.91	95.27±18.32	0.340	103.70±12.23	88.64±13.29	0.007
SGRQ	Semptom	78.31±18.90	67.86±17.07	0.101	48.16±16.43	40.14±14.03	0.121
	Aktivite	94.48±5.56	76.25±27.78	0.029	19.42±17.39	9.58±9.51	0.060
	Etki	76.61±14.35	55.07±27.45	0.020	16.96±13.48	5.29±2.23	0.012
	Toplam	82.46±10.37	63.61±23.48	0.015	23.20±13.43	12.38±5.04	0.018
Kavrama kuvveti	Sağ el	29.00±4.64	27.91±8.43	0.361	28.40±5.71	27.09±7.54	0.331
	Sol el	27.40±4.24	25.64±6.88	0.247	27.40±5.12	25.82±7.25	0.287
1 MTT	Üst ekst	6.05±4.19	8.72±2.50	0.044	8.70±5.15	10.77 ±3.31	0.142
	Alt ekst	12.40±7.70	16.54±3.23	0.071	16.90±9.77	21.86±4.77	0.075

P < 0.05

Ayaktan ve yatarak PR alan hastaların grup içi tedavi öncesi ve sonrası ortalamaları ve etki büyüklükleri Tablo 4.4 ve Tablo 4.5’te verilmiştir. Yatan hastalarda 1 MTT üst ve alt ekstremitte, 6DYM, FEV₁, FEV₁ %, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, CK-MB, başlangıç nabız ve SGRQ’un tüm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 4.4. Tedavisini yatarak alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verilerinin değerlendirilmesi

		YATAN HASTALAR				
		TEDAVİ ÖNCESİ (M±SD) (I)	TEDAVİ SONRASI (M±SD) (I)	p	Fark (J-I)	Cohen d
	Vücut kitle indeksi	22.24±4.68	22.55±5.06	0.188	0.31	0.063
	Yağsız kas kitlesi	54.38±9.57	55.78±9.93	0.330	1.4	0.143
	6 DYM	283.00±136.46	435.00±74.57	0.001	152	1.382
	FVC	1849.00±329.76	1993.00±569.93	0.144	144	0.309
	FVC %	48.10±7.89	51.20±14.25	0.173	3.1	0.269
	FEV1	833.00±271.41	975.00±486.01	0.048	142	0.003
	FEV1 %	27.40±8.04	32.40±14.79	0.032	5	0.420
	FEV1 / FVC	45.61±9.03	58.00±10.90	<0.001	12.39	1.237
	FEF 25-75	332.00±105.59	436.00±267.71	0.049	104	0.511
	LDH	293.60±139.80	229.9±62.79	0.068	-63.7	2.497
	CK	82.20±67.85	64.30±38.67	0.067	56.1	0.324
	CK-MB	26.26±22.26	16.78±8.98	0.042	-9.48	0.558
	NT	383.60±103.13	390.80±85.29	0.422	7.2	0.076
	TT	436.40±102.26	429.90±86.54	0.424	-6.5	0.068
	DS	21.40±4.08	19.55±2.45	0.119	-1.85	0.549
	DS / NT	5.57±1.07	5.22±1.32	0.265	-0.35	0.291
	DS / TT	4.99±0.87	4.70±1.07	0.255	-0.29	0.297
	NT / TT	89.99±1.74	90.57±2.14	0.256	0.58	0.297
SPO ₂	Başlangıç	95.30±2.11	95.80±2.61	0.220	0.50	0.210
	Egzersiz sonu	87.90±3.57	89.30±7.64	0.270	1.4	0.234
	Toparlanma	94.20±2.78	93.90±4.12	0.349	-0.3	0.085
NABIZ	Başlangıç	101.00±12.62	91.60±10.29	0.002	-9.4	0.816
	Egzersiz sonu	124.10±12.15	116.40±13.41	0.127	-7.7	0.601
	Toparlanma	108.50±11.91	103.70±12.23	0.209	-4.8	0.397
SGRQ	Semptom	78.31±18.90	48.16±16.43	<0.001	-30.15	1.702
	Aktivite	94.48±5.56	19.42±17.39	<0.001	-75.06	5.814
	Etki	76.61±14.35	16.96±13.48	<0.001	-59.65	4.284
	Toplam	82.46±10.37	23.20±13.43	<0.001	-59.26	4.939
KK	Sağ el	29.00±4.64	28.40±5.71	0.191	-0.6	0.115
	Sol el	27.40±4.24	27.40±5.12	0.500	0	0
1 MTT	Üst ekst	6.05±4.19	8.70±5.15	0.001	2.65	0.564
	Alt ekst	12.40±7.70	16.90±9.77	0.010	4.5	0.511

P < 0.05

Yatan hastalarda etki büyüklüğüne bakıldığında, 6 DYM, FEV₁/FVC, LDH ve SGRQ'nin tüm skorlarında çok büyük, nabız başlangıç değerinde büyük, FEF₂₅₋₇₅, CK-MB, DS, egzersiz sonu nabız, 1MTT üst ve alt ekstremite değerlerinde orta, FVC, FVC %, FEV₁ %, CK, indeksler, SPO₂ başlangıç, egzersiz sonu, toparlanma nabız değerlerinde küçük etkiye sahiptir.

Tablo 4.5. Tedavisini ayaktan alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verilerinin değerlendirilmesi

		AYAKTAN HASTALAR				
		TEDAVİ ÖNCESİ (M±SD) (I)	TEDAVİ SONRASI (M±SD) (J)	p	Fark (J-I)	Cohen d
	Vücut kitle indeksi	24.91±4.71	24.51±4.39	0.044	-0.4	0.087
	Yağsız kas kitlesi	55.61±8.81	55.55±8.94	0.468	0.06	0.006
	6 DYM	336.82±119.04	470.00±80.12	<0.001	133.18	1.312
	FVC	2280.91±954.83	2652.73±1151.53	0.005	371.82	0.351
	FVC %	62.82±18.25	72.82±21.32	0.002	10	0.503
	FEV1	1304.55±762.90	1574.55±961.67	0.010	270	0.311
	FEV1 %	45.73±19.91	54.18±25.11	0.009	8.45	0.372
	FEV1 / FVC	55.53±14.48	69.82±13.36	<0.001	14.29	1.025
	FEF 25-75	730.00±565.65	896.39±741.43	0.038	166.39	0.252
	LDH	250.64±142.76	276.00 ±157.00	0.069	25.36	0.169
	CK	107.09±74.62	114.64±78.82	0.341	7.55	0.098
	CK-MB	19.83±14.03	26.11±13.02	0.222	6.28	0.464
	NT	336.55±109.90	351.36±66.20	0.339	14.81	0.163
	TT	372.73±113.93	387.36±71.64	0.348	14.63	0.153
	DS	18.09±4.42	18.00±4.09	0.481	0.09	0.021
	DS / NT	5.75±2.04	5.15±1.05	0.204	-0.06	0.369
	DS / TT	5.19±1.58	4.66±0.85	0.180	-0.53	0.417
	NT / TT	89.77±3.16	90.66±1.71	0.213	0.89	0.350
SPO ₂	Başlangıç	95.09±2.02	96.09±1.22	0.056	1	0.599
	Egzersiz sonu	91.82±3.48	91.82±3.54	0.500	0	0
	Toparlanma	95.00±2.32	96.55±2.20	0.062	1.55	0.685
NABIZ	Başlangıç	87.73±16.26	86.91±11.03	0.415	-0.82	0.059
	Egzersiz sonu	110.82±13.77	108.73±17.28	0.323	-2.09	0.133
	Toparlanma	95.27±18.32	88.64±13.29	0.051	-6.63	0.414
SGRQ	Semptom	67.86±17.07	40.14±14.03	<0.001	-27.72	1.774
	Aktivite	76.25±27.78	9.58±9.51	<0.001	-66.6	3.211
	Etki	55.07±27.45	5.29±2.23	<0.001	-49.78	2.556
	Toplam	63.61±23.48	12.38±5.04	<0.001	-51.23	3.016
KK	Sağ el	27.91±8.43	27.09±7.54	0.183	-0.82	0.102
	Sol el	25.64±6.88	25.82±7.25	0.420	0.18	0.025
1 MTT	Üst ekst	8.72±2.50	10.77 ±3.31	0.003	2.05	0.698
	Alt ekst	16.54±3.23	21.86±4.77	<0.001	5.32	1.306

P < 0.05

Ayaktan PR tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında VKİ, 1MTT üst ve alt ekstremite, 6DYM, FVC, FVC %, FEV₁, FEV₁ %, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, SGRQ tüm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Etki büyüklüğü değerlendirildiğinde, FVC, FEV₁, FEV₁ %, FEF₂₅₋₇₅, indeksler, CK-MB değerlerinde küçük, 1MTT üst ekstremite, FVC %, başlangıç, toparlanma SpO₂, toparlanma nabız değerlerinde orta, 1 MTT alt ekstremite, 6DYM, FEV₁/FVC, SGRQ tüm skorlarında çok büyük düzeyde etki büyüklüğüne sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 4.6. GOLD sınıflamasına göre tedavi öncesi ve sonrası NT, TT, DS ve indekslerin değerlendirilmesi

GOLD		Tedavi Öncesi (M±SD) (I)	Tedavi Sonrası (M±SD) (J)	P	Fark (J-I)	Cohen d	
A	NT	409.33±149.03	351.00±76.92	0.270	-94.33	0.491	
	TT	444.67±153.25	387.33±81.83	0.275	-57.34	0.466	
	DS	17.66±2.92	18.16±2.46	0.212	0.5	0.185	
	n:3	DS/NT	4.68±1.61	5.23±0.43	0.321	0.55	0.466
	DS/TT	4.26±1.33	4.73±0.35	0.313	0.47	0.483	
	NT/TT	91.47±2.66	90.52±0.70	0.312	-0.95	0.488	
B	NT	371.75±135.77	416.25±86.73	0.216	44.5	0.390	
	TT	413.00±149.65	453.25±94.13	0.257	40.25	0.321	
	DS	20.62±7.47	18.50±3.74	0.272	-2.12	0.358	
	n:4	DS/NT	5.53±0.91	4.45±0.15	0.056	-1.08	1.656
	DS/TT	4.97±0.73	4.08±0.13	0.053	-0.89	1.697	
	NT/TT	90.03±1.46	91.81±0.26	0.053	1.78	1.697	
D	NT	344.50±94.94	361.07±74.57	0.293	16.57	0.194	
	TT	391.29±97.46	398.92±77.27	0.399	7.63	0.086	
	DS	19.82±3.94	18.92±3.70	0.288	-0.9	0.235	
	n:14	DS/NT	5.91±1.77	5.39±1.35	0.198	-0.52	0.330
	DS/TT	5.31±1.36	4.84±1.09	0.169	-0.47	0.381	
	NT/TT	89.48±2.73	90.30±2.19	0.199	0.82	0.331	

GOLD sınıflamasına göre NT, TT, DS, indeksler değerlendirildiğinde (Tablo 4.6) tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Etki

büyüklüğüne bakıldığında B grubu hastaların indekslerle çok büyük etki büyüklüğüne sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 4.7. MMRC dispne skalasına göre tedavi öncesi ve sonrası NT, TT, DS ve indekslerin değerlendirilmesi

MMRC		Tedavi Öncesi (M±SD) (I)	Tedavi Sonrası (M±SD) (J)	P	Fark (J-I)	Cohen d	
1	NT	409.33±149.03	351.00±76.92	0.270	-94.33	0.491	
	TT	444.67±153.25	387.33±81.83	0.275	-57.34	0.466	
	DS	17.66±2.92	18.16±2.46	0.212	0.5	0.185	
	n:3	DS/NT	4.68±1.61	5.23±0.43	0.321	0.55	0.466
	DS/TT	4.26±1.33	4.73±0.35	0.313	0.47	0.483	
	NT/TT	91.47±2.66	90.52±0.70	0.312	-0.95	0.488	
2	NT	331.11±115.17	380.22±84.04	0.090	49.11	0.487	
	TT	370.11±123.11	419.55±88.27	0.105	49.44	0.461	
	DS	19.50±5.67	19.66±3.61	0.471	0.16	0.033	
	n:9	DS/NT	6.19±2.06	5.29±1.12	0.132	-0.9	1.395
	DS/TT	5.46±1.57	4.76±0.90	0.133	-0.7	0.547	
	NT/TT	89.06±3.13	90.44±1.81	0.132	1.38	0.539	
3	NT	342.50±10.60	386.50±13.43	0.118	44	3.636	
	TT	387.00±8.48	421.00±14.14	0.140	34	2.916	
	DS	22.25±1.06	17.25±0.35	0.033	-5	6.334	
	n:2	DS/NT	6.50±0.50	4.45±0.06	0.062	-2.05	5.756
	DS/TT	5.75±0.39	4.09±0.04	0.060	-1.66	5.988	
	NT/TT	88.48±0.79	91.79±0.10	0.061	3.31	5.878	
4	NT	377.86±99.85	360.71±87.32	0.363	-17.15	0.182	
	TT	432.14±96.14	397.14±90.04	0.212	-35	0.375	
	DS	20.00±4.10	18.21±4.13	0.198	-1.79	0.456	
	n:7	DS/NT	5.17±0.88	5.24±1.59	0.460	0.07	0.054
	DS/TT	4.81±0.81	4.71±1.29	0.435	-0.1	0.092	
	NT/TT	90.63±1.45	90.55±2.59	0.474	-0.08	0.038	

MMRC dispne skalasına göre sınıflanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası NT, TT, DS ve indeksleri değerlendirildiğinde (Tablo 4.7) mMRC skoru 3 olan hastaların DS değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Etki büyüklüğü değerlendirildiğinde mMRC skoru 2 olan hastaların tedavi öncesi sonrası DS/NT değeri etki büyüklüğünün çok büyük, DS/TT, NT/TT değerlerinin büyük etki büyüklüğüne sahip olduğu, mMRC skoru 3 olan hastalarda tüm değerlerde etki büyüklüğünün çok büyük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası mMRC ve GOLD değerlerinin NT, TT, DS ve indekslerle korelasyonları

	Tedavi öncesi				Tedavi sonrası			
	mMRC		GOLD		mMRC		GOLD	
	r	p	r	p	r	p	r	p
NT	0.034	0.442	-0.215	0.458	-0.024	0.458	-0.106	0.324
TT	0.101	0.331	-0.170	0.231	-0.033	0.444	-0.094	0.342
DS	0.158	0.247	0.095	0.341	-0.112	0.314	0.085	0.357
DS/NT	-0.064	0.391	0.252	0.135	-0.031	0.447	0.196	0.197
DS/TT	-0.005	0.491	0.281	0.109	-0.042	0.429	0.189	0.206
NT/TT	0.054	0.408	-0.255	0.132	0.041	0.429	-0.189	0.205

PR tedavisi alan hastaların GOLD ve mMRC sınıflamalarına göre tedavi öncesi ve sonrasında NT, TT, DS, DS/NT, DS/TT, NT/TT değerleri ile korelasyonlarına bakıldığında (Tablo 4.8), ilişki bulunmamıştır.

Tedavi öncesi ve sonrasında LDH, CK, CK-MB değerleri ile NT, TT, DS arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmış (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10) ve bu değerler arasında bir korelasyon saptanmamıştır. LDH, CK, CK-MB değerleri ile DS/NT, DS/TT arasında pozitif yönde, NT/TT ile negatif yönde zayıf korelasyon bulunmuştur.

Tablo 4.9. Tedavi öncesi LDH, CK, CK-MB değerlerinin NT, TT, DS ve indekslerle korelasyonları

	LDH		CK		CK-MB	
	r	p	r	p	r	p
NT	0.065	0.389	- 0.233	0.155	-0.070	0.382
TT	0.075	0.373	- 0.227	0.161	-0.074	0.375
DS	0.171	0.229	- 0.096	0.340	-0.103	0.329
DS/NT	0.229	0.159	0.144	0.266	0.054	0.408
DS/TT	0.218	0.171	0.148	0.261	0.049	0.416
NT/TT	- 0.218	0.171	- 0.148	0.261	-0.049	0.416

Tablo 4.10. Tedavi sonrası LDH, CK, CK-MB değerlerinin NT, TT, DS ve indekslerle korelasyonları

	LDH		CK		CK-MB	
	r	p	r	p	r	p
NT	0.095	0.341	0.084	0.359	0.151	0.257
TT	0.060	0.399	0.120	0.303	0.145	0.265
DS	-0.290	0.101	-0.011	0.481	-0.289	0.102
DS/NT	-0.301	0.092	-0.129	0.289	-0.212	0.178
DS/TT	-0.294	0.098	-0.136	0.278	-0.207	0.184
NT/TT	0.285	0.106	0.131	0.285	0.188	0.207

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası LDH, CK, CK-MB farklarının NT, TT, DS ve indekslerin farklarıyla korelasyonları (Tablo 4.11) incelendiğinde CK ile NT, TT arasında negatif yönde orta güçte, DS ile LDH arasında pozitif, CK arasında negatif zayıf korelasyon bulunmuştur.

Tablo 4.11. Tedavi öncesi ve sonrası LDH, CK, CK-MB farklarının NT, TT, DS ve indekslerin farklarıyla korelasyonları

	Δ LDH		Δ CK		Δ CK-MB	
	r	p	r	p	r	p
Δ NT	-0.129	0.288	0.080	0.362	-0.561	0.004
Δ TT	-0.148	0.261	0.136	0.279	-0.522	0.008
Δ DS	0.097	0.338	0.447	0.021	-0.121	0.301
Δ DS/NT	0.134	0.281	0.244	0.144	0.058	0.402
Δ DS/TT	0.217	0.172	0.321	0.078	0.069	0.383
Δ NT/TT	-0.199	0.195	-0.361	0.054	-0.062	0.394

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası LDH, CK, CK-MB değerleri ile SpO₂, 1MTT, YKK değerlerinin ilişkisine bakıldığında (Tablo 4.12), CK'ın başlangıç SpO₂ değeri ile pozitif yönde ve YKK değeri negatif yönde, toparlanma SpO₂ değeri ile CK-MB arasında ise negatif yönde ve orta güçte bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.12. Tedavi öncesi ve sonrası LDH, CK, CK-MB değerlerinin SpO₂, 1MTT, YKK değerleri ile korelasyonları

	Tedavi öncesi						Tedavi sonrası					
	LDH		CK		CK-MB		LDH		CK		CK-MB	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SpO₂ başlangıç	-0.228	0.160	0.198	0.195	-0.133	0.282	0.088	0.352	0.393	0.039	-0.214	0.176
SpO₂ egz. sonu	-0.081	0.364	-0.066	0.388	-0.017	0.470	0.090	0.349	0.219	0.170	-0.170	0.231
SpO₂ toparlanma	-0.190	0.205	0.291	0.100	-0.037	0.438	0.090	0.350	0.318	0.080	-0.422	0.028
1 MTT üst ekstr.	-0.008	0.486	0.082	0.362	-0.020	0.465	-0.088	0.352	-0.084	0.358	-0.230	0.158
1 MTT alt ekstr.	-0.290	0.101	-0.194	0.200	0.015	0.474	-0.073	0.376	0.079	0.367	-0.359	0.055
YKK	0.268	0.120	-0.235	0.153	-0.060	0.399	0.007	0.487	-0.475	0.015	0.044	0.425

Tedavi öncesi SFT ölçümleri ile oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında (Tablo 4.13), FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ ile DS/NT, DS/TT orta güçte negatif, NT/TT değeri ile pozitif yönde orta güçte, FEV₁ %, DS/TT ile orta güçte negatif, FEV₁/FVC ile DS, DS/NT, DS/TT orta güçte negatif, NT/TT değeri orta güçte pozitif yönde korelasyonu olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası verilere bakıldığında (Tablo 4.14) NT, TT ile FVC, FVC %, FEV₁/FVC, DS ile FVC % düşük güçte pozitif, FEF₂₅₋₇₅ ile DS/NT, DS/TT değerleri pozitif yönde düşük güçte, FEF₂₅₋₇₅, NT/TT değeri ile düşük güçte negatif yönde ilişkilidir.

Tablo 4.13. Tedavi öncesi SFT değerleri ile NT, TT, DS ve indekslerin korelasyonları

	NT		TT		DS		DS/NT		DS/TT		NT/TT	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
FVC	0.218	0.171	0.222	0.167	0.045	0.424	-0.278	0.111	-0.304	0.090	0.263	0.125
FVC %	-0.033	0.443	0.008	0.487	-0.137	0.277	-0.125	0.295	-0.159	0.245	0.113	0.312
FEV₁	0.135	0.280	0.120	0.303	-0.272	0.117	-0.436	0.024	-0.451	0.020	0.419	0.029
FEV₁%	-0.022	0.462	-0.025	0.458	-0.361	0.054	-0.365	0.052	-0.397	0.037	0.348	0.061
FEV₁/FVC	-0.073	0.377	0.112	0.315	-0.532	0.007	-0.429	0.026	-0.465	0.017	0.410	0.032
FEF₂₅₋₇₅	0.069	0.383	0.075	0.373	-0.307	0.088	-0.443	0.022	-0.464	0.017	0.427	0.027

Tablo 4.14. Tedavi sonrası SFT değerleri ile NT, TT, DS ve indekslerin korelasyonları

	NT		TT		DS		DS/NT		DS/TT		NT/TT	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
FVC	0.227	0.161	0.231	0.157	0.130	0.287	0.044	0.426	0.031	0.447	-0.027	0.453
FVC %	0.227	0.161	0.257	0.130	0.270	0.118	0.036	0.439	0.023	0.461	-0.027	0.454
FEV₁	0.168	0.234	0.194	0.200	0.169	0.232	0.169	0.232	0.156	0.250	-0.159	0.246
FEV₁%	0.146	0.265	0.186	0.210	0.227	0.161	0.187	0.208	0.174	0.225	-0.177	0.221
FEV₁/FVC	0.215	0.175	0.215	0.175	0.009	0.485	-0.085	0.358	-0.097	0.337	0.089	0.351
FEF₂₅₋₇₅	0.066	0.388	0.099	0.334	0.152	0.256	0.209	0.181	0.200	0.193	-0.204	0.188

Tablo 4.15. Tedavi öncesi SFT değerleri ile 1MTT üst ve alt ekstremitte, KK Sağ el, sol el değerleri ile korelasyonu

	1 MTT ÜST		1 MTT ALT		KK SAĞ EL		KK SOL EL	
	r	p	r	p	r	p	r	p
FVC	0.422	0.028	0.118	0.304	0.663	0.001	0.339	0.066
FVC %	0.433	0.025	0.171	0.230	0.225	0.164	-0.007	0.488
FEV ₁	0.476	0.015	0.081	0.364	0.447	0.021	0.251	0.136
FEV ₁ %	0.438	0.024	0.175	0.224	0.270	0.119	0.117	0.306
FEV ₁ /FVC	0.353	0.058	0.172	0.228	0.195	0.199	-0.123	0.298
FEF ₂₅₋₇₅	0.464	0.017	0.195	0.199	0.508	0.009	0.348	0.061

Tablo 4.16. Tedavi sonrası SFT değerleri ile 1MTT üst ve alt ekstremitte, KK Sağ el, sol el değerleri ile korelasyonu

	1 MTT ÜST		1 MTT ALT		KK SAĞ EL		KK SOL EL	
	r	p	r	p	r	p	r	p
FVC	0.524	0.007	0.322	0.078	0.613	0.002	0.417	0.030
FVC %	0.390	0.040	0.341	0.065	0.315	0.082	0.062	0.395
FEV ₁	0.476	0.015	0.376	0.047	0.431	0.026	0.344	0.063
FEV ₁ %	0.359	0.055	0.357	0.056	0.246	0.142	0.141	0.271
FEV ₁ /FVC	0.334	0.069	0.162	0.241	0.245	0.142	0.275	0.114
FEF ₂₅₋₇₅	0.399	0.037	0.404	0.035	0.383	0.043	0.300	0.094

Hastaların tedavi öncesi (Tablo 4.15) ve tedavi sonrası (Tablo 4.16) SFT değerleri ile 1MTT üst ve alt ekstremitte, KK sağ ve sol el değerleri alındığında, tedavi öncesinde 1MTT üst ekstremitte değerlerinin FVC, FVC %, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerleriyle pozitif yönde, orta güçte, FEV₁ % ile pozitif yönde zayıf güçte, sağ el KK ile FVC arasında pozitif yönde yüksek güçte, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, arasında orta güçte pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur.

Tedavi sonrası değerlere bakıldığında ise, FVC, FVC %, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ ile 1MTT üst ekstremitte değeri arasında pozitif yönde orta güçte, 1MTT alt ekstremitte değeri ile FEV₁ arasında pozitif yönde zayıf, FEF₂₅₋₇₅ ile arasında pozitif yönde orta

güçte korelasyon bulunmuştur. FVC ile KK sağ el arasında pozitif yönde yüksek, KK sol el arasında pozitif yönde orta güçte ilişki saptanmıştır. KK sağ el ile FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ arasında pozitif yönde orta güçte ilişki bulunmuştur.

Tablo 4.17. Δ CK değerine göre Δ NT, Δ TT, Δ DS tahmini- lineer regresyon modeli

	B	p	Alt sınır	Üst sınır	R²
Constant	-4.982	0.659	-28.277	18.313	0.007
NT	0.037	0.724	-0.369	0.050	
Constant	-4.849	0.665	-27.905	18.207	0.018
TT	0.061	0.558	0.152	0.274	
Constant	-4.380	0.945	-21.831	20.416	0.200
DS	4.161	0.042	0.165	8.158	

Yapılan tahmini Lineer regresyon modelinde (Tablo 4.17) Δ DS değeri Δ CK arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Δ CK değerindeki 1 birimlik artışa Δ DS değerinde 4 birimlik artış olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PR'nun oksidatif stres üzerine olası etkisini dolaylı olarak göstermek üzere, vücutta hücre ve kas yıkımı hakkında bilgi veren LDH, CK, CK-MB değerleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Yaptığımız çalışmada PR ile hastaların efor kapasitelerinin, solunum fonksiyonlarının, yaşam kalitesinin ve kas gücünün tedavi öncesine göre iyileştiğini gözlemledik. Bu durum KOAH'lı hastalarda PR'nin etkinliğini belirlemek üzere yapılmış çalışmalarla benzerdi (1, 79). PR ile artan kas gücü, SFT değerlerinin düzelmesi ile ilişkiliydi. Solunum fonksiyonları düzeldikçe oksidatif stres belirteçleri olan tiyollerin de arttığı görüldü. Çalışmada değişen tiyol ve disülfid değerleri ile LDH ve CK değerleri ilişkiliydi.

Çalışmamıza katılan hastaların %95.4'ü erkekti. KOAH tanısıyla başvuran popülasyonda erkek ağırlıklı olması, hastaların yaşadıkları dönemde daha çok sigara içen grubun erkek olmasından kaynaklanmaktadır. Şehirleşme ve köyden şehre artan göç ile modernleşmenin ve kişisel prestijin göstergelerinden biri olarak kabul edilen sigara içimi, ata erkil gelenekler gereği daha çok erkeklerde görülmekteydi. Ancak yapılan çalışmalar, ilerleyen zaman içinde kadınların da sigara içme eyleminde meydana gelen artış nedeniyle kadın/erkek oranının değiştiğini göstermiştir (157).

Yıllar içerisinde sayıları artan KOAH hastalarının, farmakolojik olmayan en etkin tedavisi kabul edilen PR, değişik şekillerde uygulanmaktadır. Hastanede yatarak, evden tedavi merkezine ayaktan gelerek ya da uzaktan telefon ve/veya online görüntülü görüşmelerle uygulanabilir (84, 85). Çalışmamızda ayaktan gelen ve yatan hastaların efor kapasitesi, solunum fonksiyonları tedavi öncesi ve sonrası kıyaslandığında ayaktan gelen hastaların klinik ve istatistiksel olarak daha fayda gördüğü saptanmıştır. Yatan hastaların tedavi zamanı dışında fazla bedensel efor sarf etmezken, ayaktan gelen hastaların günlük gidiş gelişler ve günlük yaşama devam etmesi sayesinde daha fazla gelişim gösterdiği düşünülmektedir.

Hastalık şiddetleri değerlendirildiğinde; hastaların çoğunlukla D grubu ve mMRC düzeylerinin en çok 2 ve üzeri degerde olduğu görülmektedir. Bu grup hastalara GOLD raporlarında özellikle ihtiyaçları olduğu için PR önerildiği bildirilmektedir (1). mMRC arttıkça dispne korkusu nedeniyle hareketini azaltan, hareketini azalttığı için de kas atrofisi yaşayan hastalar için PR çok önemlidir. Rehberlerde önerildiği şekilde 6-12

hafta aerobik ve güçlendirme egzersizlerini içeren PR, hastaların sağlıklarını tekrar kazanmak için etkilidir. Bireylerin egzersiz kapasitesinde anlamlı iyileşme sağlar (75). Kliniğimize başvuran hastaların tedavisi rehberlere uygun şekilde planlandığı için, hasta grubu ağırlıklı olarak bu grupları içermiştir.

Torres-Ramos ve arkadaşlarının GOLD'a göre II, III ve IV olarak evrenmiş KOAH'lı ve sağlıklı kontrollerde yaptıkları çalışmada KOAH'ın ilerlemesiyle oksidatif stres düzeyinin de arttığını gösterilmiştir (158). Çalışmamızda GOLD evrelerine göre tiyol-disülfid değerlerinde fark yoktu. Sağlıklı erkek deneklerle yapılan bir çalışmada aerobik ve dirençli egzersiz uygulamasının antiinflamatuvar etki yarattığı ve inflamasyon belirteçlerinde belirgin düzelmeler gözlemlendiği belirtilmiştir (159). Yapılan egzersizlerle hastaların dispne algısının azaldığı bilinmektedir (58). KOAH hastalarında aerobik egzersizlerle kas dokusuna yönelik dolaşımın artması, egzersiz sırasında alınan kontrollü derin nefeslerin akciğer kapasitesini önemli ölçüde artırarak, oksijen ihtiyacının sağlanmasına ve dolaşımdaki inflamatuvar mediatörlerin azalmasına yol açtığı düşünülmektedir (160). Folchini ve arkadaşlarının çalışmasında mMRC ile oksidatif stres belirteçleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır (161). Çalışmamızda benzer olarak KOAH'ta hastalık şiddetini gösteren mMRC sınıflaması ile tiyol/disülfid indeksleri arasında orta güçte ilişki olduğu görülmüştür.

Birçok çalışmada KOAH'lı hastaların kronik hipoksi, inflamasyon, artmış dispne algısı ve hareketsizlik sonucu malnutrisyon geliştiği ve VKİ'nin %18 altında yer aldığı belirtilmiştir. KOAH hastalarının çoğunun bu nedenle sarkopeni riski altında olduğu kabul edilmektedir (162, 163). Vibhuti ve arkadaşlarının 202 KOAH'lı ve 136 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada VKİ ile indirgenmiş Glutasyon seviyesinin pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (164). Ihalainen ve arkadaşlarının sağlıklı erkek deneklerde yaptığı çalışmada abdominal yağ kütleindeki azalmanın inflamasyon belirteçlerindeki azalmayla ilişkili olduğu görülmüştür (159). Obezite ve inflamatuvar belirteçleri ilişkilendiren çalışmaların yanı sıra, KOAH'lı hastalarda beslenme ve sağ kalım durumunu değerlendiren çalışmalarda yapılan takipler, kilolu ya da obez hastaların kaşektik hastalara göre sağ kalımlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (165, 166). Çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğunun kilolu ve obez kategorisinde yer aldığı gözlemlenmiştir. PR tedavisiyle beraber tüm hastalarda klinik olarak YKK miktarı artmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Tunsupon ve arkadaşlarının çalışmasında PR sonrası obez veya kas kaybı durumunun,

hastaların tedavi sonu kazanımlarını etkilemediği ve aralarında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (167).

Kasın enerji metabolizmasındaki fosfokreatin, kreatin ve kreatin kinazın mitokondriyal solunum kontrolünün ADP konsantrasyonundaki değişikliklerden etkilenmesi, adenin nükleotid translokazını ve oksidatif fosforilasyonunu uyarması önemli rollerinden biridir (168). Kas yapımı-yıkımı arasındaki dengenin yıkım lehine bozulması nedeniyle CK değerinde artış olduğu düşünülmektedir. Barreiro ve arkadaşlarının KOAH'lı sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada, KOAH'lı deneklerin kaslarındaki toplam CK aktivitesi sağlıklılara göre daha yüksek olduğu belirlenirken, KOAH'lı hastalardaki CK aktivitesi ve protein ekspirasyonu ile FEV₁ arasında pozitif, CK karbonilasyonu ile negatif ilişki bulunmuştur. Oksijen radikallerinin ekstremitelerde kaslarında seçici olarak CK'ı hedeflediğini ve bu durumun ekstremitelerde CK fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunduğunu belirtmiştir (169). Çalışmamızda YKK ile CK değerinin negatif ilişkili olduğu, YKK azaldıkça CK değerinin arttığı görülmüştür.

KOAH hastalarında SFT ölçümleri tanının konması ve hastalık şiddetinin takibi açısından önemlidir. Özellikle ileri evre KOAH hastalarında gelişen kayıp hızının belirlenmesi ve geriye doğru dönüş sağlanması için, klinik takipte tabloda ortaya çıkan güçlüklerin önlenmesi ve hasta sağ kalımının sağlanması tedavinin ana amacı haline gelir. Hastalarımızın çoğunluğunun ileri evre KOAH hastası olduğu göz önüne alınırsa, FEV₁'deki ortalama 210 ml, FVC'deki ortalama 260 ml'lik değişim hastalar için umut vericidir. Rehberlerde PR'nun SFT değerlerini düzelttiği, mevcuttur (1, 58). Periferik kas gücünün artışı solunum kapasite artışına yansımıştır. Tiyol değerlerinin SFT değerleri ile ilişkili olduğunu FVC, FEV₁, FEV/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri arttıkça NT ve TT değerlerinin de arttığı saptanmıştır. Çimento endüstrisinde çalışan işçilerde yapılan çalışmada SFT değerlerinin oksidatif stres ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (170). Çalışmamızda tedavi öncesi SFT değerlerinin NT, TT, DS ve indekslerle ilişkisine bakıldığında NT ve TT değerlerinin FVC ile ilişkili olduğu, FVC arttıkça NT ve TT değerlerin de arttığı görülmektedir. Yapılan egzersizlerle solunum kapasitesinin artırıldığı ve hücreler içinde gerekli olan O₂ ihtiyacının sağlanmasında kolaylık olduğu, hücre içinde tiyol – disülfid dengesinin sağlandığı düşünülmektedir. Antioksidanların artışı özellikle FVC'yi olmak üzere SFT değerlerinde olumlu yönde düzelmeye sağladığı düşünülmektedir.

Oksidatif stres KOAH patogenezinde önemli rol oynar (171). KOAH'lı hastalarda hastalığa özgü inflamasyon, ilk nefesle beraber başlayan, fizyolojik olarak gelişen oksidatif streste artışa neden olur (172). KOAH'ta antioksidan mekanizmaların da devre dışı kalması nedeniyle hasar hızlıdır. Tiyol havuzunun boşalması disülfid üretiminin artışı hücre yaşlanmasını ve hasarını artırır (173). Hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası NT değerinin ortalamasında 11 birim, TT değerinin ortalamasında yaklaşık 4.5 birimlik bir artış meydana gelmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası LDH, CK, CK-MB değerlerinin NT, TT, DS ve indekslerle istatistiksel ilişkisi bulunamazken, tedavi öncesi ve sonrası farklar arası CK değerinde hem tiyoller hem de DS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum, oksidatif stres parametreleriyle negatif yönlü bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. NT, TT ve DS değerlerinin arasındaki fark büyüdükçe CK değerinin farkının azaldığı ve CK değerindeki değişikliklere bakılarak hastanın oksidatif stres düzeyi hakkında fikir sahibi olunacağı düşünülmektedir. Marin-Corral ve arkadaşlarının şiddetli, orta düzey KOAH'lı ve sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada kontrol grubu ile şiddetli KOAH'lı hastaları karşılaştırdığında, şiddetli KOAH hastalarında solunum kas fonksiyonunun bozulduğu, CK aktivitelerinin azaldığı, hastaların diyafram kasında süperoksit anyon seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Bu durum kasta meydana gelen ROS'ların ana hedefinin CK aktivitesini azaltmak olduğunu göstermektedir (174).

Cepelak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı sigara içen ve sigara içmeyen akranlara kıyasla KOAH hastalarında istirahat serum LDH aktivitesinin arttığı bulunmuştur (175). Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada egzersiz sonrası CK değerinin LDH'dan daha önce (24 saat) yükseldiğini göstermiştir (176). LDH'nın özellikle hücresel hasar, inflamasyon, kas yıkımında CK ve CK-MB ile beraber artışı literatürde beklenen bir durumdur (177, 178). LDH, CK, CK-MB değerlerini incelediğimizde, LDH ve CK'nın tedavi sonrası beklenen aksine azaldığı, CK-MB'nin arttığı görülmüştür. Yapılan egzersizler sonrası da akut dönemde LDH yüksekliği görülmektedir. Egzersizi takiben dinlenme zamanlarında düştüğü gösterilmiştir (179). Aynı zamanda yüksek LDH değerleri daha yüksek dispne algısıyla ilişkilendirilmiştir (180). Hastalarımızdaki LDH seviyesindeki azalmanın, yapılan egzersiz tedavisi sonucunda, hastalık nedeniyle önceden gelişmiş olan inflamasyonu azalttığını, dolayısıyla inflamasyondaki bu azalma ile LDH değerlerini düzenleyerek, tedavi öncesi alınan bazal değerlere göre, daha düşük düzeylere çektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız PR tedavisi alan KOAH'lı hastaların tiyol-disülfid homeostazını değerlendiren ilk çalışmadır. Bu nedenle literatürde KOAH hastalarında tiyoller, disülfid ve indekslerin referans değerlerini içeren bir çalışma mevcut değildir. Erden ve arkadaşlarının 50 KOAH'lı, 33 sağlıklı kontrolle yaptığı çalışmada, KOAH'lı hastaların sağlıklı gönüllülere göre daha düşük tiyol düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (181). Babaoğlu ve arkadaşlarının KOAH, Astma ve ACOS (Astma-KOAH örtüşme sendromu) olan hastalarda yaptığı çalışmada tiyol düzeyleri farklı bulunamamıştır (182). Çalışmalarında orta düzey obstrüksiyonu olan hastaları seçtikleri için tiyol düzeyleri bizim çalışmamızdaki verilerden daha yüksektir.

Tuder ve arkadaşları sigara dumanının apoptoz, oksidatif stres ve proteaz / antiproteaz dengesizliğinin etkileşimi ile alveolar duvar yıkımına neden olabileceğini belirtmişlerdir. O₂ alımı ve CO₂ atımını daha iyi yapılabilmesi, alınan O₂'nin dokulara dağılımı ve dokulardan gelen CO₂'nin daha iyi şekilde atılmasının sağlanması, hücrenin oksidasyon dengesinin kurulması açısından gereklidir (183, 184). Artan enerji tüketimiyle beraber, hastada eskiden beri süregelen kronik hipoksinin azalıp solunum kapasitesindeki artışın, dokulardaki oksidasyonun artmasını ve hipoksiye bağlı hücre kaybını ve inflamasyonu azaltırken, antioksidan aktivitenin artmasıyla, sistemin ihtiyacı olan denge sağlanmaya başlamıştır. Hücre ve sistemdeki elde edilen işte meydana gelen denge hastada kronik hipoksi ve kas atrofisinden kaynaklı dispne algısını azaltmış ve iyilik halini artırmıştır. Sonuçta yapılan egzersizler ile oksidatif stres-antioksidan dengesi sağlanmış ve oksidatif stresin azalması yönünde değişiklikler olduğu görülmüştür (185,186). Disülfid değerinin azalması, indekslerinde azalmasına neden olduğu ve anlamlı bir fark meydana getirdiği görülmektedir. Bu nedenle Disülfid değerinin azalmasının dispne algısına pozitif yönde etki ettiği düşünülmektedir.

Kaslarda yapılan iş için üretilen enerjinin kullanılması, dokuya gelen oksijenin yeterliliğine ve dokunun kullanım yeteneğine bağlıdır. Dreher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut miyokard infarktüsü (AMI) geçiren KOAH hastalarının, KOAH olmayanlara göre çok daha yüksek CK değerine sahip olduğu ve bunun solunum fonksiyonları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (187). Doku oksijenasyonunun bozulması halinde hücre hasarına bağlı CK yükselir. Çok merkezli yapılan ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde oda havası ve oksijen desteğinin karşılaştırıldığı AVOID çalışmasında normoksik hastalarda CK'da % 27 artış görülmüştür (188). Çalışmamızda tedavi sonrası CK değeri benzer olarak SpO₂ başlangıç bazal değer ile ilişkili

bulunmuştur. Toparlanma SpO₂ değeri CK-MB ile ilişkili bulunmuş, oksijen tutma kapasitesi arttıkça CK-MB'nin azaldığı görülmüştür. Kronik hipoksi ve inflamasyonu tetikleyen reaktif oksijen radikallerinin hücre proteinlerinin oluşumu sırasındaki protein modifikasyonlarına neden olur. Hücresel savunma sistemi ve oksidatif strese karşı koruyucu mekanizmaların buna bağlı olarak bozulması mitokondriyal hasarı ve hücre içinde apoptoz ve nekroz ortaya çıkarır (189). Ancak antioksidan aktiviteyle kas proteinlerindeki hasarın azaldığı düşünülmektedir.

Bilindiği gibi yapılan aerobik egzersizler ile kas ve organlarda dolaşım düzenlenmekte, egzersiz sırasındaki oksijen desteği dokulara taşınan oksijeni arttırmaktadır (190). Hücreler enerji üretirken gerekli oksijene sahip olup, sonrasında düzgün şekilde atıkların atılması, dokunun yenilenmesi, fonksiyonunun tam anlamıyla yerine getirilmesi önemlidir. Egzersiz ile kasılma gücü ve efor kapasitesindeki artış, hastada dispne algısını azaltırken, bireyin GYA'de daha etkin olmasını sağlayacaktır (160). Alcazar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek yoğunluklu egzersiz eğitimi uygulanan hastalarda kas kalınlığı ve boyutundan bağımsız olarak egzersiz toleransı, sistemik oksidatif stres, ekstremiteler kas disfonksiyonu, fiziksel performansta anlamlı düzeltilmeler olduğunu göstermiştir (191).

Direnç karşı yapılan egzersizler ile kaslarda güçlenme ve hipertrofi sağlanır (192). Ortega ve arkadaşları PR'de endurans egzersizleri ile beraber güçlendirme egzersizlerinin de yapılmasının, kaybedilmiş kas gücünün tekrar kazanılması ve zamana karşı bu gücün korunması için gerekli olduğunu belirtmişlerdir (193). Troosters ve arkadaşları çalışmalarında akut alevlenmesi olan KOAH hastalarında bile dirençli egzersizlerin güvenle uygulanabileceğini ve kazanım sağladığını göstermiştir (194). Bizim çalışmamızda da hastaların tedavisine eklenen direnç egzersizleri ile üst ve alt ekstremitelerinde güç artışı sağlanmıştır.

1MTT'deki üst ekstremitedeki 6 kg.lık, alt ekstremitedeki 5 kg.lık değişim klinik olarak ilişkili kabul edilmektedir (195). Uygulanan egzersiz tedavisinin hastanın periferik kas gücünü göstermesi açısından önemlidir. Kavrama kuvveti ile beraber değerlendirildiğinde manuel kas testine göre daha objektif veriler sunar. Hastanemizde KOAH hastalarının 1 MTT'nin güncel ölçüm şekli için kullanılmak üzere oksijen desteği de sağlayabileceğimiz izokinetik cihaz düzeneği bulunmadığı için test modifiye olarak yapılmıştır (153). Hastalarımızda tedavi programına başlamadan önce ve program sonundaki ölçümleri karşılaştırıldığında 1 MTT değerlerinin üst ve alt

ekstremitelerde ortalama 2-5 kg arttığı görülmektedir. Tüm hastaları değerlendirdiğimizde alt ekstremitelerde 1MTT değerinde istatistiksel ve klinik olarak anlamlı fark görülürken diğer tüm 1MTT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Dourado ve arkadaşlarının KOAH'lı hastalarda yaptıkları üç farklı egzersiz programını karşılaştırdıkları çalışmalarında, çalışmamızla benzer olarak tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında fark olmazken, tüm gruplarda 1 MTT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (196).

Steiner ve arkadaşlarının beslenme desteği ve plasebo grubuyla yaptığı PR çalışmasında KK'nde artma meydana gelmemiştir (197). KK'inde artış olmayan başka çalışmalar da mevcuttur (198-200). Hastalarımızda 1 MTT değerinde fark meydana gelirken, kavrama kuvvetlerinde anlamlı fark görülmemiştir. Bu durumun, hasta tedavisi sırasındaki yoğunluk yüzünden, değerlendirme yapılan hastaların tüm testlerinin aynı gün ve arada dinlenme periyodları vererek ama ardışık olarak yapılması nedeniyle yorgunluk sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

PR tedavisi öncesi ve sonrası yapılan 6 DYT ölçümleri bize hastaların efor kapasitesini gösterir. Çalışmalar en az 4-6 haftalık PR uygulaması sonrası 6 DYM'de artışa neden olduğunu göstermektedir. Bilindiği gibi egzersizlerle ekstremitelerde kas gücü artan hastanın, yapılan aerobik egzersizlerle de respiratuar kapasitesi artar. Daha yoğun ve kontrollü egzersizle kombine aerobik egzersizin efor kapasitesini daha çok artırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (201).

6 DYM fonksiyonel kapasitenin göstergelerinden biridir (193). Yapılan çalışmalar 6 DYM'de saptanan değişikliklerin, KOAH, pulmoner hipertansiyon, idiyopatik pulmoner fibrozisli ve akciğer nakline aday hastalarda morbidite, mortalite ve hastaneye yatış riskini değerlendirmede rehber olabileceğini göstermiştir (202, 203). Hastalarda iki test arasında, 6 DYM 'deki 50 m.lik farkın klinik olarak anlamlı olduğu kabul edilmektedir (204). Bernard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aerobik ve dirençli egzersiz kombinasyonu ile uygulanan PR tedavisi 6DYM ve dispne skorunda anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (205). Literatürde 6 DYM'deki anlamlı artışın GYA ve dispne algısında iyileşmeye yol açtığı ve hastaların yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (75, 203-205). Hem yatan hem de ayaktan gelerek tedavi alan hastalarımızda PR tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında 6 DYM'de istatistiksel ve klinik olarak anlamlı düzelme görülmüştür.

PR'nin amaçlarından biri de hastaların GYA'lerinde yaşam kalitelerini artırmak, günlük hayata daha kolay ve sorunsuz şekilde adaptasyonlarını sağlamaktır (1). Çalışmamızda hastaların solunum hastalıklarına özgü GYA'ni değerlendiren SGRQ ile değerlendirildiğinde, SGRQ'nin hastalık semptomlarının değerlendirildiği "*semptom skoru*", hastalık sonrası yaşam aktivitelerinin etkilenip etkilenmediğini sorgulayan "*aktivite skoru*", hastalıktan kaynaklı yaşam durumunu gösteren "*etki skoru*" ve tüm skorların toplamını gösteren "*total skor*"da anlamlı fark bulunmuştur. Rehberlerde SGRQ için 4 birimlik düzelme klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir (78). Kas gücü, efor kapasitesi arttıkça dispnenin azalması, dispne ile beraber hastalardaki anksiyetenin azalmasıyla beraber günlük yaşam aktivitelerinde anlamlı artışlar olmuştur. Hastalar tedavi öncesinden daha aktif, sosyal olmuş, hastalık öncesi iyilik hallerine ulaşabileceklerine dair umutları artmıştır. Egzersiz ile birlikte her geçen gün kendilerinde fark ettikleri ilerlemeler onları daha da motive etmiştir. Tüm bu gelişmeler hastalarda yaşam kalitelerini artıran faktörlerdir. Hastaların tüm SGRQ skorlarındaki değişimler hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar rehberlerle benzerdir (78, 79, 206). Dong ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir meta analizde PR'nun SGRQ'nin tüm skorlarında anlamlı bir düzelmeye neden olduğu ve yaşam kalitesinin arttığı belirtilmiştir (207).

Yapılan egzersizler sonucu solunum kaslarının güçlenmesi, oksijenlenmenin artması, CO₂retansiyonunun azalmasıyla birlikte, bunlara bağlı gelişen dispne algısının azalmasına yol açar (190). Solunum kapasitesinin ve göğüs kafesi hareketliliğinin artması, efor kapasitesinin artmasına, kardiyak output'un düzenlenmesine yardımcı eder. Bu durumda hastanın aktif egzersiz yapmaya başladıktan sonra bazal nabız, oksijen saturasyonu, egzersiz sonu ve toparlanma değerlerinde başlangıç test değerine göre iyileşmeler beklenir (208). Robles ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lı ve sağlıklı bireylere güçlendirme egzersizleri yaptırarak kardiyorespiratuar cevabı gözlemlemişler. Çalışmada yer alan KOAH'lı hastaların Nabız ve SpO₂ değerlerinde bizim çalışmamızla benzerdir (209). Çalışmamızda hastalar tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde, tedaviye başlarken ölçülen nabız, SpO₂ ve egzersiz sonunda 2 dakika sonrası toparlanma nabız değerlerinde istatistiksel ve klinik olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tüm egzersizler boyunca nabız ve SpO₂ değerindeki bu iyileşmeler hastalarda egzersiz kapasitesindeki kardiyak ve respiratuar cevabın literatür ile benzer olarak geliştiğini göstermektedir (209, 210).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda PR tedavisi alan KOAH'lı hastaların tedavi öncesine göre klinik olarak solunum fonksiyonları, efor kapasiteleri, periferik kas gücü ve GYA'de pozitif yönde iyileşme sağlandığı görülmüştür. PR'nin oksidatif stres üzerine etkisine bakıldığında, PR'nin solunum fonksiyonlarını iyileştirerek antioksidan sürece katkıda bulunduğu ve oksidatif stresi azalttığı belirlenmiştir. Hastaların uygulanan PR ile LDH, CK değerlerinde azalma, CK-MB değerlerinde artma görülmesiyle, CK değerinin tiyoller ve DS ile ilişkili olması farklı bir yorum kazandırmıştır. Bu durumda yüksek CK değerine sahip kişilerde oksidatif stresin de artmış olabileceğini düşünülmelidir. İleri çalışmalarda LDH, CK'ın alt gruplarının spesifik olarak çalışılması, mitokondriyal işlev ve oksidatif stresi göstermek açısından önemli bilgiler verebilir.

KAYNAKLAR

1. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. The global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD) 2021 report.<https://goldcopd.org/2021-gold-reports> Son erişim tarihi: 10.10.2021.
2. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: S28-38.
3. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, LópezVarela MV, Martínez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord ID, Roche N, Sin DD, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Vogelmeier C. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019,53(5):1900164.
4. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2004, 350: 2645-53.
5. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2019,138 (1): 16-27.
6. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005, 82 (1): 53-9.
7. Barreiro E, Bustomante V, Cejudo P, Galdiz JB, Gea J de Lucas P, Martínez-Llorens J, Ortega F, Puente-Maestu L, Roca J, Rodríguez-GonzálezMoro JM. Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2015, 51 (8): 384-95.
8. Spruit MA, Pitta F, McAuley E, ZuWallack RL, Nici L. Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015,192 (8): 924-33.

9. Siafakas NM, Vermeire P, Pride BP, Paolletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J, on behalf of the Task Force. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995, 8: 1398-420.
10. McNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005, 2 (1): 50-60.
11. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, Qui D, Vincent R, Hogg JC. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants [PM (10)]. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 826-30.
12. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Diejen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J* 1996, 9: 1736-42.
13. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1762: 164-80.
14. Skitek M, Kranjec I, Jerin A. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB, creatine kinase isoenzyme MB and troponin I for monitoring patients with percutaneous coronary intervention a pilot study. *Med Glas (Zenica)* 2014, 11: 13-8.
15. Brancaccio P, Limongelli FM, Maffulli N. Monitoring of serum enzymes in sport. *Br J Sports Med* 2006, 40: 96-7.
16. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005, 43: 167-88.
17. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006, 71: 551-64.
18. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014, 35 (1):71-86.

19. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017, 5 (9): 691–706.
20. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY, Sheikh A, Rudan I. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015, 5 (2): 020415.
21. WHO-Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghel-leading-causes-of-death>. Son Erişim Tarihi: 01.06.2021.
22. Rosenberg SR, Kalhan R, Mannino DM. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. *Semin Respir Crit Care Med* 2015, 36: 457–69.
23. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976, 24: 3-18.
24. Özlü T, Çetinkaya M, Öztuna F, Topbaş M, Bülbül Y. Trabzon’da 30 yaş ve üzeri nüfusta KOAH prevalansı. *Toraks Dergisi 7 Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri* Antalya. Nisan 2004; 5: TP 628.
25. Güzelant A, Gündoğdu Ü, Ar C, Beliner AS, Böncü M, Padir I. Konak Sağlık Grup Başkanlığı bölgesinde yaşayan 40-69 yaş arası nüfusta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sıklığı araştırması. *Toraks Dergisi 7 Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri* Antalya 2004; 5: TP 638.
26. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, Buist S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society (Abstract Issue)* 2006; 3: A543.
27. Günen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008, 19: 499-504.

28. Bora Başara B, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. Ed: Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü *Türkiye Hastalık Yükü Çalışması-* 2004. Ankara Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701, 2006.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı *Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı* (2014-2017) Ankara T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:947. 2014.
30. De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003, 111: 1851-4.
31. Molino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004, 125: 1929-40.
32. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180: 618-31.
33. Mutlu LC, Gülbaş G, Günen H. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında genetik risk faktörleri. *Solunum* 2012, 14 (1): 1-5.
34. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol.* 2020, 10 (82): 413-31.
35. Ciapponi A, Alison L, Agustina M, Demian G, Silvana C, Edgardo S. The epidemiology and burden of COPD in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis COPD. 2014, 11 (3): 339-50.
36. Thannickal VJ, Murthy M, Balch WE, Chandel NS, Meiners S, Eickelberg O, Selman M, Pardo A, White ES, Levy BD, Busse PJ, Tudor RM, Antony VB, Sznajder JI, Budinger GRS. Blue journal conference. Aging and susceptibility to lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 191 (3): 261-9.
37. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MLK, van der Molen T, Ichinose M, Aisanov Z, Oh YM, Davis KJ. Continuing to confront COPD international patient survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, 6 (9) : 597-611.
38. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airway disease. *BMJ* 1991, 303 (6804): 671-5.

39. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, Dottorini M. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993, 152 (1): 55-8.
40. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British women's heart and health study and a meta-analysis. *Thorax* 2005, 60 (10): 851-8.
41. Lange P, Celli B, Agusti A, Jensen GB, Divo M, Faner R, Guerra S, Marott JL, Martinez FD, Martinez-Camblor P, Meek P, Owen CA, Petersen H, Pinto-Plata V, Schnohr P, Sood A, Soriano JB, Tesfaigzi Y, Vestbo J. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015, 9; 373 (2): 111-22.
42. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2009, 4: 435-59.
43. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003, 58: 832-4.
44. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009, 18: 213-21.
45. Demirtaş N, Seyfikli Z, Topçu S. Sivas bölgesinden hastanemize başvuran kadın hastalarda geleneksel biomass kullanımı ile KOAH arasındaki ilişki. *Solunum Hastalıkları* 1999, 10: 148-55
46. Filiz A, Dikensoy O. Gaziantep yöresindeki köylü kadınlarda odun dumanı maruziyetinin solunum sistemi üzerine olan etkilerinin araştırılması. *Solunum Hastalıkları* 2000, 11: 237-43.
47. Komus N, Albayrak S, Ellidokuz H, Cimrin AH. Occupational and environmental exposures and relations with pulmonary health. *Tuberk Toraks* 2008, 56: 275-82
48. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akın A, Arslan M, Kara T, Apaydin Z, Demir S. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005, 99: 93-8.

49. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 1256–76.
50. Sakai M, Sato Y, Sato S, Ihara S, Onizuka M, Sakakibara Y, Takahashi H. Effect of relocating to areas of reduced atmospheric particulate matter levels on the human circulating leukocyte count. *J Appl Physiol* 2004, 97: 1774-80.
51. Tan WC, Qiu D, Liam BL, Ng TP, Lee SH, vanEeden SF, D'Yachkova Y, Hogg JC. The human bone marrow response to acute airpollution caused by forest fires. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 1213-7.
52. Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, Mukae H, Suwa T, Goto Y, Vincent R, vanEeden SF. Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002, 27: 34-41.
53. Mukae H, Hogg JC, English D, Vincent R, vanEeden SF. Phagocytosis of particulate airpollutants by human alveolar macrophages stimulates the bone marrow. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000, 279: L924-31.
54. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *Respiratory care* 2002, 47 (10): 1184-99.
55. Cosio BG, Soriano JB, Lopez-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, Marin JM, Martínez-Gonzalez C, de Lucas P, Mir I, Peces-Barba G, Feu-Collado N, Solanes I, Alfageme I, Casanova C, CHAIN Study Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest* 2016, 149: 45-52.
56. Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Curr Opin Immunol* 2012, 24: 707-12.
57. De Grove KC, Provoost S, Verhamme FM, Bracke KR, Joos GF, Maes T, Bruselle GG. Characterization and quantification of innate lymphoid cell subsets in human lung. *PLoS One* 2016, 11: e0145961.

58. Linden D, Guo-Parke H, Coyle PV, Fairley D, McAuley DF, Taggart CC, Kidney J. Respiratory viral infection: a potential “missing link” in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 2019, 14; 28 (151): 180063.
59. Townend J, Minelli C, Mortimer K, Obaseki DO, Al Ghobain M, Cherkaski H, Denguezli M, Gunsekera K, Hafizi H, Koul PA, Loh LC, Nejjari C, Patel J, Sooronbayev T, Buist S, Burney PGJ. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017, 1;49 (6): 1601880.
60. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016, 193 (6): 662-72.
61. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009, 64 (10): 894-900.
62. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160 (5 Pt 2): S49-52.
63. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, Cates JM, Wu P, Nian H, Massion PP, Ware LB, Lee JW, Kononov AV, Lawson WE, Blackwell TS. Secretory Iga deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2017, 195 (8): 1010-21.
64. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009, 106 (6): 1902-8.
65. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008, 32 (4): 1068-81.
66. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014, 23 (133): 350-5.

67. Alper H. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında radyoloji. In: Umut S, Erdiñç E. (Eds) *Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı* Toraks Derneği Kitapları. İstanbul. Galenos yayıncılık. 2008: 107-11.
68. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005, 26: 420-8.
69. Gülbaş G. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisi. In: Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. (Eds) *Göğüs hastalıkları* Tüsad Eğitim Kitapları-22, İstanbul. Kare Yayıncılık. 2019:20-33.
70. Erdiñç E, Gürgün A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde inhalesteroidler. In: Umut S, Erdiñç E. (Eds) *Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı* Toraks Derneği Kitapları. İstanbul. Galenos yayıncılık. 2008: 168-76.
71. Uzaslan E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antioksidan ve mukolitikler. In: Umut S, Erdiñç E. (Eds) *Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı* Toraks Derneği Kitapları. İstanbul. Galenos yayıncılık. 2008: 185-92.
72. Kiter G, Uçan ES. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antibiyotikler. In: Umut S, Erdiñç E. (Eds) *Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı* Toraks Derneği Kitapları. İstanbul. Galenos yayıncılık. 2008: 206-15.
73. Yentürk EP, Umut S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uzun süreli oksijen tedavisi etkinlik ve uyumu. *Solunum* 2002, 4: 391-5.
74. Wick JY. Long-term oxygen therapy: battling breathlessness. *Consult Pharm* 2012, 27 (12): 826-30.
75. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T, ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173 (12): 1390-413.

76. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 188 (8): e13-64.
77. Nici L, ZuWallack R, Wouters E, Donner CF. On pulmonary rehabilitation and the flight of the bumblebee: the ATS/ERS statement on pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006, 28: 461-2.
78. Troosters T, Demeyer H, Hornikx M, Camillo CA, Janssens W. Pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 2014, 35: 241–9.
79. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 23 (2): CD003793.
80. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Elkin SL, Garrod R, Greening NJ, Heslop K, Hull JH, D-C Man W, Morgan MD, Proud D, Roberts CM, Sewell L, Singh SJ, Walker PP, Walmsley S, British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013, 68: ii1–30.
81. Pierobon A, Bottelli ES, Ranzini L, Bruschi C, Maestri R, Bertolotti G, Sommaruga M, Torlaschi V, Callegari S, Giardini A. COPD patients' self-reported adherence, psychosocial factors and mild cognitive impairment in pulmonary rehabilitation *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017, 12: 2059–67.
82. Nici L. Adherence to a pulmonary rehabilitation program: Start by understanding the patient. *COPD* 2012, 9 (5): 445–6.
83. Selzler AM, Rodgers WM, Berry TR, Stickland MK. The importance of exercise self-efficacy for clinical outcomes in pulmonary rehabilitation. *Rehabil Psychol* 2016, 61 (4): 380–88.

84. Gürses HN. Pulmoner rehabilitasyonun yararları ve organizasyonu. In: Gürses HN Biber Ç (Eds) *KOAH'ta pulmoner rehabilitasyon*. Tüsad Eğitim Kitapları Serisi İstanbul. 2012: 35-68.
85. Korkmaz Ekren P, Gürgün A. KOAH'da Pulmoner Rehabilitasyon: Kime, Ne Zaman, Nasıl? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013, 1 (1): 124-35.
86. Ergün P, Yıldız Ö, İnal İnce D, Göktalay T, Kaymaz D. Alptekinoğlu N, Candemir İ, Demir N, Sağlam M, Vardar Yağlı N, Şengül F, Egesel N. Pulmoner Rehabilitasyon. In: Ergün P, Yıldız Ö (Eds) *Pulmoner rehabilitasyon cep kitabı*. Türk Toraks Derneği Aves Yayınları Ankara. 2016: 1-69.
87. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression: Important psychological comorbidities of COPD. *J Thorac Dis* 2014, 6 (11): 1615-31.
88. Kline Leidy N, Kimel M, Ajagbe L, Kim K, Hamilton A, Becker K. Designing trials of behavioral interventions to increase physical activity in patients with COPD: Insights from the chronic disease literature. *Respir Med*. 2014, 108: 472e481.
89. Williams MT, Effing TW, Paquet C, Gibbs CA, Lewthwaite H, Li LSK, Phillips AC, Johnston KN. Counseling for health behavior change in people with COPD: systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017, 12: 2165–78.
90. Hakamy A, Bolton CE, McKeever TM. The effect of pulmonary rehabilitation on mortality, balance, and risk of fall in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Chronic Respir Dis* 2017, 14 (1): 54–62.
91. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Jenkins C, Knobil K, Willits LR, Yates JC, Jones PW. Adherence to inhaled therapy, mortality, and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009, 64 (11): 939–43.
92. Makela MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2013, 107 (10): 1481-90.
93. Wouters EFM, Wouters BBREF, Augustin IML, Houben-Wilke S, Vanfleteren LEGW Franssen FME. Personalized pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev* 2018, 27: 170125.

94. İnal İnce D. Solunum fizyoterapisi: Solunum egzersizleri, solunum kas eğitimi, bronşiyal hijyen teknikleri. In: Erk M, Ergün P (Eds) *Pulmoner Rehabilitasyon* Toraks Kitapları Sayı: 7. Ankara. 2009: 101-16.
95. Holland AE, Hill CJ, Jones AY, McDonald CF. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 10: CD008250.
96. Bhatt SP, Luqman-Arafath TK, Gupta AK, Mohan A, Stoltzfus JC. Volitional pursed lips breathing in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease improves exercise capacity. *Chron Respir Dis* 2012, 10 (1): 5–10.
97. Gosselink R: Controlled breathing and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Rehabil Res Dev* 2003, 40: 25–33.
98. Borge CR, Hagen KB, Mengshoel AM, Omenaas E, Moum T, Wahl AK. Effects of controlled breathing exercises and respiratory muscle training in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from evaluating the quality of evidence in systematic reviews. *BMC Pulmon Med* 2014, 14:184.
99. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018, 153(1):196–209.
100. Morice A. Chronic cough: epidemiology. *Chron Respir Dis* 2008, 5: 43–7.
101. McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129: 48–53.
102. Spinou A. Non-pharmacological techniques for the extremes of the cough spectrum. *Respir Physiol Neurobiol* 2018, 257: 5–11.
103. Scanlan CL, Myslinski MJ. In: Scanlan CL, Wilkins RL, Stoller JK (Eds). Chapter 36. Bronchial hygiene therapy. *Egan's Fundamentals of RespiratoryCare*. 7th ed. St. Louis, Mosby Inc. 1999: 791-816.
104. Savcı S, İnal İnce D. Stabil bronşektazili hastalarda farklı göğüs fizyoterapisi uygulamalarının etkinliği. *Solunum Hastalıkları* 2001, 12: 118-22.
105. Savcı S, Ince DI, Arikan H. A comparison of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Cardiopulm Rehabil* 2000, 20: 37–43.

106. Beykumul A. Göğüs fizyoterapisi. In: Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. (Eds) *Göğüs Hastalıkları Tüsad Eğitim Kitapları-22*, İstanbul. Kare Yayıncılık. 2019: 37-43
107. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 6;10: CD009595.
108. Holland AE, Hill CJ, Jones AY, McDonald CF. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 17;10: CD008250.
109. Ersoy Y, Beykumul A. Egzersiz reçetesinin oluşturulması. In: Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. (Eds) *Göğüs Hastalıkları Tüsad Eğitim Kitapları-22*, İstanbul. Kare Yayıncılık. 2019:58-63.
110. Satıcı C, Arpınar Yiğitbaş B. Egzersiz programı. In: Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. (Eds) *Göğüs Hastalıkları Tüsad Eğitim Kitapları-22*, İstanbul. Kare yayıncılık. 2019: 32-6.
111. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158 (5 Pt 1): 1384-7.
112. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB. Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003, 123 (2): 387-98.
113. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998, 30 (6): 975-91.
114. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, Spruit MA. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016, 36: 75-83.
115. Yudhawati R, Rasjid HM. Effect of yoga on FEV₁, 6-minute walk distance (6-MWD) and quality of life in patients with COPD group B. *Adv Respir Med* 2019, 87 (5): 261-8.
116. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009, 41 (3): 687-708.

117. Garvey C, Fullwood MD, Rigler J. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil Prevent* 2013, 33: 314-22.
118. Crisafulli E, Costi S, Fabbri LM, Clini EM. Respiratory muscles training in COPD patients. *Intern j Chron ObstrPulm Dis* 2007, 2 (1): 19-25.
119. Zach MS, Oberwaldner B. Chest physiotherapy. In: Taussig L, Landau L (Eds). *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd Ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008: 241-52.
120. Hirsch CA. Airway Clearance Therapy. In: Kacmarek RM, Stooler JK, Heuer AJ, (Eds) *Egan's Fundamentals of Respiratory Care* 10th ed, St.Louis, Elsevier - Mosby. 2012: 962-86.
121. Beykümü A. Göğüs fizyoterapisi. In: Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. (Eds) *Göğüs Hastalıkları Tüsad Eğitim Kitapları-22*, İstanbul. Kare yayıncılık. 2019: 37-45.
122. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, Pison C, Rutten-van Mülken M, Slinde F, Steiner MC, Tkacova R, Singh SJ. Nutritional assessment and therapy in COPD: A European respiratory society statement. *Eur Respir J* 2014, 44:1504–20.
123. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek K, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MAE, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition - an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015, 34: 335-40.
124. De Blasio F, Di Gregorio A, De Blasio F, Bianco A, Bellofiore B, Scalfi L. Malnutrition, and sarcopenia assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to international diagnostic criteria and evaluation of raw BIA variables. *Respir Med* 2018, 134: 1-5.
125. Van de Bool C, Mattijssen-Verdonschot C, Van Melick PPMJ, Spruit MA, Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ, Rutten EPA. Quality of dietary intake in relation to body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for pulmonary rehabilitation. *Eur J Clin Nutri* 2014, 68: 159-65.

126. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implication and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010, 25: 1209–21.
127. Doyle T, Palmer S, Johnson J, Babyak MA, Smith P, Mabe S. Association of anxiety and depression with pulmonary-specific symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Psychiatry Med*. 2013, 45(2):189–202.
128. Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD*. 2011, 8(4):293–9.
129. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: A systematic review. *Respir Care* 2013, 58: 858–66.
130. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014, 23 (133): 345–49.
131. Mak JCW. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, 12(4):368–74.
132. Folkerts G, Kloek J, Muijsers BR, Nijkamp FP. Reactive nitrogen and oxygen species in airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2001, 429: 251–62.
133. Van der Vliet A, Eiserich JP, Shigenaga MK, Cross CE. Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1–9.
134. Comhair SA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002, 283: L246–55.
135. Fridovich I. Oxygen toxicity: A radical explanation. *J Exp Biol* 1998, 201: 1203–9.
136. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J COPD* 2015, 10: 995–1013.
137. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, 9: 1207-24.

138. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal* 2012, 5: 9-19.
139. Prakash M, Shetty MS, Tilak P, Anwar N. Total thiols: Biomedical importance and their alteration in various disorders. *Online J Health Allied Scs* 2009, 8 (2): 2
140. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Bio Chem* 2013, 288 (37): 26489-96.
141. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009, 47 (10): 1329-38.
142. Turell L, Radi R, Alvarez. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013, 65: 244-53.
143. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016, 10 (2):159-66.
144. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/ disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014, 47: 326-32.
145. Takagi Y, Yasuhara T, Gomi K. Creatine kinase and its isozymes *Rinsho Byori*. 2001, 116: 52-61.
146. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 2010, 48 (6): 757-67.
147. Stomme JH, Rustad P, Steensland H, Theodorsen L, Urdal P. Reference intervals for 12 enzymes in blood of adult females and males measured in accordance with the international federation of clinical chemistry reference system at 37°C: Part of the nordic reference interval project. *Scand J Clin Lab Invest* 2004, 64: 371-84.
148. Osis G, Traylor AM, Black LM, Spangler D, George JF, Zarjou A, Verlander JW, Agarwal A. Expression of lactate dehydrogenase A and B isoforms in the mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021, 320 (5): 706-18.
149. Mauro P, Bais R, Wouter W. vanSolinge. In: Burtis CA, Ashwood ER, Brunis De (Eds). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th ed. St.Louis, MO: Elsevier Saunders. 2007: 759- 80.

150. Brown CD, Wise RA. Field tests of exercise in COPD: the six-minute walk test and the shuttle walk test. *COPD* 2007, 4: 217-23.
151. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166: 111-7.
152. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1384-7.
153. Ries AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988, 93 (4): 688-92.
154. Higgins SC, Adams J, Hughes R. Measuring hand grip strength in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2018, 38 (5): 707-14.
155. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J, ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005, 26 (2): 319–38.
156. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001, 56: 880-7.
157. Onat A, Aksu H, Uslu N, Keleş İ, Çetinkaya A, Yıldırım B, Gürbüz N, Sansoy V. Türk erişkinlerinde sigara içimi: Kadınlarımızda tiryakilik artma yolunda. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999, 27: 697-700.
158. Torres-Ramos YD, Garcia-Guillen ML, Olivares-Corichi IM, Hicks JJ. Correlation of plasma protein carbonyls and C-reactive protein with GOLD stage progression in COPD patients. *Open Respir Med J* 2009, 14 (3): 61-6.
159. Ihalainen JK, Schumann M, Eklund D, Hamalainen M, Moilanen E, Paulsen G, Hakkinen K, Mero AA. Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men. *Scand J Med Sci Sports* 2018, 28 (1): 40-7.
160. Jacobsen R, Frolich A, Godtfredsen NS. Impact of exercise capacity on dyspnea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Preve* 2012, 32: 92-100.

161. Folchini F, Nonato NL, Feofiloff E, D'Almeida V, Nascimento O, Jardim JR. Association of oxidative stress markers and C-reactive protein with multidimensional indexes in COPD. *Chron Respir Dis* 2011, 8 (2): 101-8.
162. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, Roldaan AC, Wouters EFM, COSMIC Study Group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med* 2006, 100 (8): 1349-55.
163. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients* 2013, (5) 1316-35.
164. Vibhuti A, Arif E, Deepak D, Singh B, Pasha MAQ. Correlation of oxidative status with BMI and lung function in COPD. *Clin Biochem* 2007, 40 (13-14): 958-63.
165. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160 (6): 1856-61.
166. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002, 20 (3): 539-44.
167. Tunsupon P, Mador MJ. The influence of body composition on pulmonary rehabilitation outcomes in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Lung* 2017, 195 (6): 729-38.
168. Jacobus WE. Respiratory control and the integration of heart high-energy phosphate metabolism by mitochondrial creatine kinase. *Annu Rev Physiol* 1985, 47: 707-25.
169. Barreiro E, Gea J, Matar G, Hussain SNA. Expression and carbonylation of creatine kinase in the quadriceps femoris muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005, 33 (6): 636-42.
170. Shanshal SA, Al-Qazaz HK. Spirometric outcomes and oxidative stress among cement factory workers: Results from a cross-sectional study. *J Occup Environ Med* 2020, 62(10): e581-85.

171. Antus B, Harnasi G, Drozdovszky O, Barta I. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. *Respirology* 2014, 19: 74-9.
172. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000, 408 (6809): 239–47.
173. Boukhenouna S, Wilson MA, Bahmed K, Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. *Hindawi Oxidative Med Cell Long* 2018, ID 5730395, 1-9.
174. Marin-Corral J, Minguella J, Ramirez-Sarmiento AL, Hussain SNA, Gea J, Barreiro E. Oxidised proteins and superoxide anion production in the diaphragm of severe COPD patients. *Eur Respir J* 2009, 33: 1309-19.
175. Cepelak I, Dodig S, Romic D, Ruljancic N, Popovic-Grle S, Malic A. Enzyme catalytic activities in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Res* 2006, 37: 624–9.
176. Kanda K, Sugama K, Sakuma J, Kawakami Y, Suzuki K. Evaluation of serum leaking enzymes and investigation into new biomarkers for exercise-induced muscle damage. *Exerc Immunol Rev* 2014, 20: 39-54.
177. Brancaccio P, Maffulli, N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med* 2008, 27 (1): 1-18.
178. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: What role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev* 2012, 18: 42-97.
179. Saey D, Michaud A, Couillard A, Cote CH, Mador MJ, LeBlanc P, Jobin J, Maltais F. Contractile fatigue, muscle morphometry and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171: 1109–15.
180. Spruit MA, Pennings HJ, Does JD, Möller GM, Janssen PP, Wouters EFM. Serum LDH and exercise capacity in COPD. *Thorax* 2008, 63 (5): 472.
181. Erden E, Motor S, Ustun I, Demirkose M, Yuksel R, Okur R, Oktar S, Yakar Y, Sungur S, Gokce C. Investigation of Bisphenol A as an endocrine disruptor total thiol, malondialdehyde and C-reactive protein levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3477-83.

182. Babaoglu E, Kilic H, Hezer H, Dag O, Parlak E, Senturk A, Karalezli A, Alisik M, Erel O, Hasanoglu HC. Comparison of thiol/disulphide homeostasis parameters in patients with COPD, asthma and ACOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016, 20 (8): 1537-43.
183. Tudor RM, McGrath S, Neptune E. The pathobiological mechanisms of emphysema models: what do they have in common? *Pulm Pharma Thera* 2003, 16(2): 67-78.
184. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease, *J Clin Invest* 2012, 122 (8):2749-55.
185. Tager M, Piecyk A, Köhnlein T, Thiel U, Ansorge S, Welte T. Evidence of a defective thiol status of alveolar macrophages from COPD patients and smokers. Chronic obstructive pulmonary disease. *Free Radic Biol Med* 2000, 29 (11): 1160-5.
186. Loukides S, Bakakos P, Kostikas K. Oxidative stress in patients with COPD. *Curr Drug Targets* 2011, 12 (4): 469-77.
187. Dreher M, Daher A, Keszei A, Marx N, Müller T, Cornelissen C, Brandenburg V. Whole-body plethysmography and bloodgas analysis in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Respiration* 2019, 97 (1):24-33.
188. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM, AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015, 131 (24):2143-50.
189. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1762 (2): 164-80.
190. Grazzini M, Stendardi L, Gigliotti F, Scano G. Pathophysiology of exercise dyspnea in healthy subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2005, 99: 1403-12.

191. Alcazar J, Losa-Reyna J, Rodriguez-Lopez C, Navarro-Cruz R, Alfaro-Acha A, Ara I, Garcia-Garcia FJ, Alegre LM, Guadalupe-Grau A. Effects of concurrent exercise training on muscle dysfunction and systemic oxidative stress in older people with COPD. *Scand J Med Sci Sports* 2019, 29: 1591–603.
192. Constantin D, Menon MK, Houchen-Wolloff L, Morgan MD, Singh SJ, Greenhaff P, Steiner MC. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax* 2013, 68 (7): 625-33.
193. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, Montemayor T. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166: 669–74.
194. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Gosselink R. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181 (10): 1072-77.
195. Oliveira ALA, Rebelo P, Paixao C, Cristina Jacome C, Cruz J, Valente C, Andrade L, Brooks D, Marques A. Minimal clinically important difference using one-repetition maximum in COPD *Eur Resp J* 2019, 54: PA1205.
196. Dourado VZ, Tanni SE, Antunes LCO, Paiva SAR, Campana AO, Renno ACM, Godoy I. Effect of three exercise programs on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Brazil J Med Biol Res* 2009, 42: 263-71.
197. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MDL. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003, 58(9):745-51.
198. Faager G, Soderlund K, Skold CM, Rundgren S, Tollback A, Jakobsson P. Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006, 1(4):445-53.
199. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean MEJ, Ward SA, Cotton MM. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005, 60: 531–37.

200. Aldhahir AM, Al Rajeh AM, Aldabayan YS, Drammeh S, Subbu V, Alqahtani JS, Hurst JR, Mandal S. Nutritional supplementation during pulmonary rehabilitation in COPD: A systematic review. *Chron Respir Dis* 2020, 17: 1–21.
201. Moore LE, Byers BW, Fuhr DP, Wong E, Bhutani M, Stickland MK. Cardiovascular benefits from standard pulmonary rehabilitation are related to baseline exercise tolerance levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2017, 132: 56-61.
202. Andrianopoulos V, Wouters EFM, Pinto-Plata VM, Vanfleteren LEGW, Bakke PS, Franssen FME, Agusti A, MacNee W, Rennard SI, Tal-Singer R, Vogiatzis I, Vestbo J, Celli BR, Spruit MA. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med* 2015, 109(9):1138-46.
203. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute walk test: Clinical role, technique, coding, and reimbursement. *Chest* 2020, 157(3) 603-11.
204. De Blasio F, Polverino M. Current best practice in pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2012, 6(4) 221-37.
205. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, Carrier G, Maltais F. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 896–901.
206. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 4: CD003793.
207. Dong J, Li Z, Luo L, Xie H. Efficacy of pulmonary rehabilitation in improving the quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Evidence based on nineteen randomized controlled trials. *Int J Surg* 2020, 73: 78- 86.
208. Butcher SJ, Jones RL. The impact of exercise training intensity on change in physiological function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sports Med* 2006, 36 (4): 307-25.

209. Robles P, Araujo T, Brooks D, Zabjek K, Janaudis-Ferreira T, Marzolini S, Goldstein R, Mathur S. Cardiorespiratory responses to shortbouts of resistance training exercises in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A comparison of exercise intensities. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017, 37(5): 356-62.
210. Rooyackers JM, Folgering HT. Cardio-respiratory load of exercise training in patients with severe COPD. *Int J Rehabil Res* 1998, 21(3): 259-71.



EKLER

EK-1. Özgeçmiş









EK-2. Etik Kurul Kararı







EK-3. Solunum Sistemi Anketi (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ))

SOLUNUM SİSTEMİ ANKETİ (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ))

Bu anket, göğüs hastalığınızın size verdiği sıkıntıyı ve yaşamınıza olan etkisini daha iyi anlamanızı sağlamak üzere hazırlanmıştır. Bu anket, doktorların tanılarının yanı sıra, şikayetlerinize sebep olan göğüs hastalığınızı tüm yönleriyle değerlendirmek amacı ile kullanılacaktır. Lütfen soruları dikkatle okuyunuz. Anlamadığınız her şeyi sorunuz. Cevap verirken sorular üzerinde çok düşünmeyiniz.

Adınız-Soyadınız:

Tarih:

Cinsiyetiniz:

Yaşınız:

BİRİNCİ KISIM:

Bu bölümde son 1 sene içinde akciğer hastalığınızın ne durumda olduğunu tanımlayacak sorular yer almaktadır. Her soru için kutulardan birini işaretleyiniz.

<u>1-Son bir sene içinde öksürme sıklığım:</u> Haftanın hemen her günü Haftanın çoğu günü Ayda birkaç gün Sadece üşüttüğüm zaman Hiç	<u>2-Son bir sene içindeki balgam çıkarma sıklığım:</u> Haftanın hemen her günü Haftanın çoğu günü Ayda birkaç gün Sadece üşüttüğüm zaman Hiç	<u>3-Son bir sene içinde nefes darlığı durumu:</u> Haftanın hemen her günü Haftanın çoğu günü Ayda birkaç gün Sadece üşüttüğüm zaman Hiç	<u>4.Son bir sene içinde göğümde hissettiğim hırıltı-hışıltı sıklığı:</u> Haftanın hemen her günü Haftanın çoğu günü Ayda birkaç gün Sadece üşüttüğüm zaman Hiç
<u>5-Son bir sene içinde kaç defa çok ciddi veya sıkıntı yaratan göğüs hastalığı geçirdiniz?</u> 3'den fazla 3 atak 2 atak 1 defa Hiç	<u>6-En ağır atağınız ne kadar sürdü? Eğer ağır bir atak geçirmediyseniz 7. Soruya geçiniz.</u> 1 hafta veya daha uzun 3 gün veya daha uzun 1-2 gün 1 günden az	<u>7-Son bir senede, haftada ortalama kaç gün göğüs hastalığınız ile ilgili hiçbir problem olmadan rahat gün geçirdiniz?</u> 0 gün (Haftanın her günü rahatsızdım) 1 veya 2 günü rahat geçirdim 3 veya 4 günü rahat geçirdim Hemen hemen her gün rahattım Her gün rahattım	<u>8-Göğsünüzde hırıltı-hışıltı varsa bu sabahları kötüleşiyor mu?</u> Evet Hayır

İKİNCİ KISIM:

BÖLÜM 1:

1- Akciğer hastalığınız ile ilgili durumu nasıl değerlendiriyorsunuz? Lütfen uygun olan kutuyu işaretleyiniz. En önemli problemim Bana fazla problem yaratıyor Bana az problem yaratıyor Hiç problem yaratmıyor	2- Eğer bir işte çalışıyorsanız aşağıdakilerden birini işaretleyiniz. .Akciğer hastalığım nedeni ile iş hayatım tamamen sona erdi .Akciğer hastalığım nedeni ile işimi yapmam zorlaştı veya işimi değiştirdim .Akciğer hastalığım işimi etkilemiyor
--	---

BÖLÜM 2: Bugünlerde sizde nefes darlığı yapan hareketlerle ilgili sorulardır. Her madde için uygun olan “Doğru” veya “Yanlış” kutusunu işaretleyiniz.

Otururken veya yatarken Doğru Yanlış	Yıkanırken ve giyinirken Doğru Yanlış	Ev içinde dolanırken Doğru Yanlış	Dışarıda düz yolda yürürken Doğru Yanlış
Merdiven çıkarken Doğru Yanlış	Yokuş yukarı çıkarken Doğru Yanlış	Spor yaparken Doğru Yanlış	

BÖLÜM 3:Bugünlerde olan öksürük ve nefes darlığınızla ilgili soruları içermektedir.

Öksürdüğümde canım acıyor Doğru Yanlış	Öksürmek beni yoruyor Doğru Yanlış	Konuşunca nefes nefese kalıyorum Doğru Yanlış
Öne eğilince nefes nefese kalıyorum Doğru Yanlış	Öksürük veya nefes darlığım nedeni ile uykum bölünüyor Doğru Yanlış	Çok çabuk yoruluyorum Doğru Yanlış

BÖLÜM 4: Bugünlerde akciğer hastalığınızın sizin üzerinizdeki etkileri ile ilgili sorulardır.

Öksürüğüm veya solunum sıkıntım topluluk içinde utanmama neden oluyor Doğru Yanlış	Akciğerimle ilgili şikayetlerim yakın çevremi, ailemi, arkadaşlarımı, komşularımı rahatsız ediyor Doğru Yanlış	Nefes alamadığım zaman paniğe kapılıyorum veya çok korkuyorum Doğru Yanlış	Akciğer hastalığımı kontrol altında tutamadığımı düşünüyorum Doğru Yanlış
Akciğerlerimin daha iyi olacağı ummuyorum Doğru Yanlış	Akciğer hastalığım nedeni ile zayıf, halsiz ve güçsüz biri oldum Doğru Yanlış	Egzersiz yapmaktan kaçınıyorum (Benim için tehlikeli olacağı düşünüyorum) Doğru Yanlış	Kolumu kaldıracak halim olmadığını hissediyorum Doğru Yanlış

BÖLÜM 5: Tedaviniz ile ilgili soruları içermektedir. Eğer herhangi bir tedavi almıyorsanız bu bölümü atlayınız ve 6. Bölüme geçiniz.

Tedavimin faydasını görmüyorum Doğru Yanlış	İlaçlarımı başkalarının yanında kullanmaktan çekiniyorum Doğru Yanlış	Tedavimin bazı hoş olmayan yan etkilerini hissediyorum Doğru Yanlış	Tedavim yaşıntımı çok fazla etkiliyor Doğru Yanlış
--	--	--	---

BÖLÜM 6: Bu bölüm; nefes darlığınız ile hareketlerinizin ne şekilde kısıtlandığı konusundaki soruları içermektedir. Her bir soruda sizin için geçerli olan kutuyu işaretleyiniz.

Yıkamak veya giyinmek uzun zamanımı alıyor Doğru Yanlış	Banyo yapamıyorum veya duş alamıyorum, ya da bunlar uzun zamanımı alıyor Doğru Yanlış	Diğer insanlardan daha yavaş yürüyorum veya dinlenmek için durmak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış	Ev işi gibi faaliyetler uzun zamanımı alıyor veya dinlenmek için durmak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış
Bir kat merdiven çıkarken yavaş çıkmak veya dinlenmek için durmak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış	Eğer acele edersem veya hızlı yürürsem durup dinlenmek veya yavaşlamak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış	Nefes darlığım nedeni ile yokuş yukarı çıkarken, merdivenden yukarı yük taşırken, çiçek ekmek gibi kolay bahçe işleriyle uğraşırken, dans ederken veya golf oynarken zorlanıyorum Doğru Yanlış	Nefes darlığım nedeni ile ağır yük taşırken, bahçe kazarken, saatte 5-6 km hızla yürürken, yavaş tempoda koşarken, tenis oynarken veya yüzerken zorlanıyorum Doğru Yanlış

Nefes darlığım nedeni ile ağır işler yaparken, koşarken, bisiklete binerken, hızlı yüzerken veya spor yaparken zorlanıyorum Doğru Yanlış

BÖLÜM 7: Akciğer hastalığınızın günlük yaşamınız üzerinde nasıl etki yaptığını öğrenmek istiyoruz. “Doğru” veya “Yanlış” kutusunu işaretleyiniz. “Doğru” yanıtı verdiğiniz durumların, nefes darlığınız nedeni ile sizi etkileyen faaliyetler olduğunu unutmayınız.

Spor yapamıyorum Doğru Yanlış	Sosyal etkinliklere katılamıyorum Doğru Yanlış	Alışveriş için dışarıya çıkamıyorum Doğru Yanlış	Ev işi yapamıyorum Doğru Yanlış	Yatağımdan, koltuğumdan daha uzak bir yere gidemiyorum Doğru Yanlış
----------------------------------	---	---	------------------------------------	--

Aşağıda akciğer hastalığınız nedeni ile yapmakta güçlük çekebileceğiniz faaliyetler listelenmiştir. Bu listede yer alan faaliyetleri yapmıyorsanız işaretlemeyiniz. Bu faaliyetler nefes darlığı nedeniyle yapmakta zorlanabileceğiniz hareketlerden bazılarıdır.

Yürüyüşe çıkmak veya köpeği gezdirmek

Ev içinde veya bahçede bir şeyler yapmak

Cinsel ilişki

Camiye gitmek veya bir sosyal aktiviteye katılmak

Kötü havada dışarı çıkmak veya dumanlı ortamda bulunmak

Aile, arkadaş ziyaretlerinde bulunmak veya çocuklarla oynamak

Yukarıda belirtilenler dışında, akciğer hastalığınız nedeni ile yapamadığınız bir başka aktivite veya önemli faaliyetler varsa burada yazınız

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Şimdi, akciğer hastalığınızın sizi nasıl etkilediğini en iyi ifade eden cümleyi işaretleyiniz. Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.

Hastalığıma rağmen yapmak istediğim her şeyi yapabiliyorum

Hastalığım nedeni ile yapmak istediğim bir iki şeyi yapamıyorum

.Hastalığım nedeni ile yapmak istediklerimin çoğunu yapamıyorum

.Hastalığım nedeni ile yapmak istediğim hiçbir şeyi yapamıyorum

EK-4. Borg Dispne Algı Skalası

BORG DİSPNE ALGI SKALASI

0	HİÇ ZOR DEĞİL
0.5	ÇOK ÇOK HAFİF
1	ÇOK HAFİF
2	HAFİF
3	ORTA
4	HAFİF ŞİDDETLİ
5	ŞİDDETLİ
6	
7	ORTA ŞİDDETLİ
8	
9	ÇOK ÇOK ŞİDDETLİ
10	AŞIRI

ZORLANMA DERECEŚİ

6	ZORLANMA YOK
7	
8	ÇOK ÇOK HAFİF
9	ÇOK HAFİF
10	
11	HAFİF
12	
13	HAFİF AĞIR
14	
15	AĞIR
16	
17	ÇOK ZOR
18	
19	ÇOK ÇOK AĞIR
20	AŞIRI ZORLANMA