



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK GÖğÜS
HASTALIKLARI VE GÖğÜS CERRAHİSİ SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

GÖğÜS HASTALIKLARI KLİNİğİ

**KOAH ATAğINDA HASTANEDE YATARAK KISA SÜRELİ
PULMONER REHABİLİTASYON ETKİNLİğİ**

Dr. Zehra Selim Eroğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KOAH ATAĞINDA HASTANEDE YATARAK KISA SÜRELİ
PULMONER REHABİLİTASYON ETKİNLİĞİ**

Dr. Zehra Selim Eroğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Pınar ERGÜN

ANKARA/2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.KOAH	2
2.1.1.Tanım	2
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.2.1.KOAH'ın Yüğü	3
2.1.2.2.Prevelans	3
2.1.2.3.Mortalite	3
2.1.2.4.Morbidite	4
2.1.2.5. Ekonomik Yüğü	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji	7
2.1.4.1. Patogenez	7
2.1.4.2. Patofizyoloji	9
2.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı	11
2.1.5.1. Öykü	11
2.1.5.2. Semptomlar	11
2.1.5.3. Fizik Muayene	11
2.1.5.4. Tanı	12
2.1.6. KOAH'ta Değerlendirme	12
2.1.6.1.Spirometrik Değerlendirme	12
2.1.6.2. Semptomların Değerlendirilmesi	14
2.1.6.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi	15
2.1.6.4. KOAH Birleşik Değerlendirme (GOLD 2019 ABCD evrelemesi)	15

2.1.7. KOAH Tedavisi	16
2.1.7.1.Risk Faktörlerinin Uzaklaştırılması/İyileştirilmesi	16
2.1.7.2.İlaç Tedavisi.....	16
2.1.7.4. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)	17
2.1.7.5. Amfizemin Cerrahi ve Bronkoskopik Tedavileri.....	17
2.2. PULMONER REHABİLİTASYON.....	18
2.3. KOAH ALEVLENMESİ.....	24
2.3.1.Tanım	24
2.3.2.KOAH alevlenmelerinde epidemiyoloji	24
2.3.3.KOAH alevlenmelerinde etyoloji.....	25
2.3.4.KOAH alevlenmelerinde patogeneze ve patofizyoloji	26
2.3.5.KOAH alevlenmelerinde klinik ve tanı.....	26
2.3.6. KOAH alevlenme tedavisi	28
2.3.7.Hastaneden taburculuk ve izlem kriterleri.....	31
2.3.8. KOAH Alevlenmelerinin Önlenmesi	31
2.4.KOAH'A BAĞLI KOMORBİDİTELER	32
2.4.1.Kardiyovasküler Hastalıklar	32
2.4.2. Osteoporoz.....	32
2.4.3.Anksiyete ve Depresyon.....	33
2.4.4.Akciğer Kanseri.....	33
2.4.5.Metabolik Sendrom ve Diyabet	33
2.4.6.Uyku Bozuklukları.....	33
2.4.7.Anemi	33
2.4.8.Sinir Sistemi Bozuklukları	33
2.4.9.Pulmoner Hipertansiyon	34
2.4.10.Kas Güçsüzlüğü, Kaşeksi ve Egzersiz İntoleransı.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hasta Grubu	37
3.2. Yöntem	37
3.2.1.Solunum Fonksiyon Testleri	38
3.2.2. Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası (Modifiye Medical Research Council-MMRC)	39
3.2.3. Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi (6 Dakika Yürüme Testi)	39
3.2.4.Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi (30 Saniye Otur Kalk Testi).....	41

3.2.5.Periferik Kas Kuvveti (Handgrip El Dinamometresi).....	42
3.2.6. Solunum kas kuvveti (Maksimum inspiratuar-ekspiratuar basınç- MIP ve MEP)....	42
3.2.7. Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi (YVKİ, VKİ)	43
3.2.8. Hastane Anksiyete Depresyon Skalası	43
3.2.9. St. George's Solunum Anketi (SGRQ).....	44
3.2.10. Egzersiz Eğitim Programı	44
3.3.İstatistiksel Analiz.....	46
4.BULGULAR.....	47
4.1.Demografik Özellikler	47
4.2. Klinik Özellikler.....	49
4.3. Grupların Tedavi Öncesi Değerlerinin Karşılaştırılması.....	52
4.4. Çalışma Grubunun Egzersiz Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması	53
4.5. Kontrol Grubunun Medikal Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması	54
4.6. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Tedavi Sonrası Fark Değerlerinin Karşılaştırılması	55
4.7. Taburculuk Sonrası 3 Ay İçindeki Hastane Başvuruları	56
4.8. Ayaktan Direkt Gözetimli Pulmoner Rehabilitasyona Başvuru	56
4.9.Korelasyonlar	57
4.9.1. Δ 6DYT, Δ Otur Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu	57
4.9.2. Δ 6DYT, Δ Otur Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Δ mMRC, Δ MİP, Δ MEP, Δ SFT arası korelasyonlar	58
4.9.3. Δ 6DYT, Δ Otur-Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Δ otur-kalk sayısı ile Δ sağ el, Δ sol el, Δ CRP, Δ prokalsitonin arası korelasyonlar	59
4.9.4. Δ 6DYT, Δ Otur-Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Δ otur-kalk sayısı ile Δ SGRQ ve Δ HAD arası korelasyonlar	60
4.9.5. Yaş ile ilgili korelasyonlar	61
4.9.6. Diğer Parametrelerin Korelasyonları	63
6. SONUÇ	87
7.KAYNAKLAR	89
8.EKLER	101

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanarak kendisinden çok şey öğrendiğim ve bu tezin konusunun seçimi ve yürütülmesi esnasında bana yol gösteren Prof. Dr. Pınar ERGÜN'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak Göğüs Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarıma;

Tez hazırlama sürecinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen, yoğun çalışma temposu içinde bana zaman ayıran Doç. Dr. İpek CANDEMİR'e;

Birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, asistanlık döneminin sıkıntı ve sevinçlerini paylaştığımız asistan arkadaşlarım, uzmanlarım ve klinik çalışanlarına;

Hayatımın her döneminde sevgi, ilgi, güven ve desteklerini yanımda hissettiğim, sabır ve fedakârlıkla yetişmeme katkıda bulunan sevgili aileme;

Anlayış, sevgisi ve desteğiyle daima yanımda olan sevgili eşim Mehmet Fuat EROĞLU'na;

Varlığıyla hayatıma anlam ve umut katan canım oğlum Akif Bera'ya;

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Zehra SELİM EROĞLU

Ankara/2019

KISALTMALAR

%	Yüzde
Δ	Fark
6DYM	Altı Dakika Yürüme Mesafesi
6DYT	6 Dakika Yürüme Testi
6MWT	6 Minute Walk Test
AACVPR	American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation
AAT	Alfa 1 Antitripsin
ABY	Akut böbrek yetmezliği
ACCP	American College of Chest Physicians
AF	Atrial Fibrilasyon
AKG	Arter Kan Gazı
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASKH	Aterosklerotik Kalp Hastalığı
ATS	American Thoracic Society
AVAC	Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi
BAL	Bronkoalveloler Lavaj
BDI	Bazal Dispne İndeksi
BİPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
CAT	COPD Assesment Test
CCQ	COPD Control Questionnaire
CO2	Karbondioksit
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-Reaktif Protein
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaire
DALY	Disability Adjusted Life Years
dk	Dakika
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EF	Ejeksiyon Fraksiyon
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Forced expiratory volum
FFM	Fat Free Mass
FFMI	Fat Free Mass İndeks
FM	Fat Mass
FVC	Forced vital capacity
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
HAD	Hastane Anksiyete Depresyon Skalası
HT	Hipertansiyon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IKS	İnhale kortikosteroid
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	Long-Acting Beta2 Agonist
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist
m	Metre
MBS	Modifiye Borg Skalası

MEP	Maximal Expiratory Pressure
MIP	Maximal Inspiratory Pressure
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre civa
MMP	Matriksmetalloproteinaz
mMRC	Modified Medical Research Council
MPO	Miyeloperoksidaz
NFE	Normal Flora Elemanları
NIMV	Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NMES	Nöromusküler Elektriksel Stimülasyon
O₂	Oksijen
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome
OTD	Oksijen Tüketim Diyagramı
p	İstatistiksel Yanılma Payı
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PR	Pulmoner rehabilitasyon
PTE	Pulmoner Tromboemboli
SABA	Short-Acting Beta2 Agonist
SAMA	Short-Acting Muscarinic Antagonist
SpO₂	Satürasyon
SD	Standart Deviasyon
SFT	Solunum fonksiyon testi
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
sn	Saniye
TDI	Transitional Dyspnea Index
TGF-β1	Transforming growth faktör beta-1
TNF-α	Tümör nekroz faktör-alfa
USOT	Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
V/Q	Ventilasyon/Perfüzyon
VAS	Vizüel Analog Skalası
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VRS	Verbal Rating Scale
x	Ortalama
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
YLD	Years of healthy life lost due to disability

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi	4
Tablo 2. KOAH patogeneğinde görev alan başlıca hücrelerin özellikleri ve inflamasyondaki rolleri (37).....	7
Tablo 3. KOAH'ın Sistemik Etkileri.....	10
Tablo 4. Hava akım kısıtlanmasına göre KOAH ağırlığının spirometrik sınıflandırılması (Bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <%70 olan hastalarda) (1).....	13
Tablo 5. Modifiye MRC Skalası (1).....	14
Tablo 6. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)	15
Tablo 7. Pulmoner rehabilitasyona endikasyon oluşturan hastalık ve durumlar	18
Tablo 8. PR'nin kanıta dayalı etkinlik alanları ve kanıt düzeyleri	19
Tablo 9. Solunum Kas Eğitimi (106)	22
Tablo 10. KOAH'da hasta eğitiminin bileşenleri (106)	23
Tablo 11. KOAH Alevlenme Nedenleri.....	25
Tablo 12. KOAH Alevlenmelerinin Gruplandırılması (3)	27
Tablo 13. KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları	28
Tablo 14. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri (3)	31
Tablo 15. 6DYT endikasyonları	39
Tablo 16. 6DYT kontrendikasyonları	39
Tablo 17. Yürüme Mesafesine Etki Eden Faktörler	40
Tablo 18. Modifiye Borg Ölçeği	41
Tablo 19. MIP MEP Değerleri	42
Tablo 20. Vücut kitle indeksi sınıflandırılması	43
Tablo 21. Olguların Demografik Özellikleri	47
Tablo 22. Olguların GOLD 2019 Spirometrik Evrelemeye Göre Dağılımı	48
Tablo 23. Olguların GOLD 2019 Birleşik Değerlendirme Sistemine Göre Dağılımı	48
Tablo 24. Çalışma ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri	49
Tablo 25. Çalışma ve Kontrol Grubunun Vücut Kompozisyonlarına Göre Dağılımı	50
Tablo 26. Çalışma ve Kontrol Grubunun Komorbidite Sayıları ve Yüzdeleri	50
Tablo 27. Çalışma ve Kontrol Grubunun Komorbiditelere Göre Dağılımları	50
Tablo 28. Balgam Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar	51
Tablo 29. Olguların Hastanede Yatış Günleri ve Son Bir Yıldaki Hastaneye Başvuru Durumlarının Karşılaştırılması	51
Tablo 30. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Egzersiz Öncesi Değerlerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 31. Çalışma Grubu Bireylerinin Egzersiz Öncesi ve Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 32. Kontrol Grubu Bireylerinin Medikal Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 33. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Tedavi Sonrası Fark Değerlerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 34. Olguların Taburculuktan Sonraki 3 Ay İçinde Hastane Başvuru Durumlarının Karşılaştırılması	56
Tablo 35. Olguların taburculuktan 3 ay sonra ayaktan Direkt Gözetimli Pulmoner Rehabilitasyona Başvuru Oranlarının Karşılaştırılması	56
Tablo 36. Çalışma Grubunda Δ6DYT, ΔOtur Kalk Sayısı, ΔmMRC ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu	57
Tablo 37. Kontrol Grubunda Δ6DYT, ΔOtur Kalk Sayısı, ΔmMRC ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu	57

Tablo 38. Çalışma Grubunda $\Delta 6DYT$, Δ Otur Kalk Sayısı, $\Delta mMRC$ ile $\Delta M\dot{I}P$, ΔMEP , ΔSFT arası korelasyonlar.....	58
Tablo 39. Kontrol Grubunda $\Delta 6DYT$, Δ Otur Kalk Sayısı, $\Delta mMRC$ ile $\Delta M\dot{I}P$, ΔMEP , ΔSFT arası korelasyonlar.....	58
Tablo 40. Çalışma Grubunda $\Delta 6DYT$, Δ Otur Kalk Sayısı, $\Delta mMRC$ ile Δ sağ el, Δ sol el, ΔCRP , Δ prokalsitonin arası korelasyonlar.....	59
Tablo 41. Kontrol Grubunda $\Delta 6DYT$, Δ Otur Kalk Sayısı, $\Delta mMRC$ ile Δ sağ el, Δ sol el, ΔCRP , Δ prokalsitonin arası korelasyonlar.....	59
Tablo 42. Çalışma Grubunda $\Delta 6DYT$, Δ Otur Kalk Sayısı, $\Delta mMRC$ ile $\Delta SGRQ$ ve ΔHAD arası korelasyonlar.....	60
Tablo 43. Kontrol Grubunda $\Delta 6DYT$, Δ Otur Kalk Sayısı, $\Delta mMRC$ ile $\Delta SGRQ$ ve ΔHAD arası korelasyonlar.....	60
Tablo 44. Çalışma grubunda Yaş ile ilgili korelasyonlar.....	61
Tablo 45. Kontrol grubunda Yaş ile ilgili korelasyonlar.....	62
Tablo 46. Her iki grubun poliklinik başvurusu ile ilgili korelasyonları.....	63



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. KOAH'ta hava akımı kısıtlanması (3).....	2
Şekil 2. KOAH patogeneğinde yer alan hücreler ve mediatörler (42)	8
Şekil 3. KOAH'ta fizyopatolojik değışimler (43).....	9
Şekil 4. Akciğer Hacimleri	12
Şekil 5. Akım-volüm halkası (53).....	13
Şekil 6. GOLD 2019 KOAH değlendirme şeması.....	14
Şekil 7. GOLD 2019 ABCD Evrelemesine Göre Tedavi Önerileri (1)	16
Şekil 8. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sigara İçme Durumları	48
Şekil 9. Olguların GOLD 2019 Spirometrik Evrelemeye Göre Dağılımı.....	48
Şekil 10. Olguların GOLD 2019 Birleşik Değlendirme Sistemine Göre Dağılımı	49



RESİM LİSTESİ

Resim 1. SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Kronik Solunum Yetmezliği Kliniği 6DYT'nin yapıldığı koridor.....	40
Resim 2. El dinamometresi.....	42
Resim 3. MIP ve MEP değerlerinin ölçüldüğü elektronik ağız basınç ölçüm cihazı	43
Resim 4. Motomed Letto2 Cihazı.....	45



ÖZET

Amaç: KOAH alevlenmesi; semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. Alevlenmelerde egzersiz kapasitesinde azalma, kas kuvvet kaybı, yaşam kalitesinde ve psikososyal durumda kötüleşme sıklıkla görülmektedir. Alevlenme sonrası tekrar alevlenmeler ile hastane yatış oranı da artmaktadır. Alevlenmelerin hastalar ve sağlık sistemleri için uzun vadede olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Bu prospektif randomize kontrollü çalışmanın amacı; KOAH alevlenmesi nedeniyle başvuran ve yatarak tedavi gören hastalarda multidisipliner, kapsamlı, direkt gözetimli, kısa süreli Pulmoner Rehabilitasyonun yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi, dispne algısı, psikososyal durum ve taburcu olduktan sonra ilk 3 ayda hastane başvurusu üzerine etkilerini araştırmaktır.

Metot: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kronik Solunum Yetmezliği Kliniğinde Mayıs 2018-Ekim 2018 tarihleri arasında KOAH akut alevlenme tanısı ile yatarak tedavi gören 42 hasta çalışmaya dahil edildi. KOAH alevlenmesine ek olarak akut kardiyak hadise, pulmoner emboli, dekompanse solunum yetmezliği, pulmoner rehabilitasyon program bileşeni olarak egzersiz tedavisi almasını engelleyecek düzeyde iskelet-kas, nörolojik, psikiyatrik komorbiditesi olan ve son 1 yıl içinde pulmoner rehabilitasyon programına katılım gösteren olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgular hastane yatışı sonrası 48 saat içinde değerlendirilerek çalışma ve kontrol gruplarına randomize edildi.

Olguların KOAH evreleri; spirometrik olarak ve grupları KOAH birleşik değerlendirme GOLD 2019 evrelemesi (ABCD)'ye göre belirlendi. Olguların hastane başvurularında cinsiyet, yaş, sigara öyküleri, yıllık atak sayıları, komorbiditeleri, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve/veya solunum destek cihazı kullanımı, laboratuvar bulguları (nötrofil, sedimantasyon, CRP, prokalsitonin), nonspesifik balgam kültür sonuçları ve Ekokardiyografi (EKO) değerlendirmeleri hasta takip formuna kaydedildi.

Olguların solunum fonksiyonları (FEV-1, FVC, FEV-1/FVC) spirometri ile, nefes darlığı algısı Modifiye Medical Research Council (MMRC) dispne skalası ile, egzersiz kapasitesi 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile, fiziksel performansı 30 saniye otur kalk testi ile, periferik kas kuvveti handgrip el dinamometresi ile, solunum kas kuvveti Maksimum inspiratuar (MIP) ve ekspiratuar (MEP) basınçlar ile, vücut kompozisyonları (vücut kitle indeksi (VKİ), yağlı kitle (FM), yağsız vücut kitlesi (FFM), yağsız vücut kitlesi indeksi (FFMI)) bioelektiriksel impedans yöntemi ile, psikososyal durumu Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (HAD) ile ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi St. George's Solunum Anketi (SGRQ) ile değerlendirildi. Grupların ilk değerlendirmeleri yatıştan sonraki 48 saat içinde, son değerlendirmeleri ise taburcu olacakları gün yapıldı.

Çalışma grubuna alevlenmenin farmakolojik tedavisine ek olarak egzersiz eğitimi, vücut kompozisyonu değerlendirilmesi ve destek tedavi, psikososyal durumun değerlendirilmesi ve destek tedavisini içeren pulmoner rehabilitasyon uygulandı. Egzersiz protokolü; haftada 5 seans; toplam 10 seans olmak üzere yatak başı üst ve alt ekstremita bisiklet ergometresi ile endurans ve kuvvetlendirme eğitiminden oluşmakta idi. Kontrol grubuna da farmakolojik tedaviye ek olarak pulmoner rehabilitasyonun egzersiz dışı komponentleri uygulandı.

Çalışmanın ikincil sonlanım noktası taburculuk sonrası üç ay içinde tekrar hastane başvurusunun değerlendirilmesi idi.

Bulgular: Çalışmayı 37 hasta tamamlayabildi. Çalışma ve kontrol grubunda tedavi öncesi cinsiyet, sigara kullanımı, spirometrik ve birleşik değerlendirmeye göre hastalık evreleri, vücut kompozisyonları, solunumsal cihaz kullanımları, komorbiditeleri, laboratuvar, EKO ve AKG bulguları açısından aralarında fark saptanmadı. Kontrol grubunun yaş ortalaması çalışma

grubundan istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Ancak kontrol grubunun yaş ortalamasının herhangi bir değerlendirme ile anlamlı bir korelasyonu bulunamadı.

Her iki grubun tedavi öncesi değerlendirmeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında; dispne algısı, solunum kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, el kavrama kuvveti, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, psikososyal durum ve inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tedavi sonrası her iki grubun da dispne algısı, egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve psikososyal durumunda anlamlı düzelme saptandı. Her iki grup bireylerinin tedavi sonrası fark değerleri karşılaştırıldığında 6 DYT dışında, diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışma grubunun egzersiz kapasitesindeki artışın kontrol grubundan daha fazla olduğu görüldü. Çalışma grubuna uygulanan PR sonrası sistemik inflamasyon belirteçlerinde artış izlenmedi.

Taburculuk sonrası 3 aylık takipte kontrol grubunun çalışma grubundan daha fazla hastane başvurusu yaptığı saptandı. Ancak hastane yatışları açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda PRP sonrası çalışma grubunda egzersiz kapasitesinde anlamlı artış olmuş ve uygulanan egzersiz eğitiminin sonraki hastane yatışını azaltmasa dahi gelecek alevlenmelerde olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu çalışma; alevlenme nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören hastalarda erken PRP'nin sistemik inflamasyonu artırmadan, etkin ve güvenli bir şekilde uygulanabilir olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, alevlenme, pulmoner rehabilitasyon, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, bisiklet ergometresi

ABSTRACT

Objective: An exacerbation of COPD is defined as an acute event characterised by a worsening of the patient's respiratory symptoms that is beyond normal day-to-day variations and leads to a change in medication. Reduction of exercise capacity, muscle weakness, deterioration of quality of life and worsening of psychosocial status are frequently seen in exacerbations. The rate of hospital admissions increases with re-exacerbations. Exacerbations have long-term adverse effects on patients and health systems.

The aim of this prospective randomized controlled trial was to investigate the effects of multidisciplinary, comprehensive, direct supervised, short-term pulmonary rehabilitation on quality of life, exercise capacity, dyspnea, psychosocial status, and hospital admissions within 3 months after discharge

Method: At Health Sciences University Ankara Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Health Practice and Research Center the Clinic of Chronic Respiratory Failure, the trial included forty-two patients diagnosed with acute exacerbation of COPD between May 2018 and October 2018. In addition to COPD exacerbation, patients with acute cardiac event, pulmonary embolism, decompensated respiratory failure, skeletal-muscular, neurological, psychiatric comorbidity who did not allow exercise therapy as a component of pulmonary rehabilitation program and the patients who applied PRP in the last one year were excluded from the study. Participants were evaluated within 48 hours after admission and randomized to study and control groups.

COPD stages of participants; spirometric grading system and combined COPD assessment were determined according to GOLD 2019 staging (ABCD). At first evaluation of participants; sex, age, smoking history, annual number of exacerbations, comorbidities, long-term oxygen therapy (LTOT) and / or respiratory support device use, laboratory findings (neutrophil, sedimentation, CRP, procalcitonin), nonspecific sputum culture results and echocardiography (ECO) evaluations were recorded at patient follow-up form.

In participants; respiratory function with spirometry, perception of dyspnea with Modified Medical Research Council (MMRC) dyspnea scale, exercise capacity with 6 minutes walking test, physical performance with 30 seconds sit to stand test, peripheral muscle strength with handgrip hand dynamometer, respiratory muscle strength evaluation with Maximum inspiratory and expiratory pressures (MIP-MEP), the body composition by bioelectrical impedance method (BMI, FM, FFM, FFMI), psychosocial status with Hospital Anxiety Depression Scale (HAD) and health related quality of life with St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was evaluated. The first evaluations of the patients were performed within 48 hours of admission, and the final evaluations were made on the day of discharge.

In addition to the pharmacological treatment of exacerbation; PRP including exercise training, body composition evaluation and supportive treatment, evaluation of psychosocial status and supportive treatment was applied to the intervention group. Exercise protocol was 5 sessions per week total 10 sessions and included endurance and strength training with upper and lower

extremity cycle ergometry. In addition to pharmacological treatment, non-exercise components of pulmonary rehabilitation were applied to the control group.

The secondary outcome of the study was the evaluation of hospital admissions within 3 months after discharge.

When pre-treatment evaluations of both groups were compared; No significant difference was found in terms of dyspnea perception, respiratory muscle strength, exercise capacity, respiratory function, hand grip strength, health related quality of life, psychosocial status and inflammatory markers.

Results: Thirty-seven patients completed the training. In the intervention and control groups, there were no significant differences in terms of sex, smoking, spirometric grading and combined COPD assessment, body composition, respiratory devices, comorbidities, laboratory, ECO and AKG findings. The mean age of the control group was statistically higher than the study group. However, in the control group there was no significant correlation between the mean age and any evaluation. Significant improvement in dyspnea perception, exercise capacity, respiratory function, respiratory muscle strength, health-related quality of life and psychosocial status were observed in both groups after the treatment. After the treatment when the difference values of the two groups were compared; there was no statistically significant difference between the other parameters except 6MWT. The improvement of the exercise capacity of the intervention group was higher than the control group. There was no increase in systemic inflammation markers after PRP in the intervention group. At the 3-month follow-up after discharge, the control group had more hospital admissions than the intervention group. However, no difference was found between the two groups in hospitalizations.

Conclusion: In our training, there was a significant increase in exercise capacity in the intervention group after PRP, and it was observed that exercise training had a positive effect on future exacerbations even if it did not reduce subsequent hospitalization. Therefore, this training shows that early PRP can be applied effectively and safely without increasing systemic inflammation in patients who hospitalized for exacerbation.

Keywords: COPD, exacerbation, pulmonary rehabilitation, exercise capacity, quality of life, cycle ergometer

1.GİRİŞ

The Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) KOAH kılavuzunda alevlenme, semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmaktadır (1). KOAH alevlenmenin önemli semptomları arasında dispne (bireylerin %84'ünde), yorgunluk (%81), öksürük (%44), burun akıntısı (%59), balgam rengi (%53) ve miktarında (%47) değişiklik yer almaktadır (2). Hastaneye yatmayı gerektirecek şiddette bir alevlenme, mortalitenin önemli bir göstergesidir ve sonraki 1 yıl içinde mortalitenin %22-43 oranında olduğu belirtilmektedir (3). Geçmiş alevlenmelerin tekrar alevlenme riskini diğer tüm nedenlerden daha fazla artırdığı düşünülmektedir (5). Sık alevlenme geçiren KOAH'lılarda solunum fonksiyonları, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi daha hızlı kötüleşmektedir (4,5,6,7). KOAH alevlenmenin bireylerin yanında toplumlar ve sağlık sistemleri için de olumsuz etkileri ve uzun vadeli sonuçları bulunmaktadır. Bu küresel sağlık sorununun önemine rağmen, ciddi KOAH alevlenmesinin sonuçlarını hafifletmek için tasarlanmış kanıta dayalı müdahalelerin yetersiz olduğu düşünülmektedir (8,9).

Stabil KOAH için hastalığın en etkili yönetimi, hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarının bir arada kullanımı ile olmaktadır. KOAH'ta pulmoner rehabilitasyon, farmakolojik olmayan önemli bir tedavi seçeneğidir. Kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programlarıyla birlikte hastalarda dispnede azalma, egzersiz toleransında ve yaşam kalitesinde artma, sağlık harcamalarında da azalma elde edilebilir. Pulmoner rehabilitasyon multidisipliner bir tedavi yaklaşımı olmasına rağmen tedavinin temel etkisini egzersiz eğitimi oluşturur (10).

Pulmoner rehabilitasyon (PR) genellikle stabil dönemde uygulanmaktayken son yıllarda atak sırasında veya atak sonrası taburculuğun erken döneminde uygulanan PR programlarının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Akut alevlenme sonucunda hastanın fiziksel aktivitesi, kas fonksiyonu, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir. Alevlenmenin önemli fiziksel ve psikososyal sonuçları ile pulmoner rehabilitasyonun stabil KOAH hastasında sağladığı yararlar göz önüne alındığında, pulmoner rehabilitasyonun alevlenme sırasında ve alevlenme sonrası dönemde faydalı olabileceği öngörülmektedir (11).

Bu çalışmada KOAH akut alevlenme nedeniyle başvuran ve yatarak tedavi gören hastalarda multidisipliner, kapsamlı, direkt gözetimli, kısa süreli Pulmoner Rehabilitasyon uygulamasının yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi, dispne algısı, psikososyal durum ve taburcu olduktan sonra ilk 3 ayda hastane başvurusu üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KOAH

2.1.1.Tanım

GOLD 2019 raporuna göre; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

KOAH'da kronik hava akımı kısıtlanması hem küçük havayolları (obstrüktif bronşiolit) hem de parankim (amfizem) patolojisinden kaynaklanır. Bu anatomik bölümlerin hastalığın patogeneze ne oranda katılacağı kişiden kişiye değişmektedir (12).

KOAH'taki kronik hava akımı kısıtlanması; küçük havayolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ve parankimal yıkımın (amfizem) birlikteliği nedeniyle meydana gelmektedir. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem her zaman birlikte olmaz. Ancak zaman içinde farklı oranlarda gelişebilmektedir. Kronik inflamasyon, yapısal değişikliklere ve küçük havayollarının daralmasına neden olmaktadır. İnflamatuvar süreçler nedeniyle akciğer parankiminin yıkımı, küçük havayollarıyla olan alveoler bağlantıların kaybına neden olur ve akciğer elastik geri çekilimini azaltır; bu değişiklikler havayollarının ekspirasyon boyunca açık kalabilme becerisini azaltır. Küçük hava yolları kaybı ve mukosiliyer disfonksiyon hastalığın karakteristik özelliği olan hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunmaktadır. Hava akımı kısıtlanmasının mekanizmaları Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. KOAH'ta hava akımı kısıtlanması (13)

Hastalığın en sık görülen semptomları nefes darlığı, kronik öksürük ve kronik balgam çıkarmadır. Hava akımı kısıtlanması, yaygın kullanılan ve pulmoner fonksiyonların tekrarlanabilir testi olan spirometre ile en iyi şekilde değerlendirilebilmektedir (1). Hastalığın tanısı için spirometri zorunludur. Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaştaki yetişkinlerde spirometrik incelemede yerleşik hava akımı obstrüksiyonu saptanması (post bronkodilatör FEV1/FVC<70%) tanıyı doğrular. KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırması, hastanın mevcut semptom düzeyi ve alevlenme riski ile birlikte değerlendirilerek tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır (1).

2.1.2.Epidemiyoloji

2.1.2.1.KOAH'ın Yüğü

KOAH, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Neden olduğı büyük ekonomik ve sosyal yük giderek artmaktadır. Hastalığın mortalite, morbidite ve prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değışik gruplarda büyük farklılıklar göstermektedir. Risk faktörleri ile karşılaşmadaki farklılıkların ve metodolojik farklılıkların (ölüm kayıtlarında ve kodlamada) bu sonuçlardan sorumlu olduğı düşünölmektedir. KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Fakat, birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet, dış ortam ve iç ortam hava kirliliğidir. KOAH'ın prevalansı ve hastalık yükünün, risk faktörleriyle (tütün dumanı, iç ortam hava kirliliğı ve mesleki maruziyet) sürekli karşılaşma ve dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına paralel olarak önümüzdeki yıllarda artmaya devam edeceği öngörülmektedir (13).

2.1.2.2.Prevalans

Prevalans, toplumda bir sağıık olgusunun görölme yaygınlığını gösteren ve kronik hastalıklarda sıklıkla kullanılan bir ölçüttür. Günümüzde enfeksiyon hastalıkları giderek azalırken, kronik hastalıklar en büyük mortalite ve morbidite nedeni haline gelmiştir (14). Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta sayısının 2010 yılında 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 (CI: %8,4-10,5) olduğı bildirilmiştir (1). Ülkemizde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada 40 yaş üstü grupta KOAH prevalansının %9-19 arasında olduğı saptanmıştır (15,16).

Yapılan KOAH prevalans çalışmaları, kullanılan metoda, tanısal yöntem ve analitik yaklaşımlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. En düşük prevalans tahminleri, hasta ifadesine göre veya doktor tanıı KOAH prevalans değıerleridir. Bunun da temel nedeni, hastalığın yeterince bilinmemesi ve yetersiz tanısıdır (13). Hastaların %60-85'i halen tanı almamış durumdadır. Tanı almamış bu hasta grubu genellikle hafif-orta şiddette KOAH'a sahiptirler. İspanya'da yapılan bir çalışmada KOAH prevalansı %10 bulunurken, bu hastaların sadece %27'sinin daha önce KOAH tanısı aldıkları görölmüştür (17).

2.1.2.3.Mortalite

KOAH ölüm raporlarında birincil ölüm nedeni olmasına karşın, genellikle katkıda bulunan neden olarak belirtilmektedir veya hiç belirtilmemektedir. KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilememiş olması, mortalite verilerinin güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum mortalite hızlarının daha az gösterilmesine yol açmaktadır (18).

Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ölkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ölkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir (1). DSÖ tahminlerine göre KOAH 2030 yılında en yaygın 4. ölüm nedeni haline gelecektir. (Tablo 1) Ulusal Hastalık Yüğü-Maliyet Etkinlik "UHY-ME" çalışmasında 2000 yılı verileri ile karşılaştırıldığında 2030 yılına kadar solunum sistemi hastalıklarından ölümler erkeklerde 4,3 kat, kadınlarda 2,8 kat artacağı vurgulanmaktadır (19).

Tablo 1. Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sıralaması	2030 sıralaması
İskemik kalp hastalığı	1	1
Serebrovasküler hastalık	2	2
Alt solunum yolu enfeksiyonları	3	5
HIV/AIDS	4	3
KOAH	5	4
Perinatal durumlar	6	9
Diyare ile ilişkili hastalıklar	7	16
Tüberküloz	8	23
Trakea, bronş, akciğer kanserleri	9	6
Trafik kazaları	10	8

Alevlenmeler KOAH mortalitesine önemli katkıda bulunmaktadır. KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların hastane mortalitesi yaklaşık %10 civarında bulunmuştur (20).

2.1.2.4.Morbidite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastalık yükünü değerlendirmede “Years of healthy life lost due to disability” “(YLD)” ve “Disability Adjusted Life Years” “(DALY)” ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre 2010 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLD) en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 9. sırada yer almaktadır (21,22). Önümüzdeki yıllarda hastalığın prevalansının artmasıyla birlikte KOAH’a bağlı YLD ve DALY’nin de artması beklenmektedir.

2.1.2.5. Ekonomik Yük

KOAH’ta doğrudan maliyet (tanı ve tedavi harcamaları) ve dolaylı maliyet (sakatlığın ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm, hastalık nedeni ile yapılan aile harcamaları vb) oldukça yüksek düzeylerde. KOAH alevlenmeleri doğrudan maliyetin yaklaşık %60’ına neden olmaktadır. KOAH’ın neden olduğu küresel ekonomik maliyet günümüzde 2,1 trilyon US \$ düzeyindedir ve bu maliyetin 2030 yılına kadar 4.8 trilyon \$’a yükselmesi beklenmektedir (23)

Bu konu ile ilgili Türkiye’de yapılmış bir çalışmada Hacıevliyagil ve arkadaşları KOAH’lıların hastane yatış maliyetlerini araştırmış ve 1336 TL olarak saptamışlardır (24). KOAH’ın yol açtığı bu ekonomik maliyetin özellikle az gelişmiş ülkelerde ve bizim gibi gelişmekte olan ülkelere önümüzdeki dönemde artış göstereceği tahmin edilmektedir (25).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH çevresel faktörlerle, bu faktörlere farklı ölçülerde duyarlılığa neden olan genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sigara ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmekle birlikte, benzer sigara kullanımı öyküsü olan iki kişiden sadece birinde KOAH gelişmesi hastaların genetik özellikleri ve yaşam sürelerine bağlıdır. KOAH gelişiminde alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği dışında, kesin olarak belirlenmemiş birçok genetik faktörün rol oynadığı düşünülmekte ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ve küresel hastalık yükü (GBD) 2015 çalışmasında tüm dünyada KOAH'tan ölümlerin 3,2 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Buna göre; KOAH nedeniyle gerçekleşen tüm ölümlerin %44,8'inden tütün kullanımı, %27,1'inden dış ortam hava kirliliği, %7,96'sından dış ortam hava kirliliği (ozon'un), %20,6'sından iç ortam hava kirliliğininin, %11,1'inden ise mesleki maruziyetlerin sorumlu olduğu izlenmektedir. Dış ve iç ortam hava kirliliği ve ozon birlikte değerlendirildiğinde, KOAH nedeniyle ölümlerin %55,7'sinden hava kirliliğinin sorumlu olduğu izlenmektedir (26,17).

KOAH'ta risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalık prevalansının azaltılmasında, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir (28).

KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

Genetik: Sigara bağımlısı olan ya da aynı çevresel karşılaşmanın söz konusu olduğu kişilerin bazılarında KOAH gelişmesi ve bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, patogeneizde genetik faktörlerin çok önemli bir yerinin olduğuna işaret eder (29). En iyi belgelenmiş genetik risk faktörü, dolaşımdaki başlıca serin proteaz inhibitörü olan α -1 antitripsinin şiddetli kalıtsal eksikliğidir. AAT eksikliği yaygın olmayıp tüm KOAH hastalarının yalnızca küçük bir kısmında (%1-3) görülür (30). AAT karaciğerde ve alveoler makrofajlarda sentez edilen, en az 75 alleli olan akut faz proteindir (31,32). AAT eksikliği otozomal dominant geçişli bir hastalıktır, genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkar. Proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olan AAT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Normal akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisi nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engellemektir. Eksikliğinde alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Gelişen amfizem panasiner tipte olup genelde akciğer tabanlarından başlar. Ciddi ATT eksikliğinin %95'inde homozigot PiZZ alleli bulunur. Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur (33).

AAT eksikliği dışında tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), vitamin D bağlayan protein, matriksmetalloproteinazlar (MMPs), antioksidan enzimler (SOD, GST, HEMOX, mHPEX), transforming growth faktör beta-1 (TGF- β 1), interlökin salınımını düzenleyici genler, mukosiliyer klirensi düzenleyici genler ve histondeasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozukluklarının da KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (26). Ancak yapılan farklı çalışmalarda birbiri ile tutarsız sonuçlar elde edilmesi nedeniyle KOAH'ın genetik temeli net olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen farklı gen kombinasyonları çevresel faktörlere karşı duyarlılığı artırmaktadır.

Yaş ve Cinsiyet: Yaşam süresinin uzaması kişinin daha fazla risk faktörüne maruz kalmasına neden olduğundan KOAH gelişiminde yaş bir risk faktörü olarak kabul görmektedir. Ancak, risk faktörlerinden bağımsız olarak sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a neden olup olmadığı henüz kesinleştirilememiştir.

Günümüzde KOAH prevalansı ve mortalitesi gelişmiş ülkelerde kadın ve erkeklerde eşitlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde kadınların sigara içme oranlarında artış, gelişmekte olan ülkelerde ise kadınların erkeklere oranla daha fazla biomas maruziyeti olması nedeniyle hastalıktan kadın ve erkek cinsiyetin benzer oranda etkilendiği düşünülmektedir.

Akciğer Büyüme ve Gelişmesi: Gebelikte ve çocuklukta akciğer büyümesini etkileyen herhangi bir faktör (annenin sigara içimi, çocuklukta aktif veya pasif sigara dumanına

maruziyet, çocukluk astımı, bronşiyal hiperreaktivite, çocukluk solunumsal enfeksiyonları vb.), KOAH gelişme riskini artırma potansiyeline sahiptir.

Gestasyon ve çocukluk çağında akciğer gelişimini olumsuz yönde etkileyen tüm faktörler KOAH gelişme riskini arttırmaktadır (1). Doğum ağırlığı ile erişkin yaştaki FEV1 değerleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (34).

Partiküllere Maruziyet:

Tütün Dumanı: KOAH gelişimi için bilinen en yaygın risk faktörü sigara dumanıdır. ABD Halk Sağlığı Kurumu (US Surgeon General) raporuna göre (2004), KOAH gelişiminden %90 oranında sigara içimi sorumludur. Fakat son çalışmalar, sigara içiminin sorumluluğu ile ilgili bu tahmini %44-45'e düşürmüştür (35,36). Günümüzde sigara içiminin, gelişmiş ülkelerde bile, hastaların sadece %50-70'inde KOAH gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir (37). Bu değişimin, gelişmiş batı ülkelerinde sigara içme yaygınlığının azalmasına ikincil olduğu düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığınca 2000'de yapılan Ulusal Hastalık Yüklü çalışmasında, Türkiye'de KOAH gelişiminde sigara içiminin sorumluluğu %52 olarak (erkeklerde %70, kadınlarda %10) bildirilmiştir (15).

Mesleki ve Çevresel Partiküller: Sigara dumanı dışında organik ve inorganik tozlar, kimyasal maddeler ve buharlarla karşılaşan kişilerde, KOAH daha sık görülmektedir. Kadmiyum, silika ve tozlarla, maden ocaklarında, metal işlerinde, fırınlarda, ulaşımda, odun/kağıt işlerinde, inşaat/beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Sigara içimi ile çevresel ve mesleki karşılaşma birbirinin etkisini artırmaktadır (1).

Sigara içmeyen KOAH'lı bireylerde mesleki maruziyet önemli ancak yeterince dikkate alınmayan bir etyolojik faktördür. 'American thoracic society'(ATS), mesleki maruziyetlerin KOAH ile ilişkili solunumsal semptomlar veya fonksiyonel bozulmadan %10-20 oranında sorumlu olduğunu bildirmiştir.

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği: Organik atıkların yakılması sonucu ortaya çıkan partikül ve gazların solunması biomas maruziyeti olarak tanımlanır. Organik atıkların ısınma ya da yemek pişirme amacıyla kapalı, havalandırması olmayan ortamlarda yakılması yüksek düzeyde iç ortam kirliliğine neden olmaktadır. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar kişi ısınmak ve/veya yemek pişirmek amacıyla biomas veya kömür kullanmaktadır. (38). Mevcut kanıtlar, biomas yakıt veya kömürden kaynaklanan iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Odun, odun kömürü, tezek veya kurutulmuş bitki atığı gibi organik malzemelerin yanma ürünleri olarak amonyum, siyanid, aldehid, akrolein, nitrojen oksid gibi gazlar ve partiküller ortama salınır. Biomas maruziyeti gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda KOAH gelişiminde sorumlu bulunmuştur (39). Dış ortam hava kirliliğinin ise tek başına KOAH'a neden olduğuna dair yeterli veri yoktur ancak araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz etkilemektedir (40).

Yoksulluk ve Eşitsizlik: Yoksulluk pek çok risk faktörüne maruziyet olasılığını artırdığı için KOAH gelişiminde çok önemlidir (41). Yoksulluk ve eşitsizlik aynı zamanda sağlık hizmetlerine ulaşımı da olumsuz etkilemektedir.

Astım/Bronşial Hiperreaktivite: Yapılan çalışmalar astımlı hastaların yaklaşık %20'sinde geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve difüzyon kapasitesinde azalma olduğunu göstermiştir (42). Astımlı erişkinlerde astımlı olmayanlara göre zaman içinde KOAH gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Atopi ve yüksek immünglobulin (Ig)E varlığının KOAH gelişiminin ana nedeni olduğunu ileri sürenler olmakla birlikte yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Kronik Bronşit: Yapılan çalışmalarda mukus hipersekresyonu ile FEV1'deki azalma arasında bir ilişki bulunduğu ve kronik bronşit varlığının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (43).

Enfeksiyonlar: Çocukluk döneminde geçirilen solunum sistemi enfeksiyonlarının, erişkin dönemde akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunumsal semptomlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinde rol oynamakla birlikte, hastalık gelişimindeki etkileri çok açık değildir (1).

2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji

2.1.4.1. Patogenez

Günümüze dek yapılan çalışmalar KOAH'ın akciğer ve akciğer dışı etkilerinde sistemik inflamasyonun yükünün önemli rol oynadığını ve bu etkilerle ilişkili olduğunu göstermektedir (44).

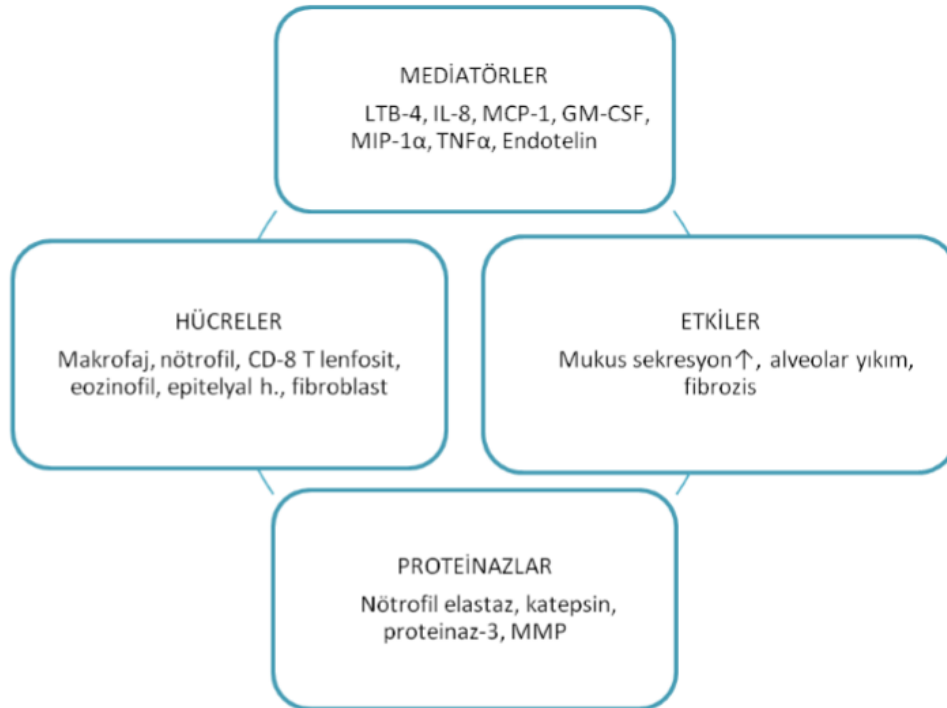
İnhalasyon yoluyla alınan zararlı gaz ve partiküller KOAH gelişen hastaların akciğerlerinde abartılı bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Oluşan kronik inflamatuvar yanıt, parankimal doku harabiyetine (amfizem) ve normal doku tamir ve savunma mekanizmalarında bozulmaya (küçük hava yollarında fibrozis) yol açabilmektedir. Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve parankimin amfizematöz yıkımı sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV1'in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyona neden olur (Şekil 1).

İnflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, eozinofiller ve epitel hücreleridir. İnflamatuvar yanıtta rol oynayan hücreler ve başlıca rolleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. KOAH patogenezinde görev alan başlıca hücrelerin özellikleri ve inflamasyondaki rolleri (45)

Nötrofiller	Hava yollarında (BAL'da, balgamda daha belirgin) ve akciğer parankiminde sayıları artmıştır Aktive nötrofillerden salınan elastaz, oksijen radikalleri doku hasarına neden olur Nötrofiller mukus hipersekresyonunu uyarır Sigara dumanı, kaspaz-3'ün süpresyonu ile nötrofillerin fagositik aktivitesini engeller Nötrofil sayısı hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ile ilişkilidir
Makrofajlar	- Hava yollarında (BAL'da, balgamda), akciğer parankiminde sayıları artmıştır - Sigara dumanı makrofajları aktive eder - TNF-α, LTB4 ve IL-8 başta olmak üzere bazı kemokinler salınır - Matriks Metalloproteinazların (MMP-1 VE-9) da salınımına neden olurlar - Makrofaj sayısı KOAH ciddiyeti ile artış gösterir
T lenfositler	- Akciğer parankiminde ve hava yollarında sayıları artmıştır - Büyük ölçüde CD8 T lenfosit artışı görülür - T hücre sayısı ile alveolar yıkım ve hava yolu kısıtlılığı ciddiyeti ilişkilidir

	• CD8 T lenfositler perforinler ve TNF-α'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunur • CD4 T lenfositler CXCL10 kemokinini eksprese eder böylece MMP salınımını kontrol edilir
B lenfositler	• Bronş duvarındaki lenfoid folliküllerde sayıları artmıştır • Enfeksiyona karşı oluşan adaptif bir immün yanıt olabileceği gibi KOAH patogenezinde henüz netleştirilememiş bir otoimmün süreçle ilişkili olabilir • Hava yollarının kronik kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna bir yanıt olarak periferik hava yollarında ve lenfoid folliküllerde arttığı tahmin edilmektedir
Eozinofiller	• Hava yollarında (BAL'da, balgamda) sayıları özellikle akut atakta artmış bulunabilir • Balgamda eozinofil artışı olmasa da eozinofilik katyonik protein ve eozinofilik peroksidaz saptanır, bu durum eozinofillerin degranülasyonuna bağlanmaktadır • Eozinofillerin KOAH patogenezindeki rolü netleştirilememiştir, hava yollarında eozinofili saptanan KOAH'ın kortikosteroidlere iyi yanıt veren bir fenotip olabileceği düşünülmektedir.
Epitel hücreleri	• Sigara dumanı ile IL-1, IL-8, TNFα ve G-CSF üretmek üzere aktive edilir • Hava yolu epitel hücreleri TGFβ'nın önemli bir kaynağıdır



Şekil 2. KOAH patogenezinde yer alan hücreler ve mediatörler (50)

KOAH patogeneğinde TNF- α , TNF- α reseptörleri (TNFR-55 ve TNFR-75), TGF- β , LTB₄, IL-6, IL-8, endotelin-1, C-reaktif protein (CRP), lipopolisakkarid bağlayan protein, Fas ve Fas ligand başlıca rol oynayan medyatörlerdir. (Şekil 2) Bu medyatörlerin KOAH'lı hastaların stabil ve atak dönemlerinde balgam ve kandaki düzeyleri farklılık göstermektedir.

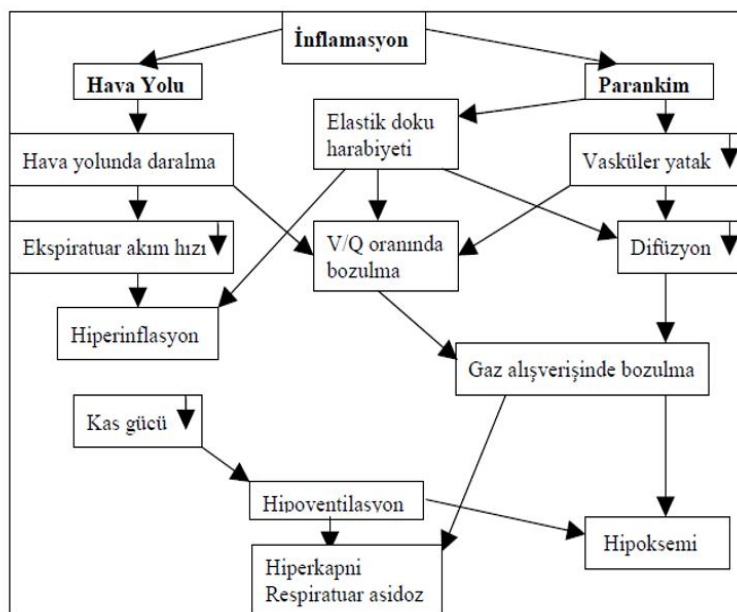
KOAH patogeneğinde inflamasyonun yanı sıra akciğerlerde proteaz-antiproteaz dengesinin bozulması da önemli rol oynamaktadır. Sigara ve zararlı partiküllerin oluşturduğu oksidanlar, inflamatuvar genlerin ekspresyonunda artışa, antiproteaz etkinliğinde azalmaya ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır. Ayrıca ortamda artan proteazlar ile akciğer parankiminde yıkım süreci hızlanmaktadır.

KOAH patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir yeri vardır. KOAH'lı hastalarda sistemik dolaşımda, ekspiryum havasında ve balgamda oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (46-48). KOAH'ta en önemli oksidatif stres nedeni sigaradır. Oksidatif stres sigara içicilerde sadece hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirmez, aynı zamanda akciğer yapısal hücrelerinin (özellikle alveoler epitelyum ve endotel hücreleri) ölümünü (apoptozis) uyarır. Nötrofiller ve makrofajlar da önemli oksidan kaynaklardır. Oksidatif stresin neden olduğu yapısal ve işlevsel değişikliklere karşı, glutasyon, süperoksid dismutaz, katalaz, ürik asit, bilirubin, flavonoidler, A ve C vitaminleri antioksidan aktiviteyi oluşturmaktadır. KOAH'ta glutasyon düzeyi artmış olmakla birlikte oksidatif stresteki artışın karşısında yeterli olamamaktadır (49).

KOAH'lı hastaların akciğerlerinin normal tamir mekanizmaları sigara dumanı nedeniyle bozulmuştur. Sınırlanan alveolar tamir; fibrozise neden olan transforming büyüme faktörü-beta'nın da dahil olduğu tamir sürecinin yönetimini bozar (13).

2.1.4.2. Patofizyoloji

KOAH'ta büyük ve küçük hava yollarında akım kısıtlanması, parankimal değişiklikler, gaz değişim anormallikleri, mukus salgılamada artış, vasküler değişiklikler ve buna bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon temel patofizyolojiyi oluşturur. KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve luminal eksüstasyon yaygınlığı FEV₁'de ve FEV₁/FVC oranındaki azalma ve muhtemelen KOAH'ın tipik bir özelliği olan hızlanmış FEV₁ azalması ile ilintilidir. Şekil 3'te bu mekanizmalar gösterilmektedir.



Şekil 3. KOAH'ta fizyopatolojik değişimler (51)

Hava yollarındaki değişiklikler: Santral hava yollarında submukozal mukus bezlerinde hipertrofi, düz kas hiperplazisi nedeniyle bronşiyal duvarda kalınlaşma, inflamasyona bağlı kartilaj ve epitel hücrelerinde atrofi, goblet hücre sayısında artış, silyalı hücre sayısında ve boyutlarında azalma ve skuamöz metaplazi ön plandadır. Periferik hava yollarında ise mukus plakları, goblet hücre metaplazisi, fibrozis, bronşiollelerde daralma ve bronşioalveoler bağlantılarda hasar oluşur. Goblet hücre metaplazisi sigara içimi ile ilgilidir ve sigaranın bırakılması ile normale dönebilir (52).

Mukus sekresyonunda artış: KOAH'ta mukus hipersekresyonunun nedeni, kronik hava yolu iritasyonuna bağlı olarak goblet hücrelerinin sayısında artış ve submukozal bezlerin genişlemesidir. Buna bağlı olarak sekresyon miktarı artabilir. Sekresyonda artış mukosilyer aktivitenin de bozulmasına neden olur. Tüm bu değişiklikler hastada öksürük ve balgam şikayetleri olarak ortaya çıkar

Gaz değişim anormallikleri: KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Gaz değişimi anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır.

Pulmoner Hipertansiyon: KOAH'ta hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. Özellikle arter kan gazı analizinde PaO₂ düzeyi <60mmHg olan hastalarda PHT daha sıktır ve bu hastalarda PHT varlığı kötü prognoz göstergesidir (53). Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi sigara dumanının etkisiyle endotel hasarı ile ilişkilidir (54).

Sistemik Etkiler: KOAH'ta sistemik inflamasyonun çizgili kaslara, sistemik damarlara ve periferik kana yansması sonucu egzersiz kapasitesinde azalma, kaşeksi, anemi, depresyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonlar görülmektedir. Bu sistemik etkilerin ortaya çıkması ise KOAH'ta kötü prognoz göstergesidir.

Tablo 3. KOAH'ın Sistemik Etkileri

Sistemik inflamasyon
• Oksidatif stres
• Aktive olmuş inflamatuvar hücreler
• Sitokin ve akut faz proteinlerin plazma düzeylerinde artış
Nutrisyonel anomallikler
• İstirahat enerji harcamasında artış
• Anormal vücut kompozisyonu
• Anormal aminoasit metabolizması
İskelet kas disfonksiyonu
• İskelet kas kaybı
• Anormal yapı/fonksiyon
• Egzersiz kısıtlanması
Kardiyovasküler sistem üzerine etki
• Endotel fonksiyon bozukluğu
• İskemik kalp hastalığı
• Konjestif kalp yetmezliği
• Pulmoner hipertansiyon
Diğer potansiyel sistemik etkileri
• Sinir sistemi etkileri
• Kemik iliği etkileri
• Metabolik Sendrom
• Obstrüktif uyku apne sendromu

- Diyabet
- Osteoporoz

2.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı

2.1.5.1. Öykü

Öksürük, balgam, nefes darlığı şikayetleri ile hastaneye başvuran, uzun yıllar sigara içmiş 40-50 yaşın üzerinde hastalarda KOAH'tan şüphelenilmelidir. Sigara kullanmayan hastalarda ise mesleki ve çevresel zararlı maddelerle karşılaşma öyküsü ve sigara pasif maruziyeti detaylı bir şekilde sorulmalıdır. Başlangıçta herhangi bir semptom olmayacağı gibi uzun yıllar öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları daha sonra da nefes darlığı ve hırıltılı solunum yakınmaları gelişebilir.

2.1.5.2. Semptomlar

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınması olan ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunanlarda KOAH düşünülmeli, tanı spirometre ile doğrulanmalıdır.

KOAH'lı hastalarda ilk semptom genellikle öksürüktür. Hastaların sıklıkla 25 paket/yılı aşan uzun süreli sigara içme alışkanlıkları vardır. Öksürük ve balgam şikayetleri yıllarla ifade edilecek şekilde yani kroniktir. Başlangıçta intermittant olabilir, ancak sonraları her gün vardır. Sıklıkla gündüz, nadiren de sadece gece ortaya çıkan bir yakınmadır. Olguların çoğunda öksürük önceleri sabah uyanınca, sonraları ise tüm gün boyuncadır.

Balgam başlangıçta sadece sabahları söz konusu iken, zamanla günün diğer saatlerinde de görülmeye başlanır. Balgam genellikle beyaz mukoid nitelikte olup, enfeksiyona bağlı akut atak dönemlerinde pürülan vasıflı yani sarı-yeşil renktedir. Hastalığın kronikleşmesi ile günlük miktarı 40-50 ml'ye ulaşır, viskozitesi artar.

Nefes darlığı, başlangıçta ağır eforlarda ortaya çıkar. Yavaş ve progresif bir seyirle, istirahat halinde de belirginleşir. Nefes darlığına wheezing ve göğüste ağırlık hissi eşlik eder. FEV1 %50-70'in altına düşünceye kadar hastalar nefes darlığının farkına varmayabilir. Eforla oluşan nefes darlığı genellikle 50 yaşın üzerinde belirginleşir.

Kronik hipoksemi, tekrarlayan akut ataklar kor pulmonale gelişmesine neden olur. Bu olgularda ise sağ kalp yetmezliğine bağlı karında şişkinlik (asit), pretibial ödem gibi yakınmalar ortaya çıkar.

Hastalık ilerledikçe özellikle kış aylarında sık sık geçirilen KOAH akut atakları sırasında öksürük, balgam miktarında ve pürülansında artış ve nefes darlığında artış şikayetleriyle doktora başvurmak zorunda kalırlar.

KOAH'ın ileri dönemlerinde görülebilen ve prognostik önemi olan semptomlar yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Anoreksi ve kilo kaybı %25-30 oranında görülmektedir. Bu bulgunun mekanizması kesin olarak açıklanamamakla birlikte, hipermetabolik durum, solunum işinin artması, protein sentezinin baskılanması sorumlu tutulmaktadır. Hipoksiye bağlı siyanoz, hiperkapniye bağlı baş ağrısı ve uyuklama gibi semptomlar tabloya eklenir. Ayrıca anksiyete ve depresyon KOAH'lı hastalarda sık görülen semptomlardır (1).

2.1.5.3. Fizik Muayene

KOAH tanısında erken dönemde fizik muayene genellikle normal olup ekspiryumda uzama ve zorlu ekspiryumda hırıltı duyulabilir. Solunum fonksiyonlarında belirgin bozulma oluncaya kadar, hava akım kısıtlanmasına ait fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz (55,56). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde pek çok patognomonik bulgu ortaya çıkabileceği gibi muayene, KOAH tanısı koymada fazla yarar sağlamaz.

İnspeksiyonda; göğüs ön-arka çapında artma, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, büyük dudak solunumu, alt kostalarda paradoksik hareket, pretibiyal ödem, boyun venöz dolgunluğu, kaşeksi, siyanoz, asteriksis görülebilir. Palpasyonda; hepatojuguler reflü, perküsyonda hipersonorite saptanabilir. Oskültasyonda; solunum seslerinin şiddetinde azalma,

ekspiryumda uzama, ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer, hışıltılı solunum (wheezing), ronküsler, raller duyulabilir (13).

2.1.5.4. Tanı

Dispne, kronik öksürük ve/veya balgam çıkarma yakınmasına sahip olan olgularda ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalan kişilerde KOAH araştırılmalıdır. Klinik bulgular varlığında post-bronkodilatör FEV1/FVC<%70 olması persistan hava akımı kısıtlılığını gösterir ve KOAH tanısını koydurur (1).

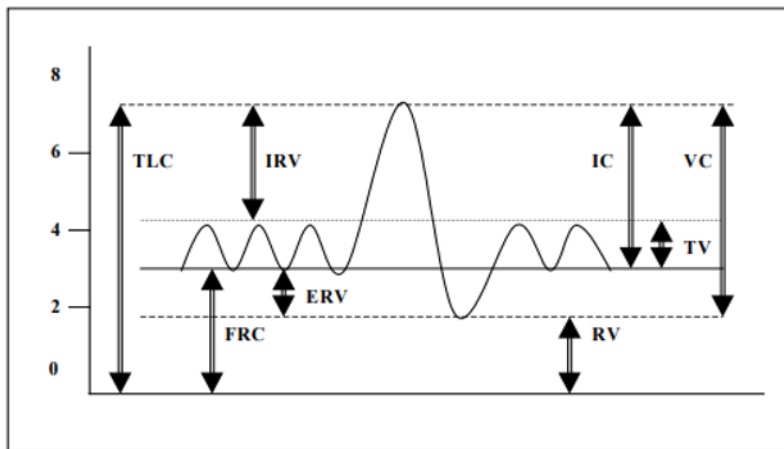
2.1.6. KOAH'ta Değerlendirme

2.1.6.1. Spirometrik Değerlendirme

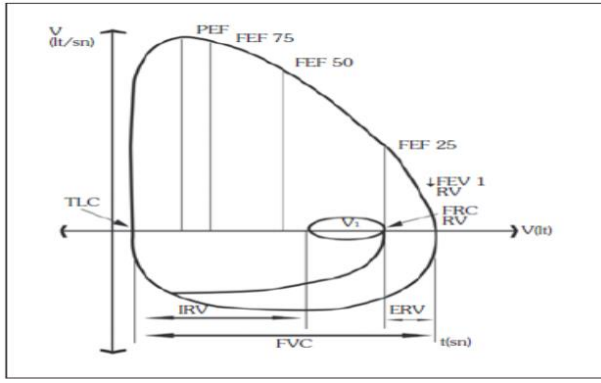
KOAH tanı ve değerlendirmesi için spirometrik değerlendirme gereklidir. Spirometri girişimsel olmayan ve tekrarlanabilir bir tetkik olması nedeniyle hastalığın takibinde de kullanılır. Spirometrik ölçümler yaş, boy, cins ve ırka göre belirlenen referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir (1,57,58).

Spirometri kısa etkili bronkodilatör (400µg salbutamol ya da 160µg ipratropium) inhalasyonu sonrasında yapılmalıdır. Spirometri ile zorlu vital kapasite (FVC) ve 1.saniyede atılan hava hacmi (FEV-1) ölçülmeli ve FEV1/FVC hesaplanmalıdır. Bronkodilatör sonrası FEV1/FVC<0.70 olması tam geri dönüşlü olmayan hava akım kısıtlanması olduğunu gösterir.

KOAH'daki en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarında azalmadır. Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan FEV1, kolay ölçülebilmesi ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere göre daha az değişkenlik göstermesi nedeniyle, hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en çok kullanılan parametredir (59). Tablo 4'te spirometri değerleri kullanılarak yapılan KOAH evrelendirmesi görülmektedir.



Şekil 4. Akciğer Hacimleri



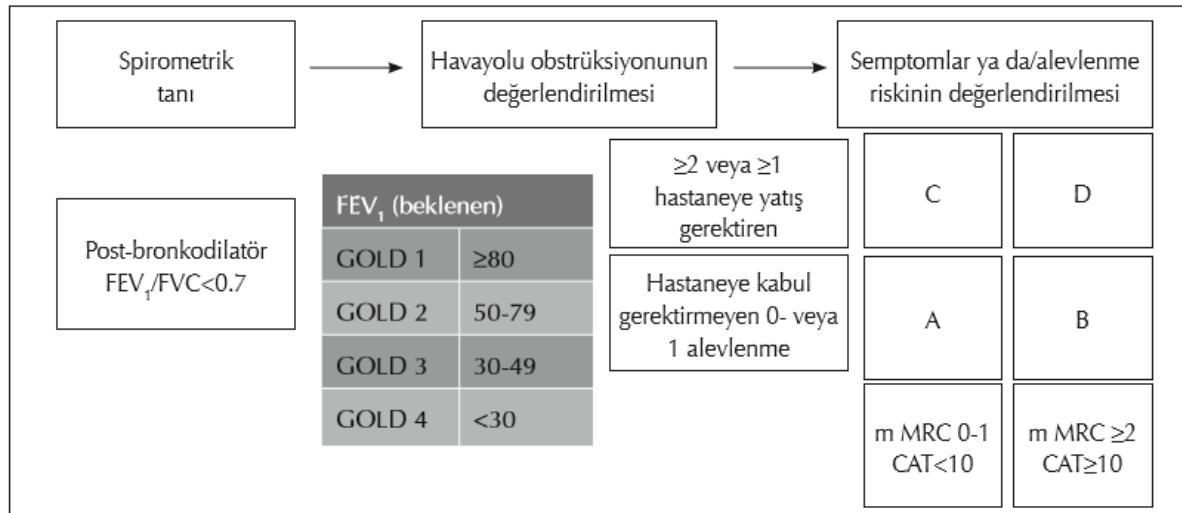
Şekil 5. Akım-volüm halkası (57)

Tablo 4. Hava akım kısıtlanmasına göre KOAH ağırlığının spirometrik sınıflandırılması (Bronkodilatör sonrası $FEV_1/FVC < \%70$ olan hastalarda) (1)

GOLD	Spirometri (bronkodilatör sonrası)
I: Hafif	$FEV_1 \geq \%80$ (beklenenin)
II: Orta	$\%50 \leq FEV_1 < \%80$ (beklenenin)
III: Ağır	$\%30 \leq FEV_1 < \%50$ (beklenenin)
IV: Çok ağır	$FEV_1 < \%30$ (beklenenin)

2.1.6.2. Semptomların Değerlendirilmesi

Yapılan çalışmalar FEV1 ile semptomlar, efor kapasitesi, yaşam kalitesi ve ataklar arasında güçlü bir korelasyon olmadığını göstermiştir. Bu yüzden yeni GOLD klavuzunda spirometrik ölçümler ile klinik durumun birlikte değerlendirildiği bir sınıflama önerilmiştir (1). Bu sınıflamada semptom yoğunluğu, modifiye MRC skalası (Medical research council dyspnea scale) veya CAT (COPD assesment test) skorlamasıyla değerlendirilip spirometrik değerler ile bir araya getirilmiştir (Şekil 6) (1).



Şekil 6. GOLD 2019 KOAH değerlendirme şeması

KOAH nefes darlığı ile karakterize semptomatik bir hastalıktır ve nefes darlığının değerlendirilebilmesi için "Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi" (Modified Medical Research Council, MMRC) nefes darlığı skalası kullanılmaktadır (Tablo 5). MMRC, sağlık durumu ve mortalite riski ile ilişkilidir (60,61).

Tablo 5. Modifiye MRC Skalası (1)

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Hastalığın birden fazla semptoma neden olmasından ötürü; hastalığa spesifik yaşam kalitesi anketleri veya sağlık durumu anketleri, Saint George's Solunum Anketi (SGRQ-Saint George's Respiratory Questionnaire) veya kronik solunum anketi (CRQ-Chronic Respiratory Questionnaire) geliştirilmiştir (62,63). Ancak çok karışık olmaları nedeniyle rutin kullanım için uygun değildirler. Bu nedenle kısa ve anlaşılır olan KOAH değerlendirme testi (CAT- COPD Assessment Test) ve KOAH kontrol anketi (CCQ- COPD Control Questionnaire) geliştirilmiştir.

KOAH Değerlendirme Testi (CAT); 8 parametreyi değerlendirerek KOAH'ta sağlık durumunun etkilenmesini ölçen, skorları 0-40 arasında değişen testtir. Testte yer alan sorular, hastalığın günlük yaşama ve sağlık durumuna etkilerini belirlemeyi sağlamaktadır (Tablo 6) (64). CAT skorları SGRQ skorlarıyla korelasyon göstermektedir (65).

Tablo 6. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)

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

2.1.6.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

KOAH alevlenme; hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanmaktadır (66-68). GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre hava akım kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite artış göstermektedir (1).

2.1.6.4. KOAH Birleşik Değerlendirme (GOLD 2019 ABCD evrelemesi)

GOLD 2019'dan önce alevlenme riskinin belirlenmesi için üç farklı yaklaşım kullanılıyordu:

Birincisi; GOLD spirometrik sınıflandırması ile yapılıyordu, GOLD Evre 3 ve 4 alevlenme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.

İkincisi; hastanın alevlenme öyküsüne göre eğer son bir yılda 2 veya daha fazla alevlenme geçirdiyse o zaman risk yüksektir.

Üçüncü yaklaşımdaysa; son bir yılda alevlenme nedeniyle hastaneye yatış olduysa alevlenme riski yüksektir.

GOLD 2017 raporunda GOLD 2011'de oluşturulan birleşik değerlendirme sistemi güncellenmiştir. 2011 öncesi FEV-1 ölçümüne dayalı evreleme sistemi ile 2011 sonrası birleşik değerlendirmeye dayalı evreleme sistemi, mortaliteyi öngörme gücü bakımından karşılaştırıldığında birleşik indeksin bir avantajı gösterilememiştir (69-71). Bu değerlendirme karmaşık bulunduğu için ülkemizde ve dünya pratiğinde klinisyenler tarafından kabul görmemiştir. Bu nedenle bireysel tedaviye bir adım olarak görülen birleşik değerlendirme sisteminin kullanılmasının yaygınlaştırılması ancak basitleştirilmesi halinde mümkün olabilir. Bu nedenle farmakolojik tedaviyi yönlendirmede GOLD 2017 raporunda FEV-1 dışarıda bırakılmıştır. Bu sayede 2011 versiyonunda ortaya konan FEV-1 ve/veya alevlenme sayısına dayalı karmaşık değerlendirme sadece 'alevlenme sayısına ve semptom düzeyine' bağlı kılınmış ve böylece basitleştirilmiştir (Şekil 6) (1). GOLD 2019 güncellemesinde 2017'deki birleşik değerlendirme sistemi korunmuş ve değişiklik yapılmamıştır.

Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir:

Grup A: Düşük risk, daha az semptom yılda 0-1 alevlenme ve MMRC 0-1 derece ya da CAT skoru<10

Grup B: Düşük risk, daha fazla semptom, yılda 0-1 alevlenme ve MMRC≥2 derece ya da CAT skoru≥10

Grup C: Yüksek risk, daha az semptom, yılda ≥2 alevlenme ve MMRC 0-1 ya da CAT skoru<10

Grup D: Yüksek risk, daha fazla semptom, yılda ≥2 alevlenme ve MMRC≥2 ya da CAT skoru≥10

2.1.7. KOAH Tedavisi

KOAH tedavisinin amacı hastalığın şiddetini azaltmak, hastanın yaşam kalitesini ve egzersiz kapasitesini artırmak, hastalığın ilerlemesini önleyerek gelecekte olacak alevlenme, hastanede yatış, ölüm gibi olayları engellemektir (13,72).

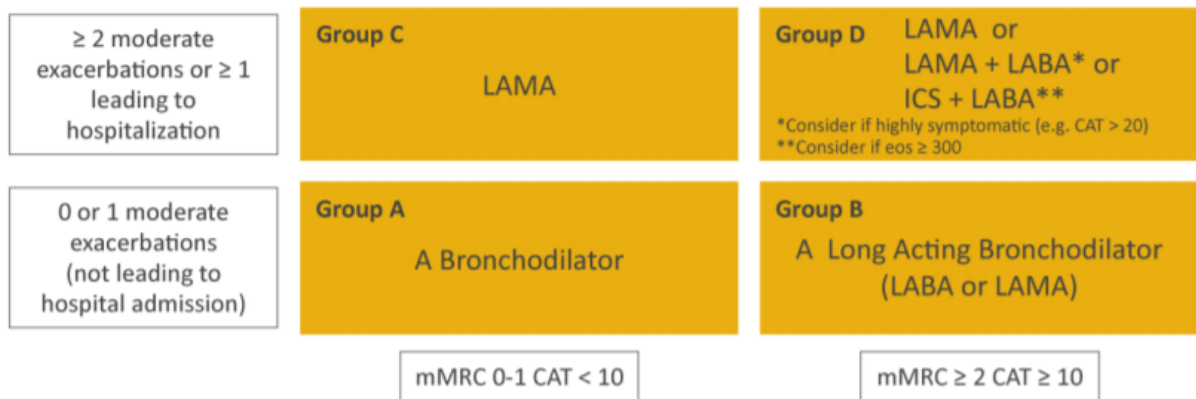
2.1.7.1. Risk Faktörlerinin Uzaklaştırılması/İyileştirilmesi

KOAH saptanan hastaların tedavisi ve komplikasyonlarının gelişiminin önlenmesi çalışmaları öncelikle risk faktörlerinin azaltılması çalışmalarını içermelidir. Bu amaçla öncelikle sigara içiminin bırakılması, iç-dış ortam hava kirliliğinin iyileştirilmesi, işyeri ortamının iyileştirilmesi gereklidir.

KOAH'ın doğal seyrini ve oluşmasını etkileyen en önemli faktör sigaradır. Bu nedenle, KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım sigara alışkanlığının sonlandırılmasıdır. KOAH olgularında sigaranın bırakılması, solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatırken, hastalığın semptomlarını da azaltmaktadır. Sigaranın bırakılması en etkili ve maliyet etkin risk azaltma yöntemidir (1,73,74).

2.1.7.2. İlaç Tedavisi

Her ne kadar KOAH patogenezinde inflamasyon ve rejenerasyondaki bozulma sorumlu olsa da günümüzdeki antiinflamatuvar ilaçlar KOAH'taki inflamasyonu engelleyememekte ve geri döndürememektedirler. KOAH'ta ilaç tedavisi; semptomları, alevlenme sıklığı ve şiddetini azaltmak, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmak için kullanılır. Günümüzde var olan ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önleyemediği birçok çalışma ile gösterilmiştir (72,73,75,76).



Şekil 7. GOLD 2019 ABCD Evrelemesine Göre Tedavi Önerileri (1)

Grup A: GOLD 2019 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir

(1). Süregen nefes darlığı olan olgularda uzun etkili bronkodilatör tedavinin kısa etkili bronkodilatörlerin düzenli kullanımına göre daha etkili olduğu görülmüştür (77, 78).

Grup B: Bu gruptaki hastalara başlangıç tedavisi olarak uzun etkili bir bronkodilatör önerilmektedir. Semptomların giderilmesi için önerilen uzun etkili bronkodilatörlerin birbirine üstünlüğü olmadığı belirtilmektedir. Şiddetli nefes darlığı olan hastalarda iki bronkodilatör ile tedavi düşünülebilir. Bu gruptaki hastalar semptomlar ve prognoz üzerinde etkili olması nedeni ile komorbiditeler yönünden de araştırılmalıdır (1).

Grup C: Başlangıç tedavisi, uzun etkili bir bronkodilatörden oluşmalıdır. LAMA'nın alevlenmelerin önlenmesinde LABA'ya göre daha etkin olduğunun gösterilmesi nedeniyle tedaviye bu grup hastalarda LAMA ile başlanması önerilmiştir

Grup D: Dispne ve alevlenmeler üzerine olan etkileri nedeniyle başlangıç olarak LAMA ile tedavi önerilmektedir. Şiddetli semptomatik olan, dispnesi ve egzersiz kısıtlaması daha fazla olgularda LAMA/LABA, LABA/LAMA kombinasyonlarının başlangıç tedavisi olarak verilmesi tekli farmakoterapiye kıyasla daha üstün sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarla belirtilmiştir. LABA/LAMA'nın alevlenme önleme için LAMA üzerinde bir avantajı tutarlı bir şekilde gösterilmemiştir. Kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre / μL olan hastalarda başlangıç olarak LABA/IKS tedavisi alevlenmeleri azaltma olasılığına sahiptir. Astım öyküsü olan KOAH hastalarında da LABA/IKS ilk seçenek olabilir.

2.1.7.3. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

KOAH'lı hastalarda uzun süreli oksijen tedavisin (günde 15 saat ve üzeri) özellikle ileri seviyede istirahat hipoksemisi olan hastalarda sağ kalımı artırmaktadır (Kanıt B) (1,74). Ayrıca hemodinamik parametreler, hematolojik değerler, egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durum üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır. Oksijen tedavisinin en bilinen etkisi pulmoner hipertansiyonun ilerlemesini önlemesidir (74).

Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları (Alevlenmeden en az 3 hafta sonra ve istirahat halinde 2 kez kontrol edilmek kaydıyla);

- Hiperkapnik olsun ya da olmasın $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg veya $\text{SaO}_2 < \%88$ ise,
- Pulmoner hipertansiyon veya polisitemi (hematokrit $> \%55$) veya periferik ödem veya kalp yetersizliği ile birlikte, $\text{PaO}_2 < 55-60$ mmHg ve/veya $\text{SaO}_2 < \%89$ olması,
- Sadece efor ya da uyku sırasında desatürasyon ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg) gelişen hastalar (79).

2.1.7.4. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) tedavisi çok ağır ve stabil KOAH'ta uygulanan ve giderek kullanımı artan bir tedavi yaklaşımıdır. Uzun süreli oksijen tedavisi ile kombinasyonu, özellikle belirgin gündüz hiperkapnisi olan KOAH'lı hastalarda kullanılmaktadır. Hastaların hayatta kalımları üzerine kanıtlar var iken, yaşam kalitesi üzerine etkileri netlik kazanmamıştır (1).

Kronik stabil ya da yavaş ilerleyen solunum yetmezliği (gündüz ya da gece karbondioksit retansiyonuna bağlı semptom varlığı, noktürnal hipoventilasyon) varlığında hastanın ilaç ve oksijen tedavisi alırken stabil dönemde solunum yetmezliğinin önlenemiyor olması BPAP-S veya BPAP-S/T cihazı verilme endikasyonu olarak kabul edilir.

2.1.7.5. Amfizemin Cerrahi ve Bronkoskopik Tedavileri

Cerrahi Tedavi: Akciğerler ve göğüs duvarı arasında olması gereken fizyolojik ilişkinin yeniden sağlanması amacı ile amfizemli alanların cerrahi olarak çıkarılması ağır KOAH'lı olgularda uygulanan yöntemlerdir (13).

Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi (AVAC): Solunum kaslarının mekanik etkinliğinin iyileştirilerek hiperinflasyonu azaltmak amacıyla uygulanan amfizematöz alanların çıkarıldığı cerrahi bir girişimdir. Hiperinflasyon azaldığında akciğerin elastik geri dönüş basıncı da artırılarak ekspiratuvar akım hızları düzelebilmektedir.

Akciğer volüm azaltıcı cerrahi yöntemi ile; nefes darlığında azalma, akım hızları, akciğer volümleri, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde artış, sağkalımla ilgili olarak ise uzun dönemde potansiyel düzelme sağlanabilmektedir (13).

Büllektomi: KOAH'lı olgularda gelişen bülleler gaz değişimine katılmayarak komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle cerrahi olarak çıkarılmaları gerekir. Tek taraflı, kısmen sağlam parankimle çevrili, sınırları radyolojik olarak iyi tanımlanabilen ve bir hemitoraksın %30'undan fazlasını kaplayan büllelerin çıkartılması, semptomatik ve fonksiyonel yarar sağlamaktadır (80).

Bronkoskopik Volüm Azaltıcı Cerrahi Yaklaşımları: Ciddi hava yolu kısıtlanması (FEV1 %15-45), Toraks BT'de heterojen amfizemi ve hiperinflasyonu (beklenene göre Total Akciğer Kapasitesi>%100 ve Rezidüel Volüm>%150) olan olgularda; solunum fonksiyonlarında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde iyileşmeler gösterilmiştir (81).

1. Endobronşiyal Valv'ler: Silikonize tek yönlü valv aracılığı ile bloke edilen segmentte havanın ve sekresyonların çıkışını sağlanmaktadır. Böylece izole amfizematoz segmentin atelektazisi sağlanarak bunu takiben akciğer volümü azaltılmış olur (82).
2. Volüm Azaltıcı Coil'ler (Teller): Ciddi amfizemi olan olgularda kollateral ventilasyondan etkilenmeden akciğerde bronkoskopik olan volüm azaltan yeni bir yöntemdir. Güncel bir çalışmada; akciğer fonksiyonlarında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir. Nitinolden yapılmış olan bu teller açıldıktan sonra parankimde kompresyon yaratacak bir biçim alacak şekilde önceden tasarlanmıştır.
3. Blokaj Yapmayan Termal Buhar Ablasyonu: Sistem hedeflenen amfizemli akciğer bölgelerine ısıtılmış su buharını uygulamak amacıyla kullanılan tek kullanımlık bir bronkoskopik kateter ve tekrar kullanılabilir buhar jeneratöründen meydana gelmiştir.

2.2. PULMONER REHABİLİTASYON

Pulmoner rehabilitasyon; ATS/ERS'nin 2013 yılındaki güncellemesinde 'Kronik solunum hastalarının fiziksel, emosyonel durumlarını düzeltmeyi ve sağlığı geliştirici kalıcı davranışları sağlamayı hedefleyen, hasta değerlendirmesini takiben her hasta için özel olarak belirlenen egzersiz eğitimi, eğitim ve davranış değişikliği geliştirme gibi yaklaşımları içeren, kapsamlı bir uygulama' olarak tanımlanmaktadır (83).

Pulmoner rehabilitasyon, kronik akciğer hastalarında faydası kanıtlanmış bir tedavi şeklidir. 1997 yılında yapılan American College of Chest Physicians (ACCP) ve American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR) 'ın ortak çalışması ile pulmoner rehabilitasyonun faydası gösterilmiştir. Bu tarihten itibaren pulmoner rehabilitasyon ve faydası ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır (84,85). Pulmoner rehabilitasyon hastalığın maliyeti ve mortalitesini azaltmaktadır.

Pulmoner rehabilitasyonun amacı; kronik hastalığa ait semptomları azaltmak, fonksiyonel ve emosyonel durumu optimize ederek günlük yaşama katılımı ve yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın sistemik etkilerini geri döndürerek ya da stabilize ederek sağlıkla ilişkili harcamaları ve mortaliteyi azaltmak, hekim-hasta-aile iş birliğini arttırmak ve uzun dönem sağlıkla ilişkili davranış değişikliğini sağlayabilmektir. Bu amaçla hastanın bireysel tedavisine eklenmesi önerilmektedir (13,86,87,88).

Tablo 7. Pulmoner rehabilitasyona endikasyon oluşturan hastalık ve durumlar

I)	Obstrüktif AC hastalıkları KOAH Astım Bronşiektazi Kistik Fibrozis
II)	Restriktif AC hastalıkları

III)	İnterstisyel akciğer hastalıkları Göğüs duvarı hastalıkları Nöromusküler hastalıkları Diğer Akciğer maligniteleri Primer Pulmoner Hipertansiyon Pre-post Cerrahi Pre-Post Akciğer Transplantasyonu Ventilatöre bağımlı hasta Obezite ilişkili Akciğer hastalığı
------	---

Pulmoner rehabilitasyonun ağırlıklı endikasyon oluşturduğu hasta grubu KOAH'lı olgulardır. Sık alevlenme geçiren ve fazla semptomu olan hastalar (Grup B, C, D); hasta hedeflerini içeren, hastanın bireysel özelliklerini ve komorbid hastalıklarını dikkate alarak düzenlenmiş tam bir pulmoner rehabilitasyon programına katılmak üzere yönlendirilmelidir (1).

Pulmoner rehabilitasyonun kanıta dayalı etkinlik alanları ağırlıklı olarak KOAH'lı olgulardan elde edilen verilere dayalı olup ve kanıt düzeyleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. PR'nin kanıta dayalı etkinlik alanları ve kanıt düzeyleri

Egzersiz toleransında artma	Kanıt düzeyi;1A
Semptom kontrolü (Dispne)	Kanıt düzeyi;1A
Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde artma	Kanıt düzeyi;1A
Hastanede kalınan gün sayısında azalma	Kanıt düzeyi;2B
Sağlık harcamalarında azalma	Kanıt düzeyi;2B
Maliyet-etkin bir yaklaşım	Kanıt düzeyi;2C
Yoğun PR programı Psikososyal yararlanım	Kanıt düzeyi;2B

KOAH dışında; bronşektazi, interstisyel akciğer hastalıkları, göğüs duvarı hastalıkları ve kistik fibrozis için pulmoner rehabilitasyonun kanıt düzeyi 1B olarak bulunmuştur. Ayrıca, astım, akciğer kanseri, nöromusküler hastalıklar, akciğer transplantasyonu, akciğer volüm azaltıcı cerrahi öncesi ve sonrası gibi diğer endikasyonlarda uygulanması ise uzman görüşü olarak önerilmektedir (89).

Pulmoner rehabilitasyona ihtiyacı belirleyen kriterler; hastanın semptomatik olması ve hastalığa bağlı gelişen aktivitede azalmadır. Akciğerdeki fizyolojik bozukluğun şiddeti, pulmoner rehabilitasyon kriterlerinden değildir (90).

KOAH'da pulmoner rehabilitasyonun endikasyonları (91);

- İstirahat ve egzersiz dispnesi
- Egzersiz toleransında azalma
- Günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik
- Sağlık durumunda bozulma
- Mesleki performansta azalma
- Beslenme yetersizliği
- Acil başvurusu, hospitalizasyon, akut bakım ihtiyacında artma
- Tıbbi harcamalarda artış olarak sıralanabilir.

KOAH'da pulmoner rehabilitasyonun kontrendikasyonları (91);

- Motivasyon eksikliği
- Uyumsuzluk

- Finansal destek yetersizliği
- Ciddi bilişsel disfonksiyon veya psikiyatrik hastalık
- Eşlik eden anstabil hastalık
- Stabil olmayan angina
- Dekompanse kalp yetmezliği
- Oksijen desteğine rağmen düzeltilemeyen ciddi egzersiz hipoksemisi
- Kemik instabilitesi ile birlikte olan maligniteler
- Ciddi akciğer ya da diğer hastalıklara bağlı egzersiz yapamama durumlarıdır.

Başlangıç incelemesi ayrıntılı hikaye, fizik muayene, rutin laboratuvar incelemelerinin yanı sıra fonksiyonel, nutrisyonel, psikososyal gibi ayrıntılı değerlendirmeleri içerir. Sigara alışkanlığının sorgulanması önemlidir. Sigara içimi özellikle ABD’de bazı sağlık sigorta kuruluşlarınca PR’ye alınmada engel oluşturmakla birlikte, sigara içenlerle içmeyenlerde PR etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda sonuçların benzer olduğu gösterilmiştir. Günümüzde PR rehberlerinde de aktif sigara içiminin mutlak dışlanma kriteri oluşturmadığı, PR’ye aday olgu halen aktif içici ise sigara bıraktırma programlarına katılım için cesaretlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (84,86,92,93). PR’ye aday olgu motive olmalı ya da edilebilmelidir. PR programlarına katılımda önemli ulaşım sorunu olmamalı, PR programlarının amaç ve eğitim içeriğini anlayabilecek kapasitede olmalıdır. Motivasyon eksikliği PR için rölatif dışlanma kriteridir.

Günümüzde sistemik etkilerinin olduğu bilinen KOAH’lı olguların sadece egzersiz kapasitesi ya da solunum fonksiyon testi ile değil birden fazla kriterle değerlendirmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi, hava yolu obstrüksiyonu, dispne ve egzersiz kapasitesinden oluşan; hastalığın pulmoner ve sistemik etkilerini yansıtan “BODE” indeksinin mortalite için prediktör olduğu gösterilmiştir (94).

Kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programlarının önemli bileşenleri; aday olgunun değerlendirilmesi, egzersiz eğitimi, hasta ve ailesinin eğitimi, nutrisyonel değerlendirme ve destek tedavi, psikolojik değerlendirme ve destek tedavi, iş-uğraşı terapisi (enerji koruma yöntemleri, hobiler vb) ve idame tedaviye uyumun sağlanması gibi multidisipliner yaklaşımları içerir. Sigara bıraktırma programları ve PR etkinliğinin değerlendirilmesi programlara entegre edilmesi gereken diğer önemli bileşenlerdir.

KOAH’lı hastalarda kullanılan pulmoner rehabilitasyon uygulamaları şunlardır:

- Egzersiz eğitimi
- Solunum kas eğitimi
- Solunum egzersizleri
- Bronşiyal drenaj teknikleri
- Günlük yaşam aktiviteleri ve enerji koruma teknikleri
- Hasta ve yakınlarının eğitimi
- Nutrisyonel destek, tedavi
- Psikososyal destek, tedavi (90)

Egzersiz eğitimi: KOAH’lı hastalarda en sık görülen problem egzersiz toleransının azalmasıdır. KOAH’da stabil dönemlerde ve alevlenme dönemlerinde fiziksel aktivitede azalma, mortalite ve hastaneye yatış sıklığını arttırmaktadır. Egzersiz kapasitesindeki azalma solunum fonksiyonlarındaki kayıpla ilişkili değildir. Periferik ve solunum kas zayıflığı gibi faktörler de egzersiz toleransını azaltır (95).

Periferik kas disfonksiyonu için en uygun tedavi egzersiz eğitimidir. Egzersiz eğitimi pulmoner rehabilitasyon programının yapı taşlarından biridir ve kas fonksiyonunun iyileştirilmesini sağlamaktadır. Egzersiz kapasitesi azalmış, eforla dispne ve yorgunluk semptomu olan ve /veya günlük yaşam aktiviteleri etkilenen tüm KOAH’lı hastalara egzersiz

eğitimi önerilmektedir. KOAH'lı hastalarda egzersiz eğitimi ile egzersiz kapasitesinin artırılması ve günlük aktivitelerin daha az nefes darlığı ile yapılabilmesi amaçlanmaktadır (95).

KOAH'lı hastalara belirtilen egzersiz eğitimi etkilerine ulaşılabilmesi için egzersiz tipi, şiddeti, süresi ve frekansının uygun şekilde ayarlanması ve hastaya uygun, bireysel ayarlanması gerekir (95).

Egzersiz eğitim seans süre ve sıklığı; 20-45 dakika arasında değişen seans sürelerinde ve haftada 3-5 kez, en az iki seans direkt gözetimli olacak şekilde önerilir.

Egzersiz yoğunluğu; KOAH'ta maksimal iş yükünün %60-80'inde ya da maksimal oksijen tüketiminin %50'sinden başlayarak maksimum tolere edilebilen düzeyde egzersiz yapılması fizyolojik hedeflere ulaşmak için önemlidir.

Aralıklı egzersiz eğitimi (yüksek yoğunluktaki egzersizin belli sürelerdeki dinlenme periyotları ile tekrar edilmesi)'nin daha az dispneye neden olduğu ve sürekli egzersiz eğitimi kadar etkin bir yaklaşım olduğu bilinmektedir.

Egzersiz eğitim program süresi; ideal egzersiz program süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte egzersiz seanslarının 28'den az olması durumunda kazanımlar daha düşük düzeyde olmaktadır. Pratikte PR program süreleri 6-12 hafta arasında değişmekte ve uzun programlarda kazanımlar daha uzun süreli olmaktadır.

Egzersiz eğitimi aerobik-endurans ve kuvvet (dirençli) eğitimi olmak üzere iki alt grupta incelenir (90,96).

Aerobik (Endurans) eğitim: Hastalık şiddeti ile ilgili olmaksızın, KOAH'lı hastalar aerobik egzersiz eğitimden yarar görürler. Dispne ile iyileşme, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesinde nöromusküler koordinasyonda artma ve günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel yeteneklerde gelişme ve yaşam kalitesinde artma meydana gelir.

Orta ve yüksek şiddette aerobik egzersiz eğitimi laktik asidozu azaltır, iskelet kaslarının aerobik kapasitesini ve hücrel bioenerjetikleri artırır. Periferik etkilere ek olarak aerobik eğitim kardiyorespiratuar eğitim etkileri ile verilen iş yükündeki kalp hızında azalma sağlar. İleri evre KOAH'lı hastalar bile kardiyovasküler, kas iskelet sistemi ve solunum sistemi etkilerinden yararlanır. Yüksek şiddette eğitim, düşük şiddette eğitime göre daha fazla fizyolojik eğitim yanıtı ve submaksimal egzersiz toleransında iyileşme sağlar.

Aerobik eğitim haftada 3 kez 8-12 hafta süre ile hergün 30 dk önerilir. Şiddetli hasta olanlarda aralıklı (interval) eğitim 2-3 dk'lık yüksek şiddetli egzersiz periyotlarını düşük şiddet veya dinlenme aralıkları takip etmektedir. Aerobik eğitim şiddeti hastanın toleransı takip edilerek BORG skalasına göre düzenlenir. Haftada 3 gün 30-40 dk'lık aerobik egzersiz seansları şeklinde yapılan 12 haftalık bir eğitim programını takiben kuadrisepsin aerobik kapasitesinde gelişme görülmüştür (86,90,96).

Akciğer hastalarına sıklıkla alt ekstremitelerde, özellikle koşu bandı, serbest zeminde yürüme veya bisiklet ergometresi ile geniş kas gruplarının kullanıldığı egzersizler ile egzersiz eğitimi uygulanır. Bunun yanı sıra, üst ekstremitelerin günlük yaşam aktivitelerine katılımı nedeni ile alt ekstremiteler ile birlikte üst ekstremiteler eğitimi de programda yer almalıdır.

Şiddetli havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda diyafragma yeterli inspirasyon basıncını oluşturamadığı için yardımcı solunum kasları tarafından desteklenmektedir. Gerekli olgularda solunum kas eğitimi de uygulanmalıdır. Desteksiz kol egzersizleri yardımcı solunum kaslarının kasların solunuma desteğini azaltır ve solunum paternini etkiler. Üst ekstremiteler egzersizleri ile aynı iş yükünde ventilatuar gereksinimin azalması hastanın kol aktivite performansını artırır (86,90,96-99).

Kuvvetlendirme (direnç) eğitimi: Kuvvetlendirme eğitimi; kas gücü ve kitlesinde artış sağlamaktadır. KOAH'ta egzersiz eğitim stratejisinin optimizasyonunda endurans egzersizleri ile birlikte uygulanması önerilmektedir. Sağlıklı bireylerde kuvvetlendirme eğitimi, bir maksimum tekrarın %50-85'inde yapılan 6-12 tekrar ve 24 setlik uygulamaları içermektedir.

Kuvvet eğitiminin yaşlılarda kemik mineral dansitesi ve düşmelerin önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca spesifik direnç eğitimi ile belirgin metabolik yararları olmuştur. Sağlıklı yaşlılarda kuvvet eğitimi sonrasında kasın oksidatif kapasitesinde belirgin bir artma olduğu gösterilmiştir (90,100).

Kas kuvvetinin artırılması ile ilgili çeşitli yöntemler mevcuttur (86,90,96,101). Ağırlık kaldırma, kas kuvveti, egzersiz enduransında artış ve günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki semptomların azalmasını sağlayabilir. El ve ayak bileği ağırlıkları, serbest ağırlıklar, makineler, vücut ağırlığı ve tekrarlı direnç uygulaması kuvvet eğitim modalitelerindendir. Programı planlarken kullanılan direncin tipi, setler ve egzersizler arasında dinlenme süresi, egzersiz seçimi ve güvenlik önlemleri göz önünde bulundurulmalıdır. Periyodik kan basıncı ölçümleri, oksijen saturasyonu ve dispne ölçümleri yapılmalıdır. Egzersizlerin seçimi hastanın hedeflerine göre olmalıdır (98,99,102-104).

Solunum Kas Eğitimi: Solunum kas kuvveti ve enduransını artırmak, solunum kaslarının uzunluk gerilim ilişkisini düzeltmek ve solunum kapasitesini artırmak amacı ile iskelet kaslarının eğitim prensipleri kullanılarak solunum kas eğitimi uygulanır. Solunum kas eğitimi, inspiratuar ve ekspiratuar kaslara uygulanabilir. Solunum kas eğitiminin etkileri Tablo 9’da gösterilmiştir.

İnspiratuar kas eğitimi pulmoner rehabilitasyon programlarında rutin olarak tüm hastalarda önerilmez. Solunum kas güçsüzlüğü olan seçilmiş KOAH’lı olgularda egzersiz eğitiminin bir bileşeni olarak programlarda yer almalıdır.

Tablo 9. Solunum Kas Eğitimi (105)

Solunum Kas Eğitimi	Etkileri
İnspiratuar kas eğitimi	- İnspiratuar kas kuvvetinde (P_{Imax}, % P_{Imax}, zirve inspiratuar akış hızı) artış - Tip I kas liflerinin oranında artış - İnspiratuar kas enduransında artış - Dispne algılamasında azalma - Maksimal dakika ventilasyonunda artış - Altı dakika yürüme testi mesafesinde artış - Egzersiz sırasındaki solunum eforu algısında düzelme - Yaşam kalitesinde artış
Ekspiratuar kas eğitimi	- Ekspiratuar kas kuvvetinde artış - Egzersiz kapasitesinde artış - Ekspirasyon süresinde uzama - Dispne algılamasında azalma - Ventilatuar kapasitede artış - Öksürüğün etkinliğinde artış

Solunum Egzersizleri: Akut ve kronik solunum problemi olan hastalarda ventilasyonu ve fonksiyonu artırmak, solunum işini ve dispneyi azaltmak amacı ile kullanılır. Uygulamalar, havayolu temizleme teknikleri, akciğer volümünü artıran yaklaşımlar, solunum kas eğitimi, torakal mobilizasyon, pozisyonlama ve inhalasyon tedavisini içerir.

Akciğer volümünü artırmak için pozisyonlama, solunum egzersizleri, insentif spirometre ve pozitif havayolu basıncı uygulamaları (aralıklı pozitif basınç solunumu, CPAP, BİPAP) kullanılabilmektedir.

İnspiratuar ve ekspiratuar solunum kaslarının kuvvet ve enduransını arttırmak hedeflendiğinde seçilmiş hastalarda solunum kas eğitimi uygulamaları kullanılmaktadır.

Solunum Egzersizleri, hastaların bireysel ihtiyaçları ve özellikleri dikkate alınarak seçilir ve uygulanır.

Bronşiyal drenaj teknikleri: Akut veya kronik akciğer hastalıklarında mukus miktarında artış, mukus vizkozitesinde oluşan değişiklikler, silialarda hareket bozuklukları ve etkili olmayan öksürüğün varlığı, sekresyonların etkin şekilde temizlenmesini engeller ve enfeksiyon gelişimi riskini artırır (106-109). Bu koşullarda, üst ve alt havayolu koruyucu mekanizmaları ortadan kalktığından, sekresyonların atılımının sağlanması, ventilasyonun artırılması, havayolu direncinin azaltılması, ventilasyon perfüzyon uyumunun düzeltilmesi, solunum işinin azaltılması, oksijenasyonun artırılması, akciğer fonksiyonlarında bozulmanın önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması amacı ile havayolu temizleme tekniklerinin kullanılması gerekir.

Sekresyon atılımında güçlük olduğunda postür al drenaj, toraksın eksternal manipülasyonu, öksürme, zorlu ekspirasyon tekniği, manual ve mekanik yardımcı öksürme, aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, pozitif ekspiratuar basınç tedavisi, intrapulmoner perküsif ventilasyon, yüksek frekanslı göğüs osilasyonları, noninvaziv mekanik ventilasyon, manual hiperinflasyon ve aspirasyon uygulamaları kullanılır.

Hasta Eğitimi: Eğitim programları, bireysel bakım ve hastalık yönetimi ile ilgili standart didaktik seansların yanı sıra nefes darlığı ile baş etme ve enerji koruma yöntemlerinin öğretildiği uygulamalı seansları da içermelidir (Tablo 10).

Tablo 10. KOAH’da hasta eğitiminin bileşenleri (105)

- Sigarayı bırakma ve risk faktörlerinden kaçınma
- Hastalık hakkında temel bilgilerin verilmesi
- İlaç kullanım ilkeleri ve etkili inhalasyon yöntemlerinin öğretilmesi
- Alevlenmelerin önlenmesi ve erken fark edilmesi
- Oksijen tedavisi
- Dispne hissini azaltma stratejileri
- Doğru beslenme, hidrasyon ve diyet önerileri
- Egzersizin yararları ve fiziksel aktiviteyi sürdürme
- Solunum egzersizleri (diyafragmatik solunum, büzük dudak solunumu)
- Bronşiyal hijyen teknikleri
- Enerji tasarrufu ve günlük işleri basitleştirme teknikleri
- Boş zamanların değerlendirilmesi ve seyahat
- Kronik hastalıkla baş edebilme
- Sağlık kurumlarına başvurma endikasyonları
- Yaşamın sonunun planlanması

Nutrisyonel Destek: Solunum fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesinden bağımsız olarak stabil KOAH’lı olguların %20-35’inde kilo ve kas kaybı vardır. Günümüz verileri nutrisyonel desteği pulmoner rehabilitasyon programları ile birlikte özellikle egzersiz ilişkili enerji gereksinimi artmış olgularda öngörmektedir.

Psikososyal Destek: Anksiyete ve depresyon KOAH’a sıklıkla eşlik eden komorbiditelerdir. Pulmoner rehabilitasyon programları; psikososyal ve davranış terapileri, eğitim veya stres yönetimi, progresif kas relaksasyon teknikleri ve panik kontrolünü içermelidir.

"Hangi olgularda pulmoner rehabilitasyona yanıt iyidir?" Bu sorunun yanıtını araştıran birçok çalışma vardır. Zu Wallack ve ark. bazal maksimal O₂ tüketimi (VO₂ max) ne kadar az

ise pulmoner rehabilitasyondan fayda görmeyen o kadar fazla olduğunu ve bazal solunum fonksiyonlarının belirleyici olmadığı sonucuna varmışlardır (110).

2.3. KOAH ALEVLENMESİ

KOAH alevlenmeleri; hastanın yaşam kalitesinde düşüklük, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma, mortalitede artış ve neden olduğu yüksek sosyoekonomik maliyet nedeni ile oldukça önemlidir (111-113). Alevlenme sıklığı hastadan hastaya değişmektedir. “Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)”a göre hava akımı kısıtlanmasındaki artış; alevlenme prevalansı, hastaneye yatış ve ölüm riski ile ilişkilidir (114). Hastalık ilerledikçe; alevlenmelerin sıklık ve şiddeti artmakta, bu da hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesine sebep olmaktadır.

2.3.1.Tanım

The Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) KOAH kılavuzunda alevlenme, semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmaktadır (1).

KOAH hastasında dispne, balgam pürülansı ve balgam miktarındaki artış ilk kez 1987 yılında Anthonisen ve ark. tarafından tanımlanan 3 alevlenme kriteridir (115). Anthonisen sınıflamasına göre; KOAH ağır (Tip 1), orta (Tip 2) ve hafif (Tip 3) olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

- Tip 1; alevlenme kriterlerinden üçünün bulunması
- Tip 2; alevlenme kriterlerinden ikisinin bulunması
- Tip 3 ise 3 kriterden birine ek olarak son 5 gün içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, başka bir nedene bağlı olmayan ateş, “vizing” ve öksürükte artma, solunum frekansı veya kalp vurum hızında bazal koşullara göre %20 artış ile alevlenmeyi taklit eden kalp yetersizliği ve akciğer embolisi gibi tanıların ekarte edilmiş olması durumlarından en az birinin varlığı ile karakterizedir.

GOLD kılavuzunda alevlenme şiddetinin sınıflandırılması uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir. Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır (1):

- Hafif: Yalnızca kısa etkili bronkodilatörler (SABA) ile tedavi edilen hasta
- Orta: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- Ağır: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir.

2.3.2.KOAH alevlenmelerinde epidemiyoloji

KOAH'ta alevlenme oldukça yaygındır. Fakat hastaların, muhtemelen semptomlarında oluşan sık değişikliklere uyum sağlamalarından dolayı geçirdikleri alevlenmelerin sadece %50'sinin hekimlerine bildirdikleri gösterilmiştir (116). KOAH'lı hastalarda yapılan büyük popülasyon çalışmalarında, hafif KOAH'lı hastalarda önemsiz sayıda alevlenme geliştiği, buna karşılık orta-şiddetli hastalarda alevlenme sayısının hasta başına yılda 1.5-2.5 olduğu bildirilmiştir.

KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılanlarda mortalite oranı %10-30 arasında değişmekte, mekanik ventilasyona gereksinim gösterenlerde bu oran artmaktadır (20).

Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler; ileri yaş, düşük vücut kütle indeksi, yüksek APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skoru, başvuru öncesi düşük fonksiyonel durum, düşük PaO₂/FiO₂, hiperkapni, düşük serum albümin düzeyi, kor pulmonale, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), KOAH

alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta USOT ihtiyacı olmasıdır. Akut bir alevlenmeyi takiben, solunum semptomları sıklığı ve ciddiyeti fazla olan hastalar, kötü yaşam kalitesi olan hastalar, düşük akciğer fonksiyonu olanlar, düşük egzersiz kapasitesi, Toraks BT’de düşük akciğer dansitesi veya havayolu duvar kalınlığı artışı olanlar artmış mortalite riski taşırlar (1).

Hastane yatışı gerektiren KOAH akut alevlenmeleri, sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. KOAH maliyetinin %60’ından alevlenmeler sorumludur. Bu oranın çoğu hastane yatış maliyetlerinden kaynaklanmaktadır (117). Bu miktar her yıl Avustralya’da 550 milyon A\$, Birleşik Krallık’ta 800 milyon £ ve Amerika Birleşik Devletleri’nde 4,5 milyar \$dan fazla maliyet anlamına gelmektedir (118-120).

Akut alevlenme nedeni ile hastanede yatan hastaların %20si 30 gün içinde ikinci; 90 gün içinde üçüncü kez yeniden yatış için başvurduğu görülmüştür (121,122). Bu global sağlık bakımı probleminin önemine rağmen, şiddetli KOAH akut alevlenmenin sonuçlarını hafifleten kanıta dayalı farmakolojik müdahalelerde yetersizlik vardır (8,9).

2.3.3.KOAH alevlenmelerinde etyoloji

Alevlenme nedenlerini bilmek hastaların takip ve tedavileri açısından önemlidir (123, 124). Tablo 11’de alevlenme nedenleri gösterilmiştir (123).

Tablo 11. KOAH Alevlenme Nedenleri

1.Primer nedenler;

- Trakeobronşial sistem enfeksiyonları (viral, bakteriyel)
- Hava kirliliği
- Diğer çevresel faktörler
- Uzun süreli oksijen tedavisine uyumsuzluk
- Pulmoner rehabilitasyona uyumsuzluk

2.Sekonder nedenler;

- Pnömoni
- Kalp yetmezliği (sol kalp yetmezliği, kor pulmonale), aritmiler
- Pulmoner emboli
- Spontan pnömotoraks
- Uygun olmayan oksijen tedavisi
- İlaçlar (sedatif, trankilizan, diüretik, beta blokör vb.)
- Metabolik hastalıklar (diabetes mellitus, elektrolit bozukluğu vb)
- Beslenme bozukluğu
- Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, cerrahi vb.)
- Son dönem solunum sistemi hastalığı
- Nedeni bilinmeyenler

KOAH alevlenmelerinde; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, %30’unda etiyoloji belirlenmemektedir (125).

Alevlenmelerde en sık izole edilen ajanlar:

- Bakteriler: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, daha az sıklıkla Gram negatif Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Chlamydia pneumoniae
- Virüsler: Rhinovirus, respiratuar sinsityal virus, influenza, adenovirus, parainfluenza, coronavirus

2.3.4.KOAH alevlenmelerinde patogeneze ve patofizyoloji

KOAH alevlenmeleri virüs, bakteri ve çevresel kirlenici ajanlarla ortaya çıkan hava yolunda artmış enflamatuvar değişiklikler ve fizyolojik kötüleşme ile birliktelik göstermektedir. Alevlenmenin artmış hava yolu enflamasyonu ile birliktelik gösterdiği kabul edilse de alevlenme döneminde ortaya çıkan enflamatuvar değişikliklere ait yeterli bilgi bulunmamaktadır. KOAH alevlenmelerinde etiyolojik ajanlar konusunda yapılan tartışmalar gibi ortaya çıkan patolojik değişiklikler konusunda da bir netlik yoktur.

Özellikle sigara içen KOAH'lı hastalar alevlenmeye eğilimli olmaktadır. KOAH'a bağlı ortaya çıkan alevlenme, önceden var olan bir kronik enflamasyonun ani olarak artışı şeklinde tanımlanabilir.

Enfeksiyona bağlı epitelyal hasar, hava kirliliği ya da diğer bilinmeyen nedenler permeabiliteyi değiştirebilir, plazma protein ve sürfaktan kaçağı olup afferent sinir ve irritan reseptör stimülasyonu ile bronkokonstrüksiyon oluşturabilir. Alevlenmelerde inflamatuvar hücre ve mediatörlerden kaynaklanan enflamasyon, hava yolu duvar kalınlığını arttırmakta, ödem oluşumu ile kas kontraksiyonunu indüklemektedir. Kas kontraksiyonu ve hava yolu duvar kalınlığının artışı, hava yolu çapının daralmasında sinerjistik etki göstermektedir. Hava yolu çapında ortaya çıkan bu değişiklikler daha önceden fonksiyonları bozuk olan hastalarda önemli sonuçlara neden olur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda indüklenmiş balgam örneğinin ve bronşiyal biyopsilerin incelenmesi ile alevlenmesi olan KOAH'lı hastalarda hakim olan hücrenin eozinofil ve enflamasyonun da eozinofilik bir enflamasyon olduğu görülmüştür. Ancak eozinofillerin astımdakinden farklı olarak aktif ve degranüle olmadıkları, IL-5 eksprese etmedikleri ve hareketsiz olarak bulundukları görülmüştür. Bu eozinofilinin sebebi kesin olarak açıklanabilmiş değildir. Ancak solunumsal virüslerin kuvvetli bir eozinofil kemoatraktanı olan eotaksin üretimini indükleyerek eozinofilide rol aldıkları düşünülebilmektedir.

Bakteriyel orjinli daha ciddi alevlenmelerde nötrofilik bir enflamatuvar reaksiyonu düşündüren, nötrofil aktivasyonunun belirleyicisi miyeloperoksidaz (MPO) ve nötrofil kemoatraktanı IL-8 hava yolu lümeninde artmaktadır. Ancak bazı yeni çalışmalarda, KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın alevlenmesi olanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Özellikle sık atak geçirenlerde plazma fibrinojeni ve balgam IL-6 düzeyinin daha az atak geçirenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (126). Farklı çalışmalardaki farklı sonuçların nedeni hastalık heterojenitesi, alevlenme nedenleri arasındaki farklılıklar ve hastaların farklı evrelerde bulunması ile açıklanabilir (127,128).

Hava yollarında ortaya çıkan tüm değişiklikler hava yollarındaki steriliteyi bozmaktadır. Gerçekten de hava yolundaki bakteri varlığı bu bölgeye daha fazla nötrofil göçüne neden olarak mevcut hastalığın alevlenmesine neden olmaktadır (129).

Nötrofili ve nötrofilik enflamasyon ile hastalığın derecesi arasındaki birlikteliği gösteren bir başka parametre de KOAH alevlenmelerinde nötrofil sayısının artmasıdır. KOAH ciddileştikçe bronşiyal enflamasyon paterni değişmekte ve nötrofillerin hakim olduğu bir enflamasyon karakteri kazanmaktadır. Özellikle oksidan aracılıklı mekanizmalar, alevlenme sırasında artmış nötrofil sekestrasyonuna neden olabilmektedir (130).

2.3.5.KOAH alevlenmelerinde klinik ve tanı

KOAH alevlenmesi dispne, öksürük, balgam miktarı ve pürülansında akut artışla karakterizedir. Bunlara ateş, taşikardi, halsizlik, kırıklık, uykusuzluk ve konfüzyon eklenebilir. Benzer klinik tabloya neden olabilecekleri için; pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, pnömotoraks, plevral efüzyon, akciğer embolisi ve aritmilerle ayırıcı tanı yapılmalıdır.

KOAH alevlenmesi şiddetinin değerlendirilmesinde, farklı öneriler vardır. ATS/ERS tarafından hafiften ağıra doğru düzey I, II ve III olarak gruplandırılma, tanısıl işlemlerin ve tedavi yerinin seçiminde yol göstermektedir (Tablo 12).

Anthonisen ve arkadaşlarınca yapılmış olan dispne, balgam pürülansı ve balgam miktarındaki artışı değerlendiren diğer sınıflama ise antibiyotik tedavi endikasyonunun belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (115).

Tablo 12. KOAH Alevlenmelerinin Gruplandırılması (13)

Klinik Öykü	Düzyey I (Evde tedavi)	Düzyey II (Hastanede tedavi)	Düzyey III (Yoğun bakımda tedavi)
Ek hastalık #	+	+++	+++
Sık alevlenme öyküsü	+	+++	+++
KOAH'ın şiddeti	Hafif/orta	Orta/ağır	Ağır
Hemodinamik değerlendirme	Stabil	Stabil	Stabil/Unstabil
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, takipne, paradoksal solunum, siyanoz	Yok	++	+++
Bilinç düzeyinde değişiklik	Yok	Yok	Var
Sağ kalp yetersizliği bulguları	Yok	++	+++
Başlangıç tedavisinden sonra semptomların sürmesi	Hayır	++	+++
+: muhtemelen yok, ++: olması olası, +++: büyük olasılıkla var, #: alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili en yaygın ek hastalıklar; kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezliği			

Son yıllarda, Türkçe validasyonu da yapılmış olan KOAH Değerlendirme Testinin (CAT-COPD Assessment test) alevlenme şiddetinin değerlendirilmesinde güvenilir bir araç olabileceği öne sürülmektedir (131,132).

Hastaneye KOAH alevlenmesi ile yatırılan hastalarda Dispne, Eozinopeni, Konsolidasyon, Asidemi ve Atriyal fibrilasyon kaydedilerek (DECAF skoru) hastalarda CURB-65 skoruna göre hastane mortalitesi riskinin daha doğru şekilde öngörülebildiği bildirilmiştir (133).

Birinci basamakta rutin olarak balgam kültürünün istenmesi önerilmemektedir. Ciddi bir alevlenme kuşkusu varsa nabız oksimetresi ile oksijen satürasyonu değerlendirilebilir. Hastaneye yönlendirilen olgularda ise; kan testleri, arteriyel kan gazları, balgam gram boyama ve kültürleri, EKG ve akciğer grafilerinin istenmesi, mümkünse serum ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilmektedir.

KOAH atak tanısı, hastanın semptomlarının subjektif tanımı ve hekim değerlendirmesinin birlikteliğine dayandığından, bu tanıyı destekleyecek bazı objektif belirteçlerden de yararlanılmaktadır. Atak tanısında kullanılacak güvenilir bir belirteç sadece ayırıcı tanı yapılmasında değil aynı zamanda atak riskinin ve atağın ciddiyetinin belirlenmesinde de yardımcı olacaktır.

KOAH atak tanısında günümüzde kullanılan belirteçlerin başında CRP, IL-6, IL-8, TNF- α , fibrinojen gelmektedir. Alevlenme sırasında ve tedavi sonrasında bu belirteçlerde meydana gelen değişiklikler, KOAH atak izleminde fayda sağlamaktadır. CRP enfeksiyöz-nonenfeksiyöz alevlenme etyolojisi ile ilgili sınırlı yarar sağlamaktadır. Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili C-reaktif proteinin (CRP) etkisini araştıran çalışmalarda hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemektedir (134). Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç

prokalsitonindir. Bu bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerli olabilir, ancak bu test hem pahalı hem de kolay erişilebilir değildir (134).

Alevlenme değerlendirilmesinde özellikle ayırıcı tanı açısından akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi ve Toraks Anjiyo BT tetkikleri gerekebilir. KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan olgularda pulmoner tromboemboli sıklığı %18-31 arasında bildirilmiştir. Bu nedenle profilaktik dozda subkutan heparin uygulanması da önerilmektedir (135).

2.3.6. KOAH alevlenme tedavisi

Alevlenme geçiren hastada ilk değerlendirmede alevlenme şiddeti saptanıp, nerede tedavi edilmesi gerektiğine karar verilmelidir. Alevlenmelerin büyük bir kısmı hafif olup evde tedavi edilebilirse de, ağır alevlenme tedavilerinin hastaneye yatırılarak yapılması daha uygundur. Çok şiddetli ve yaşamı tehdit eden alevlenmelerde hasta doğrudan yoğun bakım birimine yatırılmalıdır (Tablo 12).

Evde Tedavi:

- İlaç Tedavisi
 - ✓ Antibiyotik tedavisi (dispne, balgam miktarı ve/veya pürülansı artmışsa)
 - ✓ Bronkodilatör tedavi: Önceden kullanmakta olduğu bronkodilatör ilaçların, tercihen inhaler kısa etkili beta 2 agonistlerin dozu ve sıklığı artırılır.
 - ✓ Semptomların durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinergik ilaç eklenir ya da dozu artırılır (119).
 - ✓ Kortikosteroid tedavi: KOAH alevlenmelerinde iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiye düzeltir. Ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. GOLD 2014 rehberi, KOAH alevlenmelerinde 5 gün, günde 40 mg sistemik prednison tedavisi, tercihen oral, önermekte (Kanıt B), fakat bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim bulunduğunu bildirmektedir. Özellikle Hastada belirgin vizing varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınamadığında tedaviye eklenmesi önerilmektedir.
 - ✓ Alevlenmelerde mukolitik kullanımına ilişkin yapılan çok sınırlı çalışmada, objektif yararlarının olmadığı gösterilmiştir (1).
- Destek tedavisi
 - ✓ Hastalara balgam çıkarmaları önerilir. Bu amaçla etkin öksürmeye teşvik edilir. Yeterli sıvı almaları tavsiye edilir.
 - ✓ Yukarıda uygulanan tedaviden 48 saat sonunda yanıt alınamazsa veya hasta bu süre içinde kötüleşirse hastanın bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvurması gerekir.
 - ✓ Semptom ve bulgular iyileşirse tedaviye aynen veya dozu azaltılarak devam edilir (1, 13).

Hastanede Tedavi:

Hastaneye yatış gerektiren KOAH alevlenme kriterleri Tablo 13'te verilmiştir (13). Alevlenmelerde basamaklı tedavi yaklaşımı uygulanır.

Tablo 13. KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları

• Yeni ortaya çıkan fizik bakı bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi, vb.) saptanması • KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması • Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi

- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni, vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus, vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında pH <7.35 veya PaO₂ <60 mmHg veya SpO₂ <%90 bulunması
- Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü olması veya yatağa bağlı bulunması
- İstirahat halinde ani nefes darlığı gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi semptomların yoğunluğunda belirgin bir artış

A. Orta-ağır alevlenmelerin hastane tedavisi

- Oksijen tedavisi
 - ✓ Oksijen tedavisi alevlenmenin hastane tedavisinin ana bileşenidir.
 - ✓ Hastaneye yatan tüm hastalarda oksijenasyon ve asidoz; arteriyel kan gazı ile değerlendirilmelidir.
 - ✓ PaO₂ >60 mmHg veya SpO₂ >%90 sağlanacak şekilde kontrollü oksijen tedavisi verilmelidir.
 - ✓ Oksijen tedavisi uygulanan hastalarda, PaCO₂ ve pH düzeyleri için arteriyel kan gazlarının izlemi gerekir.
- Bronkodilatör tedavi
 - ✓ Hastaneye yatan KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatör kullanılır.
 - ✓ Hastanedeki tedavide de hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatörlerin dozu ve/veya sıklığı artırılır.
 - ✓ Doz artırımı sırasında hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir.
 - ✓ Hastalarda istenen klinik düzelmenin sağlandığı ve anlamlı ilaç yan etkilerinin çıkmadığı doz hedeflenmelidir.
 - ✓ Alevlenmelerde kombine kullanımın daha etkili olduğuna ilişkin yeterli kanıt yoktur.
 - ✓ Ağır alevlenmelerde ve yeterli inhalasyon yapamayacak durumda olan hastalarda, nebülize form tercih edilmelidir (136).
- Kortikosteroid tedavisi
 - ✓ Sistemik kortikosteroidlerin (tercihen oral prednizolon), önemli kontrendikasyonun bulunmadığı çoğu olguda kullanılması önerilmektedir.
 - ✓ Daha uzun süreli kullanımın olumlu etkisinin olmadığı, aksine yan etki riskinin arttığı bildirilmiştir.
 - ✓ İnhaler kortikosteroidlerin ağır ve çok ağır KOAH'ta alevlenme sıklığını azalttığı bilinmektedir.
 - ✓ Alevlenmelerin tedavisinde nebülizasyonla uygulanan yüksek doz budesonid'in (4x1500 mcg) kısa ve uzun dönem etkinliğinin sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; çok ciddi alevlenmeler dışında, yüksek doz nebülize kortikosteroidlerin, hiperglisemi gibi yan etkilere yol açmaması nedeniyle alevlenmelerde sistemik steroidlere bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (137).
- Teofilin tedavisi
 - ✓ Alevlenme tedavisinde metilksantinler artmış yan etki profilleri nedeniyle önerilmemektedir (Kanat B) (1).

- Antibiyotik tedavisi
 - ✓ GOLD kılavuzuna göre, KOAH alevlenmesi olan hastada: üç kardinal semptom (dispne artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da kardinal semptomların ikisi mevcut olup bunların birisi balgamin pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik verilmelidir (115).
 - ✓ Alevlenme tedavisinde endikasyon varsa, antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azaltabilir (138).
 - ✓ Tedavi süresi 5-7 gün (Kanıt B) olarak belirtilmiştir (1).
- Diğer Önlemler
 - ✓ Alevlenmelerde göğüs fizyoterapisi ve mukolitik ilaçların yararı gösterilememiştir.
 - ✓ Ödem, boyun venlerinde dolgunluk gibi kalp yetersizliğinin eşlik ettiği durumlarda, diüretikler tedaviye eklenebilir.
 - ✓ Her zaman sıvı dengesi ve beslenme izlenmeli, ek hastalıklar tedavi edilmeli ve hastanın genel durumu yakından takip edilmelidir.
 - ✓ Hareketi kısıtlı hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin gibi antikoagülanlarla profilaksi düşünülmelidir.

B. Hayatı tehdit eden alevlenmelerin tedavisi

- Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)

Uygulanan tedaviye rağmen:

 - ✓ Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı ve paradoksal abdominal hareketlerin gözleendiği orta şiddette ya da şiddetli nefes darlığı
 - ✓ Orta şiddette veya şiddetli asidoz ($\text{pH} < 7.35$) ve/veya hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg)
 - ✓ Solunum sayısı > 24 /dakika ise bilinci açık, koopere, bulber fonksiyonları (yutma ve öksürük) korunan, kliniği stabil olan hastalarda verilen tedaviye ek olarak yüz veya burun maskesiyle CPAP veya BİPAP ile noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanır.
 - ✓ NIMV başarı oranı %80-85 olarak bildirilmektedir (139-141).
 - ✓ KOAH alevlenmelerinde NIMV uygulaması ile; asidozda düzelme, PaCO_2 'de düşme, solunum sayısında azalma, hastanede kalma süresinde kısalma, entübasyon ve mortalite oranlarında azalma bildirilmektedir (142-149).
 - ✓ NIMV kontrendikasyonları; solunumun durması, stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü), bilinç bulanıklığı, somnolans, uyumsuzluk, yapışkan ya da koyu sekresyon ve aspirasyon riskinin yüksekliği, yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastrointestinal cerrahi, kafa ve yüz travması, nazofarenks anomalileri, yanık, aşırı obezitedir.
 - ✓ Hiperkapniye bağlı bilinç bozukluğu kontrendike değildir (76).
- Endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon

Uygulanan tedaviye rağmen

 - ✓ NIMV başarısızlığı (veya bunun için uygun olmaması)
 - ✓ Solunum sayısı > 35 /dakika
 - ✓ Hayatı tehdit eden hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)
 - ✓ Ciddi asidoz ($\text{pH} < 7.25$) ve hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg)
 - ✓ Solunumun durması
 - ✓ Bozulmuş mental durum
 - ✓ Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetersizliği)

- ✓ Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluk, sepsis, pnömoni, pulmoner tromboemboli, barotravma, masif pulmoner emboli) varsa tedaviye ek olarak endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanır.

2.3.7. Hastaneden taburculuk ve izlem kriterleri

KOAH alevlenmelerinde hastanede tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda yeterli klinik veri bulunmamaktadır. GOLD rehberine göre sınırlı bilgiyle desteklenen taburculuk kriterleri Tablo 14’te belirtilmiştir.

Taburcu olduktan sonra erken dönemde hastaların rehabilitasyon programlarına alınmaları ile egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktadır. Alevlenme sırasında hipoksemi gelişmişse, taburculukta ve ilk kontrolde arteriyel kan gazları yeniden değerlendirilmelidir. Eğer hipoksemi devam ederse uzun süreli oksijen tedavisine başlanmalıdır.

Tablo 14. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri (13)

• Uzun bronkodilatör (Antikolinerjik/Tiotropium) veya Beta 2 Agonist (Formoterol/Salmeterol), İKS birlikte ya da tek başlarına kullanabilecek • Başlangıçta yatağa bağımlı olan hasta odada dolaşabiliyor • Hasta yemek yiyebiliyor ve nefes darlığı nedeniyle sık uyanma olmaksızın uyuyabiliyor • Klinik olarak ve arteriyel kan gazları 12-24 saattir stabil • Hasta (ya da evdeki bakıcısı) ilaçların doğru kullanımını tam olarak anlamış • İzlem ve evde bakım olanakları (örn. Hemşirenin ev ziyareti, oksijen desteği, beslenme) tamamlanmış • Hasta, ailesi ve hekimin hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceği düşüncesinde olması • Tütün/sigara kullanım öyküsü varsa Sigara Bırakma Polikliniğine yönlendirilip randevusunun planlanmış olması • Pulmoner rehabilitasyon programı açısından değerlendirilmesi ve uygun merkez varsa randevusunun planlanması • Hastaya KOAH konusunda bilgilendirici materyal sağlanması (yazılı ve/veya internet adresi (www.rahatnefesalmakistiyorum.com)) • Taburcu olduktan sonra 1 ay içinde kontrol randevusunun planlanması

2.3.8. KOAH Alevlenmelerinin Önlenmesi

KOAH alevlenmelerini önlemede hasta eğitimi, sağlıklı yaşam ve yaşam kalitesi için gerekli koşulların sağlanması önemlidir. Hastanın varsa risk faktörlerinden (özellikle tütün dumanı, iç ve dış ortam kirliliği) uzaklaşması, hastaneden çıktıktan sonra erken evrede fizik aktivitelerini devam ettirmeye teşvik edilmesi ve kendileriyle anksiyete, depresyon ve sosyal sorunlarının tartışılması yararlıdır.

Rehberlere uygun influenza ve pnömokok aşılarının yapılması, inhaler tekniği de dahil olmak üzere mevcut tedaviler konusunda bilgi ve beceri sağlanması, inhaler kortikosteroidlerle birlikte ya da onlarsız uzun etkili bronkodilatör tedavisi, seçilmiş olgularda fosfodiesteraz-4 inhibitörlerinin alevlenme ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir (1).

2.4.KOAH'A BAĞLI KOMORBİDİTELER

KOAH çoğunlukla sigara içen, orta ve ileri yaş grubunda görülen bir hastalık olması nedeniyle yaşlanma ve sigarayla ilişkili diğer hastalıklarla birlikteliği sık görülmektedir. KOAH'a bağlı olarak görülen kilo kaybı, beslenme bozuklukları ve iskelet kası fonksiyon bozukluğu; hareketsizlik, yetersiz beslenme, inflamasyon ve hipoksi gibi birden fazla nedene bağlıdır. Bazı ek hastalıklar KOAH'tan bağımsız gelişir. Bazılarında ise sigara gibi ortak risk faktörleri vardır. Bir hastalık diğeri için riski artırır. KOAH'taki sistemik inflamasyonun diğer hastalıklarla bağlantısı olabileceği düşünülmektedir (150).

Komorbiditeler KOAH'ta siktir ve hava akım kısıtlanma derecesinden bağımsız olarak her hastalık evresinde görülmektedir. Her hastada var olan komorbiditelerin yeterli tedavisi yapılmalı ve ek hastalıkların belirlenmesine önem verilmelidir. Komorbiditelerin KOAH'lı hastalarda sağlık durumu, harcamaları ve prognozda (mortalite, hastaneye yatış) önemli etkileri bulunmaktadır (151).

2.4.1.Kardiyovasküler Hastalıklar

KOAH'ta en sık görülen komorbiditelerdir. İskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon KOAH ile birlikte sık olarak bulunmaktadır (150). Benzer risk faktörleri nedeniyle KOAH'ta iskemik kalp hastalığı görülme sıklığı artmıştır.

KOAH patogenezinde rol oynayan inflamatuvar mediyatörler kemik iliğini uyarmakta lökosit, monosit ve trombositlerin salınımını arttırmaktadır. Bu inflamasyon plak oluşumunu başlatmakta ve aterosklerotik hastalığın progresyonuna neden olmaktadır (152).

KOAH alevlenmelerinin ayırıcı tanısında kalp yetersizliğinde kötüleşme yer alır (153). KOAH ve kalp yetmezliğinin birlikte görüldüğü hastalarda alevlenme aynı zamanda kalp yetmezliğinin de kötüleşmesine yol açar. Kalp yetmezliğinde FEV-1 mortaliteyi belirleyen önemli bir faktördür (154). Kalp yetmezliği semptomları olmasa bile KOAH' lı hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu sık rastlanan ekokardiyografik bulgudur (155).

Atriyal fibrilasyon en sık görülen ritm bozukluğudur. KOAH'ta atriyal fibrilasyon sıklığı artmaktadır (156). Atriyal fibrilasyon olan hastalarda yüksek doz beta-agonist kullanımına dikkat edilmelidir ve hız kontrolünü etkilediği akılda tutulmalıdır. Beta-bloker kullanımında selektif olanlar tercih edilmelidir.

Hipertansiyon da KOAH'ta en sık görülen komorbiditeler arasındadır (1). Tedavisi rehberlere uygun olarak düzenlenmelidir.

2.4.2. Osteoporoz

KOAH'ta görülen başlıca ek hastalıklardan birisidir (150). Osteoporoz, KOAH'lı hastaların sağlık durumunu ve prognozlarını olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Amfizemli hastalarda daha fazla görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık karşılaşılan bir komorbiditedir (157). Vücut kitle indeksi ve yağsız beden kitlesinde azalma, ileri yaş, hareket azlığı, sigara içimi, kötü beslenme risk faktörleridir (158).

Osteoporozu olan hastalarda KOAH tedavisinde farklılık söz konusu değildir. Sistemik steroidler belirgin olarak osteoporoz riskini artırır, KOAH akut alevlenmelerinde mümkün olduğunca, tekrarlayan sistemik kortikosteroid uygulamalarından kaçınmak osteoporoz

gelişme riskini azaltabilir. İnhaler steroidlerin osteoporoz geliştirme riski ile ilgili çalışmalar sınırlı ve çelişkilidir.

2.4.3.Anksiyete ve Depresyon

KOAH'ta sık görülen komorbiditelerdir (159). Genç yaş, kadın cinsiyet, sigara içmek, düşük FEV-1, yaşam kalitesinde bozulma ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olarak sıklığı artmaktadır (160). Bu hastalarda pulmoner rehabilitasyonun olumlu etkisinin dikkate alınması gereklidir.

2.4.4.Akciğer Kanseri

KOAH tanılı olgularda sık görülür ve erken evrelerde en sık ölüm nedenlerinden birisidir (161). Kronik bronşit ve/veya amfizem akciğer kanseri riskini KOAH'ı olmayan sigara içicilerine göre 2-5 kat arttırmaktadır.

Akciğer kanseri tedavisi, KOAH'lı olgularda da rehberlere uygun olarak yapılmalıdır. Ancak akciğer fonksiyonları cerrahi girişimler için sınırlayıcı bir faktördür (162).

2.4.5.Metabolik Sendrom ve Diyabet

Diyabet KOAH'ta sık görülmektedir (163). Diyabet tedavisinde farklılık yoktur, ancak ağır KOAH olgularında VKİ <21 kg/m² olması hedeflenmemelidir.

2.4.6.Uyku Bozuklukları

KOAH'ta özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ve Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) birlikte görülmesi (overlap sendromu) en sık görülen uyku bozukluğudur. Ayrıca her iki durumda da kardiyovasküler hastalıklar en sık görülen komorbiditelerdir.

Erişkinlerde KOAH-OSAS birlikteliği %1 görülmektedir. KOAH'ta OSAS görülme sıklığı 70 yaş üzerindeki hastalarda yaklaşık olarak %15'tir ve bu hastalarda nokturnal hipoksemi ve hiperkapni bu hastalıkların tek başına bulunduğu hastalara göre daha kötüdür. KOAH'ta ve uyku apnesinde sistemik inflamasyon ve oksidatif stres bu hastalıklar arasındaki ilişkiyi ve beraberinde görülen kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı açıklayabilir. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) tedavisi sağkalımı artırma, hastaneye yatışı, hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon gelişimini azaltmada etkili olmaktadır (164,165).

2.4.7.Anemi

Erişkinlerde hemoglobin değerinin erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL olması anemi olarak kabul edilir (166). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bilinenin tersine KOAH'lı hastalarda özellikle ağır hastalığı olanlarda anemi sıklığı %15-30 oranında, polisitemi sıklığı ise %6 bulunmuştur (167,168). Anemi, kronik inflamasyon ve yüksek konsantrasyondaki eritropoetin etkisine karşı oluşan dirence bağlı olarak genellikle normokrom normositer tiptedir (169).

2.4.8.Sinir Sistemi Bozuklukları

KOAH'lı olgularda otonom sinir sisteminde de değişiklikler meydana gelir. Bu olgularda anormal otonom sinir sistemi kontrolünün indirek bulguları olarak leptin sirkadiyen ritminde bozulma olduğu gösterilmiştir. Leptinin, iştah regülasyonu ve vücut ağırlığı kontrolünün yanı sıra termogenezis gibi nöroendokrin fonksiyonlar üzerine önemli etkisi vardır (170).

2.4.9.Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'ın geç evrelerinde pulmoner hipertansiyon gelişebilir; bu süreç esas olarak küçük pulmoner arterde hipoksik vazokonstrüksiyon sonucunda giderek artan intimal hiperplazi daha sonrada düz kas hipertrofisi/hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler gelişmesine bağlıdır (54).

KOAH'ta pulmoner vasküler dirençte artışa yol açan birçok faktör mevcuttur (amfizem, polistemi, hiperkapnik asidoz, alveoler hipoksi, hava akım kısıtlılığı, inflamasyon). Bu faktörler arasında alveoler hipoksi en önemli olanıdır.

2.4.10.Kas Güçsüzlüğü, Kaşeksi ve Egzersiz İntoleransı

Kas gücü; güç üretim yeteneği, kas dayanıklılığı; kasılma işlevinin devamlılığı, kas yorgunluğu ise fizyolojik anlamda istirahatte geri dönüşümlü olan, yük altında kuvvet oluşturmama olarak tanımlanmaktadır.

İskelet kaslarındaki disfonksiyon; kas kütlelerinde ve kas liflerindeki yapısal değişiklikler, kaslardaki kapillerlerde ve metabolik enzimlerde azalma sonucunda gelişmektedir. Kas kütlelerinin direkt ölçümü mümkün olmamakla birlikte indirekt olarak ölçümü yapılabilmektedir. Biyoelektrik impedans yöntemi ile yapılan ölçümlerde, KOAH'lı olgularda yağdan bağımsız kas kütlelerinde azalma olduğu ve bu azalmanın mortalite riski ile çok yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (171). Yağsız vücut kütle azalması doku protein sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliğin bir göstergesi olarak kabul edilmesine rağmen hastalık seyrinde izlenen katabolik metabolizmanın belirleyicileri net olarak bilinmemektedir (172).

Hücresele düzeyde yapılan incelemeler sonucunda, KOAH'lı olguların kas liflerinin tiplerinde ve boyutlarında bazı değişiklikler olur. Çok ağır KOAH'lı olgularda; orta ve ağır KOAH'lı olgularla, sağlıklılara göre mitokondri içeriği ve oksidatif kapasitesi yüksek tip I kas liflerinde anlamlı azalma, yorgunluğa dayanıklı olmayan tip II kas liflerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (173,174). Elektron mikroskopik incelemelerle, KOAH'lı olguların kas kapillerlerinde ve mitokondri sayısında sağlıklı bireylere göre azalma olduğu; bu nedenle de kaslara oksijen dağılımında azalmanın gerçekleştiği bilinmektedir.

Orozco ve arkadaşları (175), sağlıklı ve KOAH'lı olguların vastus lateralis kasından yaptıkları biyopsinin, ışık ve elektron mikroskopik incelemelerinde; aktif sigara içiminin ve KOAH varlığının kas hasarını arttırdığını göstermişlerdir. Solunum yetmezliği, hiperkapni, kronik steroid tedavisi, düşük vücut ağırlığı veya komorbid durum yokluğunda dahi kas hasarını; hafif, orta, ağır KOAH'lı olgularda saptamışlardır. Sonuçta iskelet ve solunum kaslarında meydana gelen değişikliklerle oluşan güçsüzlük nedeniyle dispne ve egzersiz kapasitesinde azalma ortaya çıkmaktadır. KOAH'lı olgularda diyafragma, solunum iş yükü artışına adapte olarak yorgunluğa aşırı direnç gösterebilme yeteneğine sahiptir (176). Bu olgularda inspiratuar kaslar, sağlıklı kontrollere göre aynı akciğer volümlerinde, daha fazla güç üretme yeteneğine sahiptirler (177). Gelişen aşırı havalanma, solunum kaslarına mekanik dezavantaj oluşturmaktadır. Diyafragmadaki bu adaptasyonlara rağmen inspiratuar kas gücü ve inspiratuar kas endüransı azalmaktadır. Sonuç olarak KOAH'lılarda maksimal respiratuar basınçlar ölçülerek değerlendirilen solunum kas güçsüzlüğü sık olarak saptanır (178). Bu fizyolojik değişiklikler nedeniyle hiperkapni ve dispne; nokturnal oksijen desaturasyonu ve egzersiz kapasitesinde azalma olabilmektedir.

Kas güçsüzlüğü hem intrinsek kas değişimlerine (mitokondrial anormallikler ve kontraktıl protein kaybı) hemde eksternal çevredeki değişimlere (hipoksi, hiperkapni, asidoz)

sekonder ortaya çıkabilmektedir (179). Hipoksinin, artmış kas protein yıkımının, nörohormonal etkilerin, negatif enerji dengesinin, kullanılan sistemik steroid tedavilerin, beslenme bozukluğunun, azalmış anabolik hormonların, insülin direncinin, sistemik inflamasyonun kaşeksi ve dolayısıyla kas güçsüzlüğü üzerinde önemli etkileri vardır.

Sistemik İnflamasyon: KOAH'ta kaslardaki değişimler ve nutrisyonel anormalliklerin ortaya çıkmasındaki en önemli neden, sistemik inflamasyondur (180-182). KOAH'taki sistemik enflamasyonda birçok sitokin ve mediyatör yer alır. Özellikle KOAH tanılı olguların plazmalarında TNF- α ve çözünür reseptörlerinin (sTNF-R55 ve sTNF-R75) değişik mekanizmalar ile konsantrasyonlarının arttığı, kasları ve diyafragmatik direnci etkilediği, kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu olduğu bildirilmiştir (183). TNF- α nın kilo kaybı olan KOAH olgularında iskelet kası gibi bazı hücrelerde apoptozisi indükleyebileceği düşünülmüştür (184). Alternatif bir görüş de TNF- α nın diğer proinflamatuvar sitokinleri düşük düzeyde indükleyebileceği ve böylece inflamatuvar döngünün sürdürülmesine katkıda bulunabileceği yönündedir (185).

KOAH'lı olgularda, artmış istirahat enerji kullanımına ve kas erimesine neden olan C-Reaktif protein (CRP)'nin de arttığı gösterilmiştir (13). CRP yüksekliği KOAH'ta artmış mortalite sağlık durumu ve egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir ve vücut kitle indeksinin önemli bir prediktörüdür (186). Stabil KOAH'ta CRP ile hava yolu obstrüksiyonu, 6 dakika yürüme mesafesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında ters bir ilişki bulunmuştur (187). Düzenli fiziksel aktivitenin KOAH tanılı olgularda dolaşımdaki yüksek CRP ve TNF- α düzeyini azalttığı gösterilmiştir (188).

Kronik Hipoksi: Kronik hipoksi kas hücrelerinde protein sentezini baskılar, aminoasit kaybına yol açar ve kontraktıl proteinlerden miyozinin ağır zincir izoformlarının ekspresyonunu azaltır, böylece periferik kas güçsüzlüğüne neden olur (189,190).

Fiziksel İnaktivite: KOAH'lı hastalar dispne ve yorgunluk nedeni ile egzersizden kaçınmakta ve sedanter bir yaşam tarzını kendileri için güvenli bulmaktadırlar. Böylece, hastalığın erken dönemlerinden itibaren aktivitelerini kısıtlamaktadırlar. GOLD sınıflamasına göre Evre III ve IV'te daha belirgin olmakla birlikte Evre II'den itibaren yürüme süresinin azaldığı bildirilmiştir. İskelet kası ve kardiyovasküler fonksiyonlarda inaktivitenin çarpıcı etkisi, egzersiz kapasitesinde azalma ile birlikte (191).

KOAH'lı hastalarda sağlıklı kişilere göre total fiziksel aktivite düzeyi bacak aktivite düzeyi ile uyumlu olarak azalmaktadır. Kuadriseps kas kuvveti sağlıklılardan belirgin şekilde düşüktür (192). İskelet kası zayıflığı olan hastalar sağlık bakım kaynaklarını daha fazla kullanmaktadır.

Steroid Kullanımı: İlaça bağlı miyopati en sık steroid kullananlarda görülmektedir. Kas semptomları, uzun süre orta ve kısa süre yüksek doz oral veya parenteral kortikosteroid kullananlarda ortaya çıkmaktadır ve subakut başlangıçlı olup genellikle alt ekstremiteleri tutan proksimal kas güçsüzlüğü görülmektedir (193). Steroid miyopatisine, steroidlerin iskelet kas hücrelerine direkt katabolik etkisi neden olmaktadır. Bununla birlikte steroidlerin miyosit apoptozunun artmasına neden olan IGF-I (İnsülin benzeri büyüme faktörü) ile etkileşime girmesi kas hasarına neden olabilmektedir (194).

İnsülin Direnci: İnsülin direncinin hiperglisemi ile ilişkili olduğu ve hipergliseminin de iskelet kası üzerinde başlı başına bir etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda hiperglisemi varlığı kas protein sentezinin baskılanması ve net negatif protein dengesi ile ilişkilidir (195,196). Ayrıca, insülin direnci olan insanlarda periferik nöropatinin daha erken başlangıçlı olması da iskelet kası zayıflamasına katkıda bulunmaktadır (197).

Dengesiz Beslenme: KOAH'ta sık görülen yetersiz besin alımının nedenleri; çabuk gelişen dispne nedeni ile çiğneme ve yutmada güçlük, düşük kilolu KOAH hastalarında normal

kilolulara göre daha belirgin bir acı tat alma duyusu, iştahsızlık, hastalarda gelişen dispne korkusu nedeni ile gıda alımlarının kısıtlanması, kullanılan ilaçlara bağlı peptik ülser gelişimi ve mekanik ventilasyondur. Hipoksi nedeniyle GİS (gastrointestinal sistem) perfüzyonunun yetersiz olması da sindirimi güçleştirip besinlerin absorpsiyonunu azaltır (198,199).

Anksiyete ve depresyon gibi KOAH'lı hastalarda görülen psikiyatrik sorunlar da iştahsızlığa neden olmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı KOAH'lı hastaların besin alımları sağlıklı insanlardan çok daha geride kalmakta ve malnütrüsyon gelişmektedir. Malnütrüsyonun sonucu olarak da negatif azot dengesi oluşmaktadır. Negatif azot dengesi nedeniyle protein kaybı ve kas kitle kaybı meydana gelecektir. Bu nedenle KOAH'lı olgularda azot dengesi pozitif olmalıdır. Ayrıca malnütrüsyonun solunumun merkezi kontrolünü de etkilediği, hipoksi ve hiperkapniye ventilasyon yanıtını azalttığı ve KOAH'lı olgularda akut solunum yetmezliği insidansını artırdığı düşünülmektedir (200,201).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız KOAH akut alevlenme nedeniyle başvuran ve yatarak tedavi gören hastalarda multidisipliner, kapsamlı, direkt gözetimli, kısa süreli Pulmoner Rehabilitasyon uygulamasının yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi, dispne algısı, psikososyal durum ve taburcu olduktan sonra ilk 3 ayda hastane başvurusu üzerine etkilerini araştırmak amacı ile planlandı. Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kronik Solunum Yetmezliği Kliniği'nde gerçekleşti.

3.1. Hasta Grubu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kronik Solunum Yetmezliği Kliniğinde Mayıs 2018-Ekim 2018 tarihleri arasında KOAH akut alevlenme tanısı ile yatarak tedavi gören 42 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1.GOLD kriterlerine göre önceden KOAH tanısı mevcut olan,
- 2.Akut alevlenme nedeni ile hastanede yatarak tedavi gören,
- 3.Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1.Bilgilendirilmiş onam verme becerisi olmayan,
- 2.Eşlik eden
 - Akut kardiyak hadise,
 - Pulmoner emboli,
 - Dekompanse solunum yetmezliği,
 - Pulmoner rehabilitasyon program bileşeni olarak egzersiz tedavisi almasını engelleyecek düzeyde iskelet-kas, nörolojik, psikiyatrik komorbiditesi olan ve son 1 yıl içinde pulmoner rehabilitasyon programına katılım gösteren olgular çalışma dışı bırakıldı.

KOAH tanısıyla stabil dönemde evde uzun süreli NIMV kullanımı ve KOAH+OSAS tanılarıyla evde uzun süreli NIMV kullanımı dışlanma kriteri olarak değerlendirilmedi.

2019 GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan olgulardan 'solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay' olarak tanımlanan KOAH alevlenme tanımına ve dispne, balgam pürülansı ve balgam miktarındaki artışı değerlendiren Anthonisen kriterlerinden en az birine sahip olmasına dikkat edildi. Acil servis veya poliklinik başvurusu sonrası değerlendirilerek alevlenme tanısı koyulan ve hospitalizasyon kararı verilen hastalar ATS/ERS tarafından hafiften ağıra doğru Düzey I, I, III olarak derecelendirilen alevlenme gruplandırmasında Düzey II'ye uymakta idi. (Tablo 12)

3.2. Yöntem

Çalışma öncesinde Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2 Nolu Genel Sekreterliği Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 9 Mart 2018 tarih ve 2012-KAEK-15/1648 No'lu karar ile onay alındı. Olgulara, çalışmanın kapsamı ve amacı anlatılarak, bilgilendirilmiş gönüllü onam formları imzalatıldı.

Çalışma prospektif, randomize kontrollü yapıldı. Hastalar gruplara yazı tura yöntemi ile tahsis edildi. Örneklem büyüklüğü çalışma ve kontrol grupları için toplam 34 olgu olarak hesaplandı. Olguların KOAH evreleri; spirometrik olarak ve grupları KOAH birleşik değerlendirme GOLD 2019 evrelemesi (ABCD)'ye göre belirlendi. Olguların hastane başvurularında cinsiyet, yaş, sigara öyküleri, yıllık atak sayıları, komorbiditeleri, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve/veya solunum destek cihazı kullanımı, laboratuvar bulguları (nötrofil, sedimantasyon, CRP, prokalsitonin), nonspesifik balgam kültür sonuçları ve Ekokardiyografi (EKO) değerlendirmeleri hasta takip formuna kaydedildi.

Çalışma grubu başvuru sonrası ilk 48 saat içinde değerlendirilerek ve hastanede yatarak, farmakolojik tedaviye ek olarak direkt gözetimli, multidisipliner, kapsamlı PR programına alındı. PR programı; egzersiz eğitimi, vücut kompozisyonu değerlendirilmesi ve destek tedavi, psikososyal durumun değerlendirilmesi ve destek tedavisini içermekte idi. Egzersiz eğitimi toplam 10 seans olmak üzere hastanede yatarak, mevcut tedaviye ek olarak verildi. Kontrol grubuna da farmakolojik tedavi ile birlikte nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri, bronşial hijyen teknikleri eğitimi, gerekli durumlarda nutrisyonel destek tedavi ve psikososyal destek tedavi verildi.

Olguların

- Solunum fonksiyonları (FEV-1, FVC, FEV-1/FVC) spirometri ile,
- Nefes darlığı algısı Modifiye Medical Research Council (MMRC) dispne skalası ile,
- Egzersiz kapasitesi 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile,
- Fiziksel performansı 30 saniye otur kalk testi ile,
- Periferik kas kuvveti handgrip el dinamometresi ile,
- Solunum kas kuvveti Maksimum inspiratuar (MIP) ve ekspiratuar (MEP) basınçlar ile,
- Vücut kompozisyonları (vücut kitle indeksi (VKİ), yağlı kitle (FM), yağsız vücut kitlesi (FFM), yağsız vücut kitlesi indeksi (FFMI)) bioelektiriksel impedans yöntemi ile,
- Psikososyal durumu Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (HAD) ile,
- Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi St. George's Solunum Anketi (SGRQ) ile değerlendirildi.

3.2.1.Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometri ATS kriterlerine uygun olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarında yapıldı. Olguların spirometrik incelemelerine başlarken yaş, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Manevralar anlatıldıktan sonra istirahat, oturur pozisyonda burun kısıkaç ile kapalı olarak 3 ardışık ölçüm yapıldı. Derin inspirasyondan sonra hızlı ve zorlu ekspirasyon yaptırıldı. Ekspirasyon süresinin en az 6 saniye olmasına dikkat edildi. Zorlu ekspirasyon eğrisi ile FEV-1, FVC, FEV-1/FVC değerleri elde edildi. Her bir parametrenin en iyi olanı kaydedildi. Değerler beklenenin %' si olarak belirtildi.

3.2.2. Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası (Modifiye Medical Research Council-MMRC)

Medikal Araştırma Kurulu Skalası (Medical Research Council Scale-MRCS), ilk olarak Fletcher tarafından, akciğer hastalığı olan ile olmayan kişilerin aktivite sırasındaki dispne şiddetlerini karşılaştırmak amacıyla kullanılmıştır. Daha sonra İngiliz Medikal Araştırma Kurulu (Medical Research Council: MRC), hastalığın doğal seyrinin izlenmesi amacıyla bu ölçeği daha geliştirilmiş şekliyle kullanıma sunmuştur. Medical Research Council Scale (MRCS), dispne hissi meydana getiren çeşitli fiziksel aktiviteler temel alınarak oluşturulmuş beş maddeli bir ölçektir. Hastalardan kendilerinde dispne oluşturan aktivite düzeyini işaretlemeleri istenmektedir.

Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası ise; İngiliz Medical Research Council Dispne Skalası'nın ATS tarafından modifiye edilmiş şeklidir. Bu skala; hastaların nefes darlığına ilişkin 5 ifade içinden, dispne düzeylerini en iyi tanımlayan ifadeyi seçtiği 0-4 puanlık bir kategori skalasıdır. (Tablo 5).

Bizim çalışmamızda olgulardan MMRC dispne skalasından kendilerinde dispne oluşturan aktivite düzeyini işaretlemeleri istendi.

3.2.3. Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi (6 Dakika Yürüme Testi)

6 dakika yürüme testi (6DYT) kişinin 6 dakika içinde aldığı mesafeyi metre cinsinden ölçmektedir. 6DYT; submaksimal, indirekt kardiovasküler fiziksel uygunluk testidir. 1963'de Balke tarafından fonksiyonel kapasiteyi ölçmek amacıyla geliştirilen bu testin dolaylı yoldan ölçmeye çalıştığı parametre maksimal oksijen tüketimidir (VO₂ max).

Tablo 15. 6DYT endikasyonları

Tedavi önce ve sonrasının karşılaştırılması	Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi
• Akciğer transplantasyonu • Akciğer rezeksiyonu • Akciğer volüm azaltıcı cerrahisi • Pulmoner rehabilitasyon • KOAH • Pulmoner hipertansiyon • Kalp yetmezliği	• KOAH • Kistik fibrozis • Kalp yetmezliği • Periferik damar hastalığı • Fibromiyalji • Yaşlı hastalar • Morbidite ve mortalite göstergesi • Kalp yetmezliği • KOAH • Primer pulmoner hipertansiyon

Tablo 16. 6DYT kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar	Rölatif Kontrendikasyonlar
• Son 1 ay içinde anstabil anjina geçirmiş olmak • Son 1 ay içinde miyokard infarktüsü geçirmiş olmak	• İstirahat halinde >120/dk kalp atımı olması • >180 mmHg sistolik kan basıncı olması • >100 mmHg diyastolik kan basıncı olması

Tablo 17. Yürüme Mesafesine Etki Eden Faktörler

Yürüme mesafesini azaltan faktörler	Yürüme mesafesini uzatan faktörler
• Kısa boy • İleri yaş • Kilo fazlalığı • Kadın cinsiyet • Zayıf kavrama kabiliyeti • Koridorun kısa olması (daha fazla dönüş) • Pulmoner hastalık (KOA, astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı) • Kardiyovasküler hastalık (anjina, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, inme, geçici iskemik atak, periferik damar hastalığı) • Kas-iskelet sistemi hastalıkları (artritler, diz, ayak bileği, kalça yaralanmaları, kas zayıflıkları, vb)	• Uzun boy • Erkek cinsiyet • Yüksek motivasyon • Daha önceden testi yapmış olmak • Test öncesi teste engel oluşturabilecek hastalığa yönelik ilaç kullanımı • Egzersize bağlı hipoksemi gelişen hastalarda oksijen desteği uygulaması



Resim 1. SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Kronik Solunum Yetmezliği Kliniği 6DYT'nin yapıldığı koridor

Olguların egzersiz kapasitelerini değerlendirmek amacıyla hastalara 2002 ATS Konsensusuna göre Altı Dakika Yürüme Testi kliniğimizde uygulandı. Testin yapıldığı koridor 30 metre uzunluğunda, düz ve sert bir zemine sahiptir. Dönüş bölgeleri, başlangıç ve bitiş noktaları işaretlenmiştir. Kronometre, gereğinde kullanmak için sandalye, ihtiyaç halinde oksijen desteği, tansiyon aleti, defibrilatör bulunan ortamda medikal tedavisini almış, son 2 saat ağır aktivite yapmamış ve son 10 dakika dinlendirilmiş olan hastaya test anlayacağı şekilde anlatıldı. İstirahat kan basıncı, oksijen saturasyonu, nabız ve modifiye Borg dispne skoru kaydedildi. Hastanın 6 dakika boyunca işaretlenen koridorda, mümkün olduğunca fazla mesafeyi kat etmeleri söylendi ve gerektiğinde yavaşlayabileceği, durabileceği, kendini iyi hissettiğinde devam edebileceği belirtildi. Yürünen toplam mesafe ile birlikte test sonrası kan basıncı, oksijen saturasyonu, nabız ve modifiye Borg dispne skoru kaydedildi.

Yorgunluk ve dispne algılamasını değerlendiren, Modifiye Borg Ölçeği 1970 yılında Borg tarafından fiziksel egzersiz sırasında harcanan çabanın ölçülmesi amacıyla geliştirilmiştir (202). Sıklıkla efor dispne şiddetini ve istirahat dispne şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Derecelerine göre dispne şiddetini tanımlayan on maddeden oluşur. (Tablo 18). Modifiye Borg Skalası (MBS)'nda dispne şiddetinin tanımlanıyor olması hastalar açısından daha kolay uygulanmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar; MBS'nin istirahat ve efor dispne şiddetinin belirlenmesinde güvenilir bir ölçek olduğunu, solunum sayısı ve solunum fonksiyon testleri ile ilişki gösterdiğini, uzun dönemde tekrarlanabilirlik açısından diğer ölçeklere göre üstünlüğü olduğu ve hastaların ventilatuar rezervlerinin ön görülmesinde de kullanılabileceği göstermektedir.

Tablo 18. Modifiye Borg Ölçeği

0: Yok
0,5: Zorlukla farkedilebilir düzeyde
1: Çok hafif
2: Hafif
3: Orta
4: Biraz şiddetli
5: Şiddetli
6: 5 ile 7 arası
7: Çok şiddetli
8: 7 ile 9 arası
9: Çok çok şiddetli
10: En şiddetli

3.2.4.Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi (30 Saniye Otur Kalk Testi)

30 saniye otur kalk testi; daha çok mobilite ile ilişkili fonksiyon ve fiziksel performansın değerlendirilmesinde kullanılmakta olup, KOAH'ta fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde kabul edilebilir alternatif bir yöntem olarak önerilmektedir. Olgulara 30 saniye otur kalk testi kliniğimizde uygulandı. Oturma yüksekliği 44 cm civarı olan ve yaslanma yeri olan mümkünse kollukları olmayan bir sandalye, kronometre, ihtiyaç halinde oksijen desteği, tansiyon aleti, defibrilatör bulunan ortamda medikal tedavisini almış ve son 2 saat ağır aktivite yapmamış olan hastaya test anlayacağı şekilde anlatıldı. İstirahat kan basıncı, oksijen saturasyonu, nabız ve modifiye Borg dispne skoru kaydedildi. Hastanın kollarını çaprazlayıp her iki omzuna dokunacak şekilde tutması ve bu pozisyonda 30 saniye boyunca sandalyeye

oturup kalkması sağlandı. Test sonunda kan basıncı, oksijen saturasyonu, nabız, modifiye Borg dispne skoru ve 30 saniye içindeki oturup kalkma sayısı kaydedildi.

3.2.5. Periferik Kas Kuvveti (Handgrip El Dinamometresi)

Olguların el ve ön kol kaslarının maksimum izometrik kasılma gücü el dinamometresi (Jamar, Jackson MI 49203, USA) ile sandalyede oturur pozisyonda değerlendirildi. Öncesinde işlemin nasıl yapılacağı hakkında hasta bilgilendirildi. Dirsekler gövdeye yakın ve 90° fleksiyonda, pozisyonda el bileği nötralde iken kişiden dinamometreyi kavrayarak yapabileceği en kuvvetli şekilde sıkması istendi. Test, her iki üst ekstremité için her ölçüm arasında 1 dakika ara verilerek 3 kez tekrarlandı ve peak değerler çalışmaya alındı. Ölçüm için norm değerler: 20-69 yaş erkeklerde 47-40kg (sol el 2 kg daha az) kadınlarda 30-24kg (sol el 1,5-2kg az) olarak kabul edildi.



Resim 2. El dinamometresi

3.2.6. Solunum kas kuvveti (Maksimum inspiratuar-ekspiratuar basınç- MIP ve MEP)

Maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlar solunum kaslarının gücünü değerlendirmek için kapalı havayoluna karşı oluşan basınçların ölçümüdür. Solunum kas gücünü indirekt olarak gösteren noninvaziv testlerdir. Maksimum inspirasyon ve ekspirasyon sırasında solunum yolunu kapatan bir valve (shutter) karşı yapılan maksimal solunum sırasında ölçülen ağız içi basınçlarını yansıtmaktadırlar. MIP rezidüel volüm düzeyindeki kapanmış alveolleri açmak için oluşturulan negatif bir basınçtır. MEP ise TLC düzeyinde aşırı gerilmiş alveolleri küçültmek için gereken basınçtır. MIP inspiratuar kas gücünü yansıtır ve sağlıklı kişilerde genelde -60cmH₂O'dan yüksektir. MIP 30cmH₂O'nun altına indiğinde solunum yetmezliği başlar. MEP ekspiratuar kas gücünü yansıtır, pozitifdir ve bu değerdeki azalma etkin öksürememeye neden olur. PEmax 40cmH₂O'nun altına indiğinde hasta öksüremez ve sekresyonlarını atamaz. MEP kabaca MIP'nin iki katıdır. Değerler erkeklerde daha yüksektir ve yaşla birlikte azalır.

Çalışmada solunum kas kuvveti taşınabilir, elektronik ağız basınç ölçüm cihazı (Micro RPM Care Fusion, UK) kullanılarak ölçüldü. MIP ölçümü için olgulara maksimum ekspirasyon yaptırıldı ve bunun sonunda solunum yolu bir valf ile kapatılarak, maksimum inspirasyon yapması ve bunu 1-3 saniye sürdürmesi istendi. MEP ölçümünde ise olguya maksimal inspirasyon yaptırdıktan sonra, kapalı solunum yoluna karşı 1-3 saniye maksimal ekspirasyon yapması istendi. Yapılan üç ölçümden en iyisi seçildi.

Tablo 19. MIP MEP Değerleri

Maksimal İnspiratuar Basınç (MIP)	Maksimal Ekspiratuar Basınç (MEP)
Erkeklerde=140-(0.55xyaş)	Erkeklerde=268- (1.03xyaş)
Kadınlarda= 104- (0.51xyaş)	Kadınlarda= 170- (0.53xyaş)



Resim 3. MIP ve MEP değerlerinin ölçüldüğü elektronik ağız basınç ölçüm cihazı

3.2.7. Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi (YVKİ, VKİ)

Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe 0,5 cm hassasiyetinde ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2) olgunun kilosunun (kg), boyunun metre cinsinden karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre 6 gruba ayrıldı (Tablo 20)

Olguların yağlı vücut kitlesi (FM)(kg) ve yağsız vücut kitleleri (FFM)(kg) aç karnına, 15 dakika dinlendikten sonra Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Beslenme Polikliniğinde bulunan biyoelektriksel impedans analizatörü ile biyoelektriksel impedans yöntemi (Tanita cihazı) kullanılarak ölçüldü (BIA model TBF-300; Tanita Corporation, Tokyo, Japan). FFM'nin boyun karesine oranı ile yağsız vücut kitle indeksi (FFMI) (kg/m^2) elde edildi.

Tablo 20. Vücut kitle indeksi sınıflandırılması

Sınıflandırma	BKİ (kg/m^2)	Sağlık riski
Düşük kilolu	< 18.50	Düşük
Normal	18.50 – 24.99	Orta
Pre-obez (kilolu)	25.00 – 29.99	Yüksek
Obez – sınıf 1	30.00 – 34.99	Yüksek
Obez – sınıf 2	35.00 – 39.99	Aşırı yüksek
Obez – sınıf 3	≥ 40.00	Çok aşırı yüksek

3.2.8. Hastane Anksiyete Depresyon Skalası

Olguların psikososyal durum değerlendirmesi, Aydemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik güvenilirliği yapılmış olan Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği kullanılarak

yapıldı. (Bkz. Ek-1) Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği; anksiyete ve depresyon alt ölçeklerini içermekte olup, bir kendini bildirim ölçeğidir ve 7'si depresyon (çift sayılar), 7'si anksiyete (tek sayılar) belirtilerini araştıran toplam 14 maddeden oluşmaktadır. Yanıtlar dörtlü likert biçiminde değerlendirilmektedir ve 0-3 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin amacı tanı koymak değil, bedensel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu kısa sürede tarayarak risk grubunu belirlemektir. Anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) alt ölçekleri vardır.

Hastane Anksiyete ve Depresyon skalası anketi kliniğimizde hastalar tarafından gözetim altında dolduruldu. Gereğinde bir hasta yakını tarafından hastaya yardım edildi. Anket sonuçları anksiyete ve depresyon skorları ayrı ayrı hesaplanarak 0-7 arası normal, 8-11 borderline, 11 üzeri anksiyete veya depresyon olarak değerlendirildi (203).

3.2.9. St. George's Solunum Anketi (SGRQ)

Olguların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi St. George's Solunum Anketi ile değerlendirildi. St. George Solunum Anketi (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) solunum hastalıkları için özgül olan bir testtir. SGRQ hastada üç alana dağılmış 50 maddeyi sorgular. Semptomlar (8 madde), aktiviteler (16 madde), hastalığın etkileri (26 madde). Her maddede yanıtın ampirik olarak bir ağırlığı vardır. Semptomlar sorgulanırken hastanın solunum rahatsızlığı ile öksürük, balgam, göğüste hışıltı ve nefes darlığı düzeyi araştırılır. Aktivite komponenti, nefes darlığına sebep olabilen ya da nefes darlığı sebebiyle kısıtlanan fiziksel aktivitelerle ilgilidir. Etki komponenti ise iş, meşguliyet, sağlığını kontrol altında tutma amacıyla alınan ilaçlar ve ilaçların yan etkileri ile günlük yaşam aktivitelerini devam ettirmede güçlük, panik gibi faktörleri kapsar. Testin üç bölümü ayrı ayrı skorlanır ve toplam skor hesaplanır. Skorlar 0 ile 100 arasında değişir. Sıfır skoru normale, 100 skoru ise maksimum özürüllüğe işaret eder. SGRQ anketinde tedaviye bağlı dört birim değişim anlamlı kabul edilmektedir (Bkz.Ek-2). Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Polatlı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Anket Türkçe olarak kliniğimizde uygulandı. Hastalardan soruları gözetim altında doldurmaları istendi. Gereğinde bir hasta yakını tarafından hastaya yardım edildi. Anket sonuçları semptom, aktivite, etkilenim ve total olarak ayrı ayrı hesaplandı. 0 mükemmel, 100 ise en kötü sağlık durumu olarak değerlendirildi.

Olguların hastane başvurusu ve taburculuk öncesi bakılan CRP ve prokalsitonin değerleri kaydedildi. CRP hastanemiz biyokimya laboratuvarında hastalardan sarı renkli biyokimya tüplerine alınan serum örnekleri ile Abbott Aeroset cihazı kullanılarak türbidimetrik yöntemle ölçüldü. 0,5 mg/dL üzeri değerler anlamlı kabul edildi. Prokalsitonin merkez biyokimya laboratuvarında hastalardan sarı renkli biyokimya tüplerine alınan serum örnekleri ile analiz edilecektir. 0,5 ng/ml üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

3.2.10. Egzersiz Eğitim Programı

Olgulara pulmoner rehabilitasyon programı Kronik Solunum Yetmezliği kliniğinde uygulandı. Klinikteki ekip yapısı multidisipliner olup göğüs hastalıkları uzmanı (program sorumlu hekim), fizyoterapist, diyetisyen, psikolog ve hemşireden oluşmakta idi.

PR programı multidisipliner, kapsamlı, hastanede yatarak, direkt gözetimli, haftada 5 gün, 2 hafta süre ile uygulandı. Program; alt ve üst ekstremitelere yönelik aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri, nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri, gerekli olgularda nutrisyonel ve psikososyal destek tedavi, hasta ve hasta yakınlarının eğitiminden oluşmakta idi. Yazı tura yöntemi ile belirlenen kontrol grubundaki bireylere farmakolojik tedaviye ek olarak nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri eğitimi, gerekli olgularda nutrisyonel ve psikososyal destek tedavi verildi. Çalışma grubuna ise kontrol grubuna ek olarak egzersiz eğitimi uygulandı.

Egzersiz eğitimi için üst ve alt ekstremiteler bisiklet ergometresini birleştiren Motomed Letto2 (Medimotion LTD, Germany) cihazı kullanıldı. Egzersiz protokolü önce endurans,

sonra kuvvetlendirme eğitimi olacak şekilde planlandı. Endurans eğitiminde olgulardan önlerinde duran bisiklet ergometresi ile yatağın kenarında veya bir sandalyede oturmaları istendi. Her egzersizden önce ve sonra, hastaların pulse oksimetre ile nabız ve oksijen saturasyonu değerleri ölçüldü ve modifiye Borg skalasına göre dispne algılamaları kaydedildi. Ayrıca her eğitim seansından önce, sonra ve eğitim seansı içinde hastaların kan basınçları ölçülerek takip edildi. Olguların başlangıç değerlendirmesinde maksimal iş yükü belirlendi. Maksimal iş yükü, katılımcıların 2 pedal devrini tamamlayabildikleri maksimum dirence tekabül etmekte idi. Kuvvetlendirme ve endurans eğitimlerinin yoğunluğu maksimal iş yüküne göre belirlendi.



Resim 4. Motomed Letto2 Cihazı

Aerobik (Endurans) Egzersiz Eğitimi

Dayanıklılık (endurans) egzersizleri, pulmoner rehabilitasyonda en sık kullanılan egzersiz uygulamasıdır. Bisiklet ergometresi veya treadmill aracılığı ile yapılan, büyük kas gruplarını ilgilendiren egzersizlerdir. Endurans egzersiz eğitiminin kas kitlesi, gücü ve dayanıklılığında artışın yanı sıra ventilasyon/perfüzyon oranında düzelme, kardiyak rezerv ve kaslarda oksidatif enzim kapasitesinde artış gibi adaptif değişimler sağladığı bilinmektedir.

Endurans eğitimi için önce maksimal iş yükünün %20'si yoğunluğunda 2 dakika ısınma sonra ise maksimal iş yükünün %40'ı ile 15 dakika egzersiz verildi ve protokol %20 yoğunlukta 3 dakika soğuma ile sonlandırıldı.

Kuvvetlendirme (Direnc) Eğitimi

Kuvvet eğitiminin kas fonksiyonu ve KOAH'ta fonksiyonel aktivite performansını artırdığı gösterilmiştir. Aerobik egzersiz ile birlikte kas kütlesinin gelişimi ve kuvvet artışını sağlamaktadır.

Kuvvetlendirme eğitimi maksimal iş yükünün %80'i yoğunluğunda, 3 set/seans, her sette 16 tekrarlı toplam 10 seans olarak uygulandı.

Olgulara egzersiz eğitimi ile ilgili rehberlerle uyumlu olarak, setler arası 2-3 dakika dinlenme aralığı verildi.

Primer ölçüm hedefleri; mMRC, 6 dakika yürüme testi, 30 saniye otur kalk testi, periferik kas kuvveti (Handgrip), MİP (maksimum inspiratuar basınç)-MEP (maksimum ekspiratuar basınç) değerleri, YVKİ (yağsız vücut kitle indeksi), VKİ (vücut kitle indeksi), Hastane Anksiyete Depresyon Skalası, Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (St. George's Solunum Anketi-SGRQ), CRP ve prokalsitonin skorları kaydedilerek değerlendirildi.

Ölçümler PR öncesi ve sonrası çalışma grubunda, standart tıbbi tedavi öncesi ve sonrası kontrol grubunda yapıldı.

Çalışmanın ikincil sonlanım noktası PR sonrası ilk üç ay içinde tekrar hastane başvurusunun değerlendirilmesi idi. Olguların taburculuk sonrası ilk 3 ay içinde hastaneye kaç kez başvurdukları (poliklinik, acil servis), yatarak tedavi almış ise yattığı gün sayısı ve yoğun bakım yatışı telefon görüşmesi ile öğrenilerek kaydedildi. Her iki grubun katılımcılarına 3 ayın sonunda pulmoner rehabilitasyon programı planlandı ve program hakkında bilgilendirildi. Olgular pulmoner rehabilitasyon programına davet edildi.

3.3.İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), *Median* (*IQR*) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Bağımsız Örneklem T testi veya tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi veya Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Hastaların tekrarlayan ölçümlerinin analizinde normal dağılan değişkenlerde Bağımlı Örneklem t-Testi, normal dağılmayan değişkenlerde ise Wilcoxon-Signed Rank test kullanıldı. İki Sayısal değer arası ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı.

İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi

4.BULGULAR

Çalışmaya KOAH alevlenme tanısı ile hastane yatış kararı verilmiş ve Kronik Solunum Yetmezliği Kliniğine yatırılmış 42 hasta (6 kadın, 36 erkek) dahil edildi. Olgular gruplara yazıtura yöntemi ile randomize edildi. Olgulardan 5'i, çeşitli sebeplerden tedaviyi yarım bırakması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı (Akut böbrek yetmezliği-ABY, bacak yorgunluğu, yabancı cisim aspirasyonu, PTE, egzersize devam etmek istememe). Çalışma grubundaki bireylere (18 hasta; 3 kadın, 15 erkek) medikal tedaviye ek olarak haftada 5 gün, 2 hafta süre ile hastanede yatarak PRP uygulandı. Kontrol grubundaki bireylerin (19 hasta; 2 kadın, 17 erkek) ise standart medikal tedavilerine ek olarak PR'nin egzersiz dışında kalan diğer bileşenleri (nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri, bronşial hijyen teknikleri eğitimi, gerekli durumlarda nutrisyonel destek tedavi ve psikososyal destek tedavi) uygulandı.

Grupların ilk değerlendirmeleri yatıştan sonraki 48 saat içinde, son değerlendirmeleri ise taburcu olacağı gün yapıldı.

4.1.Demografik Özellikler

Tablo 21. Olguların Demografik Özellikleri

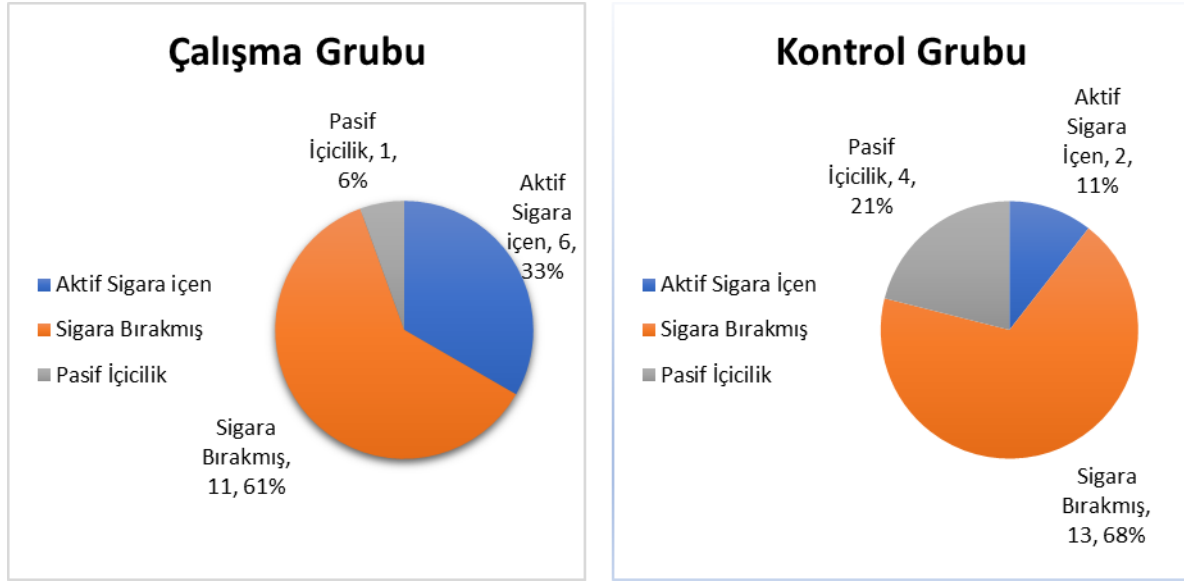
Parametre	Çalışma Grubu (n:18)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
Yaş(yıl) Ortalama $\pm$ ss	62,22 $\pm$ 6,13	68,84 $\pm$ 7,27	0,005
Kadın cinsiyet	3 (%16,7)	2 (%10,5)	0,659
Erkek cinsiyet	15 (%83,4)	17 (%89,5)	
Sigara Öyküsü	17 (%94,4)	15 (%78,9)	0,125
Sigara (paket/yıl) Ortalama $\pm$ ss	45,00(30,00)	40,00(21,25)	0,772

Çalışma grubunda 3'ü (%16,7) kadın, 15'i erkek (%83,4) toplam 18 birey olup olguların yaş ortalaması 62,22 $\pm$ 6,13 (yıl) idi.

Kontrol grubunda 2'si (%10,5) kadın, 17'si erkek (%78,9) toplam 19 birey olup olguların yaş ortalaması 68,84 $\pm$ 7,27 (yıl) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması çalışma grubundan istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$).

Çalışma grubunda 1 (%6) olgunun pasif içicilik öyküsü varken, 11 (%61) olgu eski sigara içicisi, 6 (%33) olgu ise aktif sigara içicisi idi. Sigara öyküsü median değer 45,00 (30,00) paket/yıl olarak bulundu.

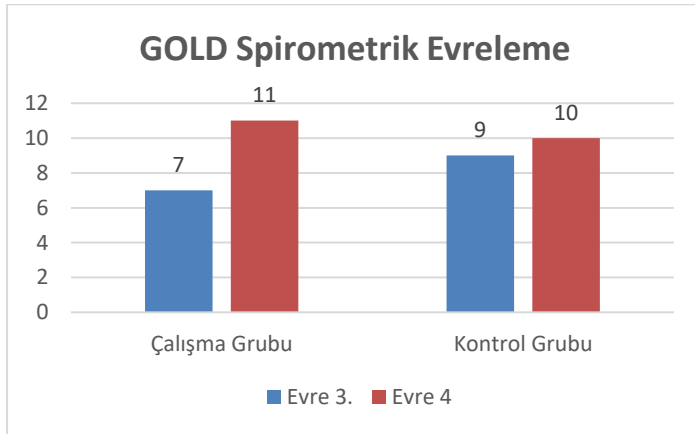
Kontrol grubunda 4 (%21) olgunun pasif içicilik öyküsü varken, 13 (%68) olgu eski sigara içicisi, 2 (%11) olgu ise aktif sigara içicisi idi. Sigara öyküsü ortalama 40,00 (21,25) paket/yıl olarak bulundu. İki grup arasında sigara öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 8. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sigara İçme Durumları

Tablo 22. Olguların GOLD 2019 Spirometrik Evrelemeye Göre Dağılımı

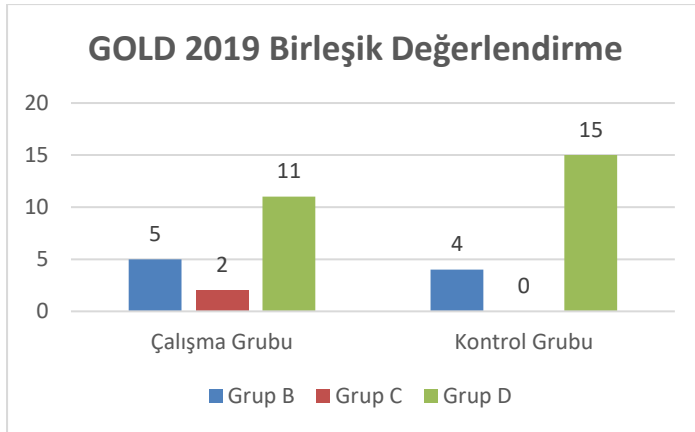
GOLD Spirometrik Evreleme	Çalışma Grubu (n:18)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
Evre 3	7 (%38,9)	9 (%47,4)	0,602
Evre 4	11 (%61,1)	10 (%52,6)	



Şekil 9. Olguların GOLD 2019 Spirometrik Evrelemeye Göre Dağılımı

Tablo 23. Olguların GOLD 2019 Birleşik Değerlendirme Sistemine Göre Dağılımı

GOLD 2019 Birleşik Değerlendirme	Çalışma Grubu (n:18)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
Grup B	5 (%27,8)	4 (%21,1)	0,333
Grup C	2 (%11,1)	0 (%0)	
Grup D	11 (%61,1)	15 (%78,9)	



Şekil 10. Olguların GOLD 2019 Birleşik Değerlendirme Sistemine Göre Dağılımı

Çalışma grubunda spirometrik evrelemeye göre olguların 7'si (%38,9) evre 3, 11'i (%61,1) evre 4 KOAH olarak bulundu. GOLD 2019 kılavuzuna göre yapılan KOAH birleşik değerlendirmeye göre çalışma grubundaki olguların 5'i (%27,8) B, 2'si (%11,1) C, 11'i (%61,1) D grubu KOAH olarak saptandı.

Kontrol grubunda spirometrik evrelemeye göre olguların 9'u (%47,4) evre 3, 10'u (%52,6) evre 4 KOAH olarak bulundu. GOLD 2019 kılavuzuna göre yapılan KOAH birleşik değerlendirmeye göre kontrol grubundaki olguların 4'ü (%21,1) B, 15'i (%78,9) D grubu KOAH olarak saptandı. İki grup arasında evrelemelere göre dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.2. Klinik Özellikler

Tablo 24. Çalışma ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri

	Parametre	Çalışma Grubu (n:18) Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	Kontrol Grubu (n:19) Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	p değeri
Vücut Kompozisyonu	BMI (kg/m ²)	26,90(8,90)	25,25(16,38)	0,659
	FM (kg)	17,90(20,90)	16,40(19,98)	0,346
	FFM (kg)	53,40(15,60)	591,70(20,05)	0,429
	FFMI	19,43 $\pm$ 4,47	19,49 $\pm$ 3,18	0,965
Solunumsal Cihaz Kullanımı	Nebülizatör	11(%61,1)	13(%68,4)	0,737
	USOT	10(%55,6)	9(%47,4)	0,618
	NIMV	5(%27,8)	5(%26,3)	1
	NIMV yıl	0,00(2,00)	0,00(2,50)	0,984
Laboratuvar Bulguları	Nötrofil #	6,45(5,88)	7,88(5,23)	0,191
	Nötrofil %	74,45 $\pm$ 9,90	73,21 $\pm$ 13,30	0,751
	Sedimentasyon	5,00(24,00)	8,50(26,00)	0,313
EKO	EF %	60,00(5,00)	60,00(5,00)	0,904
	PAB (mmHg)	37,00(21,00)	38,00(13,75)	0,542
AKG	pO ₂ (mmHg)	78,50 $\pm$ 17,13	80,22 $\pm$ 16,61	0,759
	pCO ₂ (mmHg)	50,62 $\pm$ 12,22	48,85 $\pm$ 9,83	0,630
	pH	7,41 $\pm$ 0,04	7,39 $\pm$ 0,04	0,218
	SPO ₂ %	93,50(6,70)	84,20(16,00)	0,081

Tablo 25. Çalışma ve Kontrol Grubunun Vücut Kompozisyonlarına Göre Dağılımı

Sınıflandırma	VKİ	Çalışma Grubu (n:18)	Kontrol Grubu (n:19)
Düşük kilolu	<18.5	5 (%27.7)	2 (%10.5)
Normal	18.5-24.9	3 (%16.6)	6 (%31.5)
Pre-obez (kilolu)	25-29.9	4 (%22.2)	6 (%31.5)
Obez-Sınıf 1	30-34.9	2 (%11.1)	3 (%15.7)
Obez-Sınıf 2	35-39.9	4 (%22.2)	0
Obez-Sınıf 3	≥40	0	2 (%10.5)

Vücut Kompozisyonu: Çalışma ve kontrol gruplarının tedavi öncesi vücut kompozisyonları Tablo 24 ve 25'te verildi. İki grup arasında vücut kompozisyon değerleri (BMİ, FM, FFM, FFMI) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 26. Çalışma ve Kontrol Grubunun Komorbidite Sayıları ve Yüzdeleri

Komorbidite Sayısı	Çalışma Grubu (n:18) Yüzde %	Kontrol Grubu (n:19) Yüzde %
Yok	8 (%44.4)	6 (%31.5)
1	6 (%33.3)	5 (%26.3)
2	2 (%11.1)	4 (%21)
3	1 (%5.5)	2 (%10.5)
4	0 (%0)	1 (%5.2)
5	0 (%0)	1 (%5.2)

Tablo 27. Çalışma ve Kontrol Grubunun Komorbiditelere Göre Dağılımları

Komorbiditeler	Çalışma Grubu (n:18) Yüzde %	Kontrol Grubu (n:19) Yüzde %	p değeri
HT	5 (%27,8)	6(%31,6)	0,800
DM	2 (%11,1)	7(%36,8)	0,124
AF	0	4(%21,1)	0,105
OSAS	0	3(%15,8)	0,229
ASKH	5 (%26,3)	2(%11,1)	0,404
KKY	1(%5,6)	1(%5,3)	1
BPH	1(%5,6)	2(%10,5)	1
Hipotiroidi	2(%11,1)	0	0,229

Ek Hastalık: Hipertansiyon (HT); çalışma grubunda 5 (%27,8), kontrol grubunda 6 (%31,6), Diyabetes Mellitus (DM); çalışma grubunda 2 (%11,1), kontrol grubunda 7 (%36,8), Atrial Fibrilasyon (AF); kontrol grubunda 4 (%21,1), Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS); kontrol grubunda 3 (%15,8), Aterosklerotik Kalp Hastalığı (ASKH); çalışma grubunda 5 (%26,3), kontrol grubunda 2 (%11,1), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY); çalışma grubunda 1 (%5,6), kontrol grubunda 1 (%5,3), Benign Prostat Hiperplazisi (BPH); çalışma grubunda 1 (%5,6), kontrol grubunda 2 (%10,5), guatr ise çalışma grubunda 2 (%11,1) olguda

saptandı. Her iki grup arasında eşlik eden hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Solunumsal Cihaz Kullanımı: Çalışma grubunda 11 (%61,1) olgu nebulizatör, 10 (%55,6) olgu USOT tedavisi almakta, 5 (%27,8) olgu ise NIMV ile solunum desteği almakta idi. Kontrol grubunda 13 (%68,4) olgu nebulizatör, 9 (%47,4) olgu USOT tedavisi almakta, 5 (%26,3) olgu ise NIMV ile solunum desteği almakta idi. Her iki grup arasında solunumsal cihaz kullanımı ve NIMV kullananlarda kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Laboratuar Bulguları: Çalışma grubunun ortalama nötrofil sayısı $6,45(5,88) \times 10^3/\mu\text{L}$ (referans değer: $2-7 \times 10^3/\mu\text{L}$), ortalama nötrofil yüzdesi $74,45 \pm 9,90$ (ref. değ. %50-70), sedimentasyon değeri ise ortalama $5,00(24,00)$ (ref. değ. 0-20 mm/saat) şeklinde hesaplandı. Kontrol grubunun ortalama nötrofil sayısı $7,88(5,23) \times 10^3/\mu\text{L}$, ortalama nötrofil yüzdesi $73,21 \pm 13,30$, sedimentasyon değeri ise ortalama $8,50(26,00)$ mm/saat şeklinde hesaplandı. Her iki grup arasında laboratuar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

EKO: Çalışma grubunun Ejeksiyon Fraksiyon değeri (EF) median değer %60,00(5,00), Pulmoner Arter Basıncı median değer $37,00(21,00)$ mmHg olarak hesaplandı. Çalışma grubunun Ejeksiyon Fraksiyon değeri (EF) median değer %60,00(5,00), Pulmoner Arter Basıncı median değer $38,00(13,75)$ mmHg olarak hesaplandı. Her iki grup arasında EKO bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

AKG: Çalışma grubunda ortalama $p\text{O}_2$ $78,50 \pm 17,13$ mmHg, $p\text{CO}_2$ $50,62 \pm 12,22$ mmHg, pH $7,41 \pm 0,04$, SPO_2 %93,50(6,70) iken kontrol grubunda ortalama $p\text{O}_2$ $80,22 \pm 16,61$ mmHg, $p\text{CO}_2$ $48,85 \pm 9,83$ mmHg, pH $7,39 \pm 0,04$, SPO_2 %84,20(16,00) olarak hesaplandı. Her iki grup arasında AKG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 28. Balgam Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar

Balgam Kültürü	Çalışma+Kontrol Grubu (n:37)	Yüzde
Üreme Yok	10	27,0
Normal Flora Elemanları (NFE)	21	56,8
Pseudomonas Spp	2	5,4
Candida Albicans	1	2,7
Serratia Marcescens+Haemophilus	1	2,7
Serratia Marcescens+Candida Albicans	1	2,7
Candida Albicans+Enterobacter Cloacae	1	2,7

Çalışma grubunda 18 olgunun 16 tanesinde (%88,8) balgam kültüründe üreme mevcuttu. Patojen mikroorganizma üreyen olgu sayısı 4 (%22,2) idi.

Kontrol grubunda 19 olgunun 14 tanesinde üreme mevcuttu. Patojen mikroorganizma üreyen olgu sayısı 2 (%10,5) idi. İki grup arasında balgam kültüründe üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 29. Olguların Hastanede Yatış Günleri ve Son Bir Yıldaki Hastaneye Başvuru Durumlarının Karşılaştırılması

Parametre	Çalışma Grubu (n:18) Medyan (IQR)	Kontrol Grubu (n:19) Medyan (IQR)	p değeri
Son 12 Ayda Alevlenme	3,50(4,25)	3,00(4,00)	0.84

Son 12 Ayda Hospitalizasyon	1,00(2,00)	1,00(2,00)	0.779
Yatış Günü	15,00(3,25)	11,00(5,00)	0.001

Grupların hastane yatışından önceki 1 yıl içindeki alevlenme ve solunum sıkıntısı nedeniyle hastane yatışları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p>0,05$), alevlenme nedeniyle hastanede yatış gününün çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$).

4.3. Grupların Tedavi Öncesi Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 30. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Egzersiz Öncesi Değerlerinin Karşılaştırılması

	Parametre	Çalışma Grubu (n:18) Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	Kontrol Grubu (n:19) Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	p değeri
Dispne Algısı	mMRC	4,00(1,00)	4,00(1,00)	0.488
Solunum Kasları	MİP (cmH ₂ O)	44,56 $\pm$ 19,12	48,32 $\pm$ 13,75	0,495
	MEP (cmH ₂ O)	85,72 $\pm$ 28,76	93,42 $\pm$ 42,22	0,523
SFT	FEV1(L)	53,22 $\pm$ 7,94	55,00 $\pm$ 10,34	0,563
	FVC (L)	40,44 $\pm$ 10,44	41,26 $\pm$ 11,63	0,823
	FEV1/FVC (%)	53,22 $\pm$ 7,94	55,00 $\pm$ 10,34	0,563
	FEF 25-75 (L/sn)	12,28 $\pm$ 5,75	15,42 $\pm$ 9,49	0,235
6 DYT	Toplam Mesafe (mt)	218,69 $\pm$ 134,07	219,74 $\pm$ 86,40	0,978
	Beklenen %	40,19 $\pm$ 25,45	44,01 $\pm$ 17,10	0,594
30 Sn Otur-Kalk	Otur-Kalk Sayısı	8,61 $\pm$ 3,20	8,79 $\pm$ 2,39	0,848
HandGrip	Sağ El (kg)	26,56 $\pm$ 10,01	27,89 $\pm$ 9,74	0,807
	Sol El (kg)	26,56 $\pm$ 10,01	27,89 $\pm$ 9,74	0,807
SGRQ	Semptom	81,07 $\pm$ 14,42	76,52 $\pm$ 18,13	0,406
	Aktivite	90,62 $\pm$ 12,57	94,57 $\pm$ 8,61	0,269
	Etkilenim	69,53 $\pm$ 15,00	73,27 $\pm$ 11,14	0,394
	Total	77,89 $\pm$ 11,83	80,47 $\pm$ 9,79	0,475
HAD	Anksiyete	10,33 $\pm$ 7,14	10,74 $\pm$ 6,34	0,857
	Depresyon	7,72 $\pm$ 5,06	9,63 $\pm$ 4,31	0,224
İnflamatuvar Belirteçler	CRP (mg/L)	5,41 $\pm$ 4,83	4,47 $\pm$ 4,31	0,297
	Prokalsitonin (ng/mL)	0,07 $\pm$ 0,09	0,04 $\pm$ 0,05	0,114

Grupların tedavi ve egzersiz eğitimi öncesi değerlendirmeleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında dispne algısı (mMRC), solunum kas kuvveti (MİP, MEP), SFT (FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF 25-75), 6 DYT (toplam mesafe, beklenen %), 30 Sn Otur-Kalk sayısı, HandGrip (sağ-sol el), SGRQ (semtom, aktivite, etkilenim, total), HAD (anksiyete, depresyon) ve inflamatuvar belirteçler (CRP, prokalsitonin) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.4. Çalışma Grubunun Egzersiz Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 31. Çalışma Grubu Bireylerinin Egzersiz Öncesi ve Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması

	Parametre	PR Öncesi Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	PR Sonrası Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	p değeri
Dispne Algısı	mMRC	4,00(1,00)	2,00(2,25)	<0,001
Solunum Kasları	MİP (cmH ₂ O)	44,56 $\pm$ 19,12	52,89 $\pm$ 18,43	0,021
	MEP (cmH ₂ O)	85,72 $\pm$ 28,76	99,39 $\pm$ 35,72	0,004
SFT	FEV1(L)	27,33 $\pm$ 8,49	33,28 $\pm$ 13,61	0,012
	FVC (L)	40,44 $\pm$ 10,44	46,67 $\pm$ 13,87	0,008
	FEV1/FVC (%)	53,22 $\pm$ 7,94	53,89 $\pm$ 9,04	0,696
	FEF 25-75 (L/sn)	12,28 $\pm$ 5,75	14,11 $\pm$ 7,32	0,075
6 DYT	Toplam Mesafe (mt)	218,69 $\pm$ 134,07	305,94 $\pm$ 130,51	<0,001
	Beklenen %	40,19 $\pm$ 25,45	56,24 $\pm$ 24,71	<0,001
30 Sn Otur-Kalk	Otur-Kalk Sayısı	8,50 $\pm$ 3,25	11,00 $\pm$ 4,25	0,005
HandGrip	Sağ El (kg)	26,56 $\pm$ 10,01	27,22 $\pm$ 9,68	0,523
	Sol El (kg)	26,56 $\pm$ 11,60	27,56 $\pm$ 11,95	0,343
SGRQ	Semptom	81,07 $\pm$ 14,42	49,68 $\pm$ 25,33	0,000
	Aktivite	96,26(13,81)	53,58(55,67)	0,000
	Etkilenim	69,53 $\pm$ 15,00	28,22 $\pm$ 22,90	0,000
	Total	77,89 $\pm$ 11,83	38,56 $\pm$ 24,54	0,000
HAD	Anksiyete	10,00(13,25)	4,00(7,00)	0,001
	Depresyon	6,00(7,50)	2,00(4,50)	0,000
İnflamatuvar Belirteçler	CRP (mg/L)	4,29(4,56)	0,02(1,20)	0,001
	Prokalsitonin (ng/mL)	0,03(0,13)	0,01(0,04)	0,045

Çalışma grubu bireylerinin egzersiz öncesi ve sonrası değerlendirmeleri karşılaştırıldığında:

- Dispne algısını değerlendiren ortalama mMRC değerinin egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.05$).
- Solunum kas kuvvetini değerlendiren MİP ve MEP değerlerinin egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$).
- SFT de FEV1, FVC, FEF 25-75'te egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken ($p<0.05$), FEV1/FVC'de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- 6 Dakika Yürüme Testinde egzersiz öncesi toplam mesafe ortalama 218,69 $\pm$ 134,07 mt, beklenen %40,19 $\pm$ 25,45 iken, egzersiz sonrası toplam mesafe ortalama 305,94 $\pm$ 130,51 mt, beklenen %56,24 $\pm$ 24,71 olarak hesaplandı. Değerlerin egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$).
- Egzersiz öncesi 30 saniyede otur-kalk sayısı ortalama 8,50 $\pm$ 3,25 iken, egzersiz sonrası 11,00 $\pm$ 4,25 olarak hesaplandı. Otur-kalk sayısının egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$).
- Üst ekstremita kas kuvveti egzersiz öncesi sağ el 26,56 $\pm$ 10,01, sol el 26,56 $\pm$ 11,60 kg iken, egzersiz sonrası sağ el 27,22 $\pm$ 9,68, sol el 27,56 $\pm$ 11,95 kg (referans değer:

erkek:40-47 kg, kadın:24-30 kg) olarak hesaplandı. Her iki elde egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

- Bireylerin egzersiz öncesi ve sonrası SGRQ ve HAD skorları karşılaştırıldığında, tüm skorların egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$).
- İnflamatuvar durumu gösteren CRP ve prokalsitonin değerlerinin egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$).

4.5. Kontrol Grubunun Medikal Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 32. Kontrol Grubu Bireylerinin Medikal Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması

	Parametre	Tedavi Öncesi Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	Tedavi Sonrası Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	p değeri
Dispne Algısı	mMRC	4,00(1,00)	2,00(2,00)	<0,001
Solunum Kasları	MİP (cmH ₂ O)	48,32 $\pm$ 13,75	52,53 $\pm$ 18,80	0,021
	MEP (cmH ₂ O)	93,42 $\pm$ 42,22	95,32 $\pm$ 40,66	0,004
SFT	FEV1(L)	29,21 $\pm$ 11,81	33,21 $\pm$ 13,54	0,012
	FVC (L)	41,26 $\pm$ 11,63	46,79 $\pm$ 15,15	0,008
	FEV1/FVC (%)	58,00(13,00)	56,00(14,00)	0,861
	FEF ₂₅₋₇₅ (L/sn)	14,00(14,00)	18,00(16,00)	0,586
6 DYT	Toplam Mesafe (mt)	219,74 $\pm$ 86,40	241,95 $\pm$ 93,36	0,000
	Beklenen %	44,01 $\pm$ 17,10	47,90 $\pm$ 18,62	0,000
30 Sn Otur-Kalk	Otur-Kalk Sayısı	8,79 $\pm$ 2,39	9,32 $\pm$ 2,83	0,002
HandGrip	Sağ El (kg)	27,89 $\pm$ 9,74	28,00 $\pm$ 9,57	0,523
	Sol El (kg)	26,84 $\pm$ 9,48	27,89 $\pm$ 8,10	0,343
SGRQ	Semptom	76,52 $\pm$ 18,13	53,81 $\pm$ 20,05	0,000
	Aktivite	100,00(7,49)	66,16(50,80)	0,001
	Etkilenim	73,27 $\pm$ 11,14	37,55 $\pm$ 23,02	0,000
	Total	83,84(10,06)	44,73(31,89)	0,000
HAD	Anksiyete	12,00(11,00)	2,00(6,00)	0,000
	Depresyon	9,63 $\pm$ 4,31	5,79 $\pm$ 4,64	0,001
İnflamatuvar Belirteçler	CRP (mg/L)	2,93(6,89)	0,51(2,48)	0,016
	Prokalsitonin (ng/mL)	0,01(0,04)	0,01(0,02)	0,142

Kontrol grubu bireylerinin medikal tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri karşılaştırıldığında:

- Dispne algısını değerlendiren ortalama mMRC değerinin tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$).
- Solunum kas kuvvetini değerlendiren MİP ve MEP değerlerinin tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0,05$).

- SFT de FEV1 ve FVC’de tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken ($p<0.05$), FEV1/FVC ve FEF 25-75’te istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- 6 Dakika Yürüme Testinde tedavi öncesi toplam mesafe ortalama $219,74\pm86,40$ mt, beklenen $\%44,01\pm17,10$ iken, tedavi sonrası toplam mesafe ortalama $241,95\pm93,36$ mt, beklenen $\%47,90\pm18,62$ olarak hesaplandı. Değerlerin tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$).
- Tedavi öncesi 30 saniyede otur-kalk sayısı ortalama $8,79\pm2,39$ iken, tedavi sonrası $9,32\pm2,83$ olarak hesaplandı. Otur-kalk sayısının tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$).
- Üst ekstremita kas kuvveti tedavi öncesi sağ el $27,89\pm9,74$, sol el $26,84\pm9,48$ kg iken, tedavi sonrası sağ el $28,00\pm9,57$, sol el $27,89\pm8,10$ kg olarak hesaplandı. Her iki elde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- Bireylerin tedavi öncesi ve sonrası SGRQ ve HAD skorları karşılaştırıldığında, tüm skorların tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.05$).
- CRP değerinin tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanırken ($p<0.05$), prokalsitonin değerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.6. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Tedavi Sonrası Fark Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 33. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Tedavi Sonrası Fark Değerlerinin Karşılaştırılması

	Parametre	Çalışma Grubu (n:18) Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	Kontrol Grubu (n:19) Ortalama $\pm$ ss/ Medyan (IQR)/ Yüzde %	p değeri
Dispne Algısı	Δ mMRC	-2,00(1,25)	-2,00(1,00)	0.909
Solunum Kasları	Δ MİP (cmH ₂ O)	7,00(23,00)	3,00(12,00)	0.254
	Δ MEP (cmH ₂ O)	13,67 $\pm$ 1,89	17,15 $\pm$ 21,21	0.073
SFT	Δ FEV1(L)	5,94 $\pm$ 4,00	8,91 $\pm$ 11,03	0.560
	Δ FVC (L)	6,22 $\pm$ 5,53	8,81 $\pm$ 16,53	0.875
	Δ FEV1/FVC (%)	0,50(11,25)	0,00(7,00)	0.692
	Δ FEF 25-75 (L/sn)	1,00(5,25)	0,00(8,00)	0.604
6 DYT	Δ Toplam Mesafe (mt)	87,25 $\pm$ 22,21	57,24 $\pm$ 61,64	0.002
	Δ Beklenen %	16,05 $\pm$ 3,89	10,90 $\pm$ 11,49	0.002
30 Sn Otur-Kalk	Δ Otur-Kalk Sayısı	1,67 $\pm$ 0,53	1,88 $\pm$ 2,06	0.088
HandGrip	Δ Sağ El (kg)	0,00(4,00)	0,00(4,00)	0.864
	Δ Sol El (kg)	0,00(4,00)	0,00(8,00)	0.805
SGRQ	Δ Semptom	-31,38 $\pm$ -22,71	18,79 $\pm$ 17,45	0.154

	ΔAktivite	-37,08±-26,98	27,58±23,44	0.237
	ΔEtkilenim	-41,32±-35,72	15,65±17,86	0.319
	ΔTotal	-39,33±-30,94	15,90±16,91	0.129
HAD	ΔAnksiyete	-5,89±-6,53	5,03±5,69	0.721
	ΔDepresyon	-3,50(2,50)	-3,00(5,00)	0.866
İnflamatuvar Belirteçler	ΔCRP (mg/L)	-4,07(4,55)	-1,25(4,4)	0.181
	ΔProkalsitonin (ng/mL)	0,00(0,11)	0,00(0,03)	0.450

Her iki grubun bireylerinin tedavi sonrası fark değerleri karşılaştırıldığında 6 DYT’de toplam mesafe ve beklenen yüzdenin çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla arttığı görülürken ($p<0.05$), diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.7. Taburculuk Sonrası 3 Ay İçindeki Hastane Başvuruları

Tablo 34. Olguların Taburculuktan Sonraki 3 Ay İçinde Hastane Başvuru Durumlarının Karşılaştırılması

Parametre		Çalışma (n:18) Yüzde % Median	Kontrol (n:19) Yüzde % Median	p değeri
Acil ve Poliklinik Toplam başvuru	Yok	11 (%64,7)	4 (%21,05)	0.013
	Hastaneye başvuran oranı	7 (%35,3)	15 (%79,9)	
	Başvuru Sayısı	0,00(1,00)	3,00(6,00)	0.006
Servis ve YBÜ Toplam yatış	Yok	14 (%82,3)	11 (%57,8)	0.295
	Yatış Oranı	4 (%17,7)	8 (%42,2)	
	Yatış Sayısı	0,00(0,25)	0,00(1,00)	0.319
	Yatış günü	0,00(1,75)	0,00(8,00)	0.342

Her iki grubun bireylerinin taburculuk sonrası 3 ay içindeki hastane başvuruları karşılaştırıldığında acil ve poliklinik başvuru sayısının çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha az olduğu saptandı ($p<0.05$). Çalışma grubu bireylerinin %35’i, kontrol grubunun ise %79,9’u 3 ay içinde tekrar hastaneye başvurdu. Servis ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış oranı, yatış sayısı ve günü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.8. Ayaktan Direkt Gözetimli Pulmoner Rehabilitasyona Başvuru

Tablo 35. Olguların taburculuktan 3 ay sonra ayaktan Direkt Gözetimli Pulmoner Rehabilitasyona Başvuru Oranlarının Karşılaştırılması

Parametre	Çalışma Grubu (n:18)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
PR’ye başvuru var	10 (%55,5)	2 (%10,5)	0,003
PR’ye başvuru yok	8 (%44,5)	17 (%89,4)	

Her iki grubun bireyleri taburculuktan 3 ay sonra ayaktan direkt gözetimli pulmoner rehabilitasyon programı için çağırıldığında, PR’ye başvuran olgu sayısı çalışma grubunda 10 (%55,5), kontrol grubunda 2 (%10,5) idi. İki grup arasında PR başvurusunun çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0.05$).

4.9.Korelasyonlar

4.9.1. Δ 6DYT, Δ Otur Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu

a. Çalışma Grubu

Tablo 36. Çalışma Grubunda Δ 6DYT, Δ Otur Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu

Δ (Fark)		Yaş	AKG				Son 12 Ayda Alevlenme	Son 12 Ayda Hospitalizasyon	NIMV (yıl)
			SPO ₂	PO ₂	PCO ₂	pH			
Δ Toplam mesafe	Korelasyon katsayısı	-0.136	0.021	-0.340	0.013	0.027	-0.090	-0.117	0.523
	p değeri	0.591	0.933	0.167	0.959	0.916	0.760	0.748	0.365
Δ Otur Kalk Sayısı	Korelasyon katsayısı	0.187	0.332	0.016	0.093	0.168	-0.020	-0.040	0.831
	p değeri	0.458	0.178	0.948	0.713	0.505	0.947	0.913	0.081
Δ mMRC	Korelasyon katsayısı	-0.400	0.088	-0.210	0.083	0.111	0.717**	0.088	0.574
	p değeri	0.100	0.730	0.403	0.742	0.662	0.004	0.809	0.312

- Çalışma grubunda PR sonrası 6DYT’de Δ toplam mesafe (mt) ve Δ otur-kalk sayısı ile yaş (yıl), AKG, son 12 ayda alevlenme, hospitalizasyon sayısı ve NIMV kullanan olgularda kullanım yılı arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.
- Olguların Δ mMRC değeri ile yaş, AKG, son 12 ayda hospitalizasyon sayısı ve NIMV kullanan olgularda kullanım yılı arasında anlamlı korelasyon bulunamazken, son 12 ayda alevlenme sayısı arasında anlamlı korelasyon bulundu (p=0.004)

b.Kontrol Grubu

Tablo 37. Kontrol Grubunda Δ 6DYT, Δ Otur Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu

Δ (Fark)		Yaş	AKG				Son 12 Ayda Alevlenme	Son 12 Ayda Hospitalizasyon	NIMV (yıl)
			SPO ₂	PO ₂	PCO ₂	pH			
Δ Toplam mesafe	Korelasyon katsayısı	0.049	-0.084	0.006	0.098	0.237	-0.555*	-0.124	-0.407
	p değeri	0.841	0.732	0.980	0.690	0.329	0.026	0.674	0.497
Δ Otur Kalk Sayısı	Korelasyon katsayısı	0.161	-0.186	-0.054	-0.285	0.054	-0.573*	-0.004	0.077
	p değeri	0.510	0.445	0.827	0.237	0.827	0.020	0.990	0.902
Δ mMRC	Korelasyon katsayısı	-0.248	0.069	-0.362	0.322	-0.253	0.337	0.345	-0.028

	p değeri	0.305	0.780	0.128	0.178	0.297	0.202	0.228	0.965
--	----------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

- Kontrol grubunda tedavi sonrası 6DYT’de Δ toplam mesafe (mt) ve Δ otur-kalk sayısı ile yaş (yıl), AKG, son 12 ayda hospitalizasyon sayısı ve NIMV kullanan olgularda kullanım yılı arasında anlamlı korelasyon bulunamazken; son 12 ayda alevlenme sayısı arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.026$, $p=0.020$).
- Olguların Δ mMRC değerleri ile yaş, AKG, son 12 ayda alevlenme, hospitalizasyon sayısı ve NIMV kullanan olgularda kullanım yılı arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

4.9.2. Δ 6DYT, Δ Otur Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Δ mMRC, Δ MİP, Δ MEP, Δ SFT arası korelasyonlar

a. Çalışma grubu

Tablo 38. Çalışma Grubunda Δ 6DYT, Δ Otur Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Δ MİP, Δ MEP, Δ SFT arası korelasyonlar

Δ (Fark)		Δ mMRC	Δ MİP	Δ MEP	Δ FEV1	Δ FVC	Δ FEV1/FVC
Δ Toplam Mesafe	Korelasyon katsayısı	-0.228	-0.289	0.045	-0.393	-0.226	-0.287
	p değeri	0.362	0.244	0.858	0.107	0.368	0.249
Δ Otur Kalk Sayısı	Korelasyon katsayısı	-0.045	0.043	-0.153	0.020	0.239	-0.211
	p değeri	0.858	0.866	0.543	0.937	0.339	0.401
Δ mMRC	Korelasyon katsayısı	1.000	-0.318	0.072	-0.293	-0.040	-0.500*
	p değeri		0.198	0.777	0.238	0.876	0.035

- Çalışma grubunda PR sonrası 6DYT’de Δ toplam mesafe (mt) ve Δ otur-kalk sayısı ile; Δ mMRC, Δ MİP, Δ MEP, Δ SFT değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.
- Olguların Δ mMRC değerleri ile; Δ MİP, Δ MEP, Δ FEV1, Δ FVC değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamazken, Δ FEV1/FVC değeri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.035$).

b. Kontrol grubu

Tablo 39. Kontrol Grubunda Δ 6DYT, Δ Otur Kalk Sayısı, Δ mMRC ile Δ MİP, Δ MEP, Δ SFT arası korelasyonlar

Fark (Δ)		Δ mMRC	Δ MİP	Δ MEP	Δ FEV1	Δ FVC	Δ FEV1/FVC
Δ Toplam Mesafe	Korelasyon katsayısı	-0.270	0.137	0.184	0.133	0.195	-0.225
	p değeri	0.264	0.576	0.450	0.588	0.423	0.354
Δ Otur Kalk Sayısı	Korelasyon katsayısı	-0.248	-0.201	0.312	0.077	0.079	-0.020
	p değeri	0.305	0.410	0.193	0.754	0.747	0.934

ΔmMRC	Korelasyon katsayısı	1.000	-0.349	-0.103	-0.592**	-0.631**	0.144
	p değeri		0.143	0.676	0.008	0.004	0.558

- Kontrol grubunda tedavi sonrası 6DYT’de Δtoplam mesafe (mt) ve Δotur-kalk sayısı ile; ΔmMRC, ΔMİP, ΔMEP ve ΔSFT değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.
- Olguların ΔmMRC değerleri ile; ΔMİP, ΔMEP, ΔFEV1/FVC değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamazken, ΔFEV1, ΔFVC değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (p=0.008, p=0.004).

4.9.3. Δ6DYT, ΔOtur-Kalk Sayısı, ΔmMRC ile Δotur-kalk sayısı ile Δsağ el, Δsol el, ΔCRP, Δprokalsitonin arası korelasyonlar

a. Çalışma grubu

Tablo 40. Çalışma Grubunda Δ6DYT, ΔOtur Kalk Sayısı, ΔmMRC ile Δsağ el, Δsol el, ΔCRP, Δprokalsitonin arası korelasyonlar

6DYT		ΔOtur-kalk sayısı	ΔSağ El	ΔSol El	ΔCRP	ΔProkalsitonin
ΔToplam Mesafe	Korelasyon katsayısı	-0.533*	0.418	-0.007	-0.537*	-0.227
	p değeri	0.023	0.084	0.977	0.022	0.366
ΔOtur Kalk Sayısı	Korelasyon katsayısı	1.000	-0.311	-0.301	0.469*	0.328
	p değeri		0.210	0.225	0.049	0.185
ΔmMRC	Korelasyon katsayısı	-0.045	0.089	0.025	0.282	0.357
	p değeri	0.858	0.727	0.923	0.256	0.145

- Çalışma grubunda PR sonrası 6DYT’de Δtoplam mesafe (mt) ile; Δsağ el, Δsol el, Δprokalsitonin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamazken; Δotur-kalk sayısı ve ΔCRP ile arasında anlamlı korelasyon bulundu (p=0.023, p=0.022).
- Olguların Δotur-kalk sayısı ile; Δsağ el, Δsol el, Δprokalsitonin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamazken; ΔCRP ile arasında anlamlı korelasyon bulundu (p=0.049).
- Olguların ΔmMRC değerleri ile; Δotur-kalk sayısı, Δsağ el, Δsol el, ΔCRP ve Δprokalsitonin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

b. Kontrol Grubu

Tablo 41. Kontrol Grubunda Δ6DYT, ΔOtur Kalk Sayısı, ΔmMRC ile Δsağ el, Δsol el, ΔCRP, Δprokalsitonin arası korelasyonlar

Fark (Δ)		ΔOtur-kalk sayısı	ΔSağ El	ΔSol El	ΔCRP	ΔProkalsitonin
ΔToplam Mesafe	Korelasyon katsayısı	0.409	-0.086	0.214	-0.340	-0.218
	p değeri	0.082	0.725	0.380	0.155	0.371

ΔOtur-Kalk Sayısı	Korelasyon katsayısı	1.000	0.071	0.262	0.026	-0.012
	p değeri		0.772	0.279	0.914	0.960
ΔmMRC	Korelasyon katsayısı	-0.248	0.153	0.330	-0.126	-0.346
	p değeri	0.305	0.532	0.168	0.608	0.147

- Kontrol grubunda tedavi sonrası 6DYT’de Δtoplam mesafe (mt), Δotur-kalk sayısı, ΔmMRC değerleri ile; Δotur-kalk sayısı, Δsağ el, Δsol el, ΔCRP ve Δprokalsitonin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

4.9.4. Δ6DYT, ΔOtur-Kalk Sayısı, ΔmMRC ile Δotur-kalk sayısı ile ΔSGRQ ve ΔHAD arası korelasyonlar

a. Çalışma grubu

Tablo 42. Çalışma Grubunda Δ6DYT, ΔOtur Kalk Sayısı, ΔmMRC ile ΔSGRQ ve ΔHAD arası korelasyonlar

Fark (Δ)		ΔSemptom	ΔAktivite	ΔEtkilenim	ΔTotal	ΔAnksiyete	ΔDepresyon
ΔToplam Mesafe	Korelasyon katsayısı	0.207	-0.210	0.141	0.006	-0.012	0.099
	p değeri	0.409	0.403	0.576	0.980	0.964	0.695
ΔOtur-Kalk Sayısı	Korelasyon katsayısı	-0.409	-0.224	-0.433	-0.533*	0.228	-0.016
	p değeri	0.092	0.372	0.073	0.023	0.362	0.951
ΔmMRC	Korelasyon katsayısı	0.590*	0.436	0.499*	0.686**	-0.329	0.473*
	p değeri	0.010	0.071	0.035	0.002	0.182	0.048

- Çalışma grubunda PR sonrası 6DYT’de Δtoplam mesafe (mt) ile ΔSGRQ ve ΔHAD skorları arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.
- Olguların Δotur-kalk sayısı ile; Δsemptom, Δaktivite, Δetkilenim ve ΔHAD skorları arasında anlamlı korelasyon bulunamazken; Δtotal ile arasında anlamlı korelasyon bulundu (p=0.023).
- Olguların ΔmMRC değerleri ile; Δaktivite ve Δanksiyete skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmazken; Δsemptom, Δetkilenim, Δtotal ve Δdepresyon skorları arasında anlamlı korelasyon bulundu (p=0.010, p=0.035, p=0.002, p=0.048).

b. Kontrol grubu

Tablo 43. Kontrol Grubunda Δ6DYT, ΔOtur Kalk Sayısı, ΔmMRC ile ΔSGRQ ve ΔHAD arası korelasyonlar

Fark (Δ)		ΔSemptom	ΔAktivite	ΔEtkilenim	ΔTotal	ΔAnksiyete	ΔDepresyon
-----------------	--	-----------------	------------------	-------------------	---------------	-------------------	-------------------

ΔToplam Mesafe	Korelasyon katsayısı	0.056	-0.045	-0.271	-0.108	0.134	-0.073
	p değeri	0.819	0.855	0.263	0.660	0.583	0.766
ΔOtur-Kalk Sayısı	Korelasyon katsayısı	-0.225	-0.295	-0.026	-0.190	-0.085	0.395
	p değeri	0.354	0.221	0.915	0.436	0.728	0.094
ΔmMRC	Korelasyon katsayısı	0.299	0.702**	0.442	0.690**	0.061	0.303
	p değeri	0.213	0.001	0.058	0.001	0.803	0.207

- Kontrol grubunda tedavi sonrası 6DYT’de Δtoplam mesafe (mt) ve Δotur-kalk sayısı ile ΔSGRQ ve ΔHAD skorları arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.
- Olguların ΔmMRC değerleri ile; Δsemtom, Δetkilenim, Δanksiyete, Δdepresyon skorları arasında anlamlı korelasyon bulunamazken; Δaktivite ve Δtotal skorları arasında anlamlı korelasyon bulundu (p=0.001, p=0.001).

4.9.5. Yaş ile ilgili korelasyonlar

a. Çalışma grubu

Tablo 44. Çalışma grubunda Yaş ile ilgili korelasyonlar

	Yaş
PO₂	Korelasyon katsayısı
	0.166
	p değeri
	0.511
PCO₂	Korelasyon katsayısı
	-0.272
	p değeri
	0.274
pH	Korelasyon katsayısı
	-0.216
	p değeri
	0.389
SPO₂	Korelasyon katsayısı
	0.332
	p değeri
	0.178
Son 12 Ayda Alevlenme	Korelasyon katsayısı
	-0.219
	p değeri
	0.452
Son 12 Ayda Hospitalizasyon	Korelasyon katsayısı
	0.033
	p değeri
	0.929
NIMV kullanım yılı	Korelasyon katsayısı
	-0.616
	p değeri
	0.269
ΔmMRC	Korelasyon katsayısı
	-0.400
	p değeri
	0.100
ΔMİP	Korelasyon katsayısı
	0.288
	p değeri
	0.246
ΔMEP	Korelasyon katsayısı
	-0.341
	p değeri
	0.166
ΔFEV₁	Korelasyon katsayısı
	0.116
	p değeri
	0.648
ΔFVC	Korelasyon katsayısı
	0.020
	p değeri
	0.936
ΔFEV₁/FVC	Korelasyon katsayısı
	-0.078
	p değeri
	0.757
ΔOtur-kalk sayısı	Korelasyon katsayısı
	0.187

	p değeri	0.458
Δ Sağ El	Korelasyon katsayısı	-0.222
	p değeri	0.377
Δ Sol El	Korelasyon katsayısı	-0.388
	p değeri	0.112
Δ CRP	Korelasyon katsayısı	0.035
	p değeri	0.890
Δ Prokalsitonin	Korelasyon katsayısı	-0.188
	p değeri	0.454
Δ Semptom	Korelasyon katsayısı	-0.413
	p değeri	0.088
Δ Aktivite	Korelasyon katsayısı	-0.111
	p değeri	0.661
Δ Etkilenim	Korelasyon katsayısı	-0.440
	p değeri	0.068
Δ Total	Korelasyon katsayısı	-0.490*
	p değeri	0.039
Δ Anksiyete	Korelasyon katsayısı	0.494*
	p değeri	0.037
Δ Depresyon	Korelasyon katsayısı	-0.027
	p değeri	0.916

- Çalışma grubunda yaş ile Δ total ve Δ anksiyete skorları arasında anlamlı korelasyon bulunurken ($p=0.039$, $p=0.037$); diğer değerlendirmeler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

b. Kontrol Grubu

Tablo 45. Kontrol grubunda Yaş ile ilgili korelasyonlar

		Yaş
PO₂	Korelasyon katsayısı	-0.054
	p değeri	0.827
PCO₂	Korelasyon katsayısı	-0.285
	p değeri	0.237
pH	Korelasyon katsayısı	0.054
	p değeri	0.827
SPO₂	Korelasyon katsayısı	-0.186
	p değeri	0.445
Son 12 Ayda Alevlenme	Korelasyon katsayısı	-0.573*
	p değeri	0.020
Son 12 Ayda Hospitalizasyon	Korelasyon katsayısı	-0.004
	p değeri	0.990
NIMV kullanım yılı	Korelasyon katsayısı	0.077
	p değeri	0.902
ΔmMRC	Korelasyon katsayısı	-0.248
	p değeri	0.305
ΔMİP	Korelasyon katsayısı	-0.201
	p değeri	0.410
ΔMEP	Korelasyon katsayısı	0.312
	p değeri	0.193
ΔFEV1	Korelasyon katsayısı	0.077
	p değeri	0.754

Δ FVC	Korelasyon katsayısı	0.079
	p değeri	0.747
Δ FEV1/FVC	Korelasyon katsayısı	-0.020
	p değeri	0.934
Δ Otur-kalk sayısı	Korelasyon katsayısı	0.161
	p değeri	0.510
Δ Sağ El	Korelasyon katsayısı	0.071
	p değeri	0.772
Δ Sol El	Korelasyon katsayısı	0.262
	p değeri	0.279
Δ CRP	Korelasyon katsayısı	0.026
	p değeri	0.914
Δ Prokalsitonin	Korelasyon katsayısı	-0.012
	p değeri	0.960
Δ Semptom	Korelasyon katsayısı	0.054
	p değeri	0.827
Δ Aktivite	Korelasyon katsayısı	-0.295
	p değeri	0.221
Δ Etkilenim	Korelasyon katsayısı	-0.026
	p değeri	0.915
Δ Total	Korelasyon katsayısı	-0.190
	p değeri	0.436
Δ Anksiyete	Korelasyon katsayısı	-0.085
	p değeri	0.728
Δ Depresyon	Korelasyon katsayısı	0.395
	p değeri	0.094

- Kontrol grubunda yaş ile son 12 ayda alevlenme sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunurken ($p=0.020$); diğer değerlendirmeler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

4.9.6. Diğer Parametrelerin Korelasyonları

Tablo 46. Her iki grubun poliklinik başvurusu ile ilgili korelasyonları

	Poliklinik Başvuru Sayısı	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Δ mMRC	Korelasyon katsayısı	0.884*	0.133
	p değeri	0.047	0.650
Δ Total	Korelasyon katsayısı	0.949*	0.095
	p değeri	0.014	0.747

- Çalışma grubu bireylerinin taburculuk sonrası 3 ay içindeki poliklinik başvuru sayıları ile Δ mMRC değeri ve Δ Total skorları arasında anlamlı korelasyon bulunurken ($p=0.047$, $p=0.014$); kontrol grubunda poliklinik başvuru sayıları ile ilgili anlamlı korelasyon saptanmadı.
- Her iki grupta da olguların servis ve yoğun bakım yatış sayısı ve günü ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

- Her iki grupta da vücut kompozisyonu değerlendirmeleri ile (BMI, FM, FFM, FFMI) diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.



5. TARTIŞMA

KOAH alevlenmesi; GOLD kılavuzunda, semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmaktadır (1). KOAH hastasında alevlenme sırasında dispne, balgam pürülansı ve balgam miktarında artış görülmekte ve bu semptomlar alevlenme ciddiyetini belirlemede yardımcı olmaktadır (115). KOAH'ın klinik seyri boyunca yılda 2-3 akut alevlenmenin meydana geldiği bilinmektedir. Alevlenmeler acil hastane başvurularının en sık sebeplerinden biridir ve KOAH maliyetlerinin yaklaşık olarak %75'i alevlenmeler nedeniyle hastaneye yatış masraflarından kaynaklanmaktadır (76,117). Amerika Birleşik Devletleri'nde, KOAH nedenli yatan hasta maliyetinin yıllık 11.9 milyar dolara mal olduğu tahmin edilmektedir (204).

Alevlenmelerin sağlık sistemlerine zararı yalnızca maliyetleri ile sınırlı değildir, aynı zamanda kötü prognoz ile de ilişkilidir. Hastane yatışı gerektiren şiddetli KOAH alevlenmelerinde taburculuk sonrası yeniden yatış oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastaların %20'si 30 gün içinde ikinci (121), 90 günde üçüncü kez tekrarlayan atak nedeniyle başvurumaktadırlar (122). Aynı zamanda şiddetli bir alevlenme, tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsüdür ve ölüm oranının, başvurudan sonraki 1 yıl içinde %22-43 arasında olduğu belirtilmektedir (3).

Alevlenmeler, fiziksel aktivite seviyelerinde (205), fonksiyonel kapasitede (206), iskelet kas fonksiyonunda (207) ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde (208) belirgin bir düşüşle ilişkilidir. Stabil durumdaki orta-ileri evre KOAH hastası normal günlük işlerini yaparken bile zorlanmakta iken alevlenme sırasında hastaların yaklaşık %50'sinde tüm aktivitelerde kısıtlılık ve yatağa bağımlılık meydana gelmektedir (209,210). Hospitalizasyon sırasında son derece inaktif olan KOAH hastalarının günlük toplam yürüme süresinin 7 dakikaya kadar düştüğü belirtilmektedir (211). Fiziksel inaktivite diğer nedenlere göre (solunum fonksiyonları, egzersiz kapasitesi, beslenme durumu) mortalitenin daha güçlü bir göstergesidir. İnaktif hastalarda 4 yıllık mortalite riski %31 daha yüksektir (212). KOAH hastalarında kas kuvvetindeki azalmanın nedenleri tam olarak gösterilememekle birlikte kortikosteroid tedavisi (213), sistemik inflamasyon (207) ve fiziksel aktivitenin az olmasının bu duruma katkıda bulunduğu düşünülmektedir (214). Spruit ve ark. hastanede yatan KOAH'lı hastaları inceledikleri bir çalışmada hastaneye yatışın 3. ve 8. günleri arasında kuadriseps kuvvetinde %5'lik bir düşüş gözlemlemişler ve bu kuvvet kaybındaki düzelmenin de 90 gün içinde ve yalnızca kısmen olduğunu belirtmişlerdir (207). Greening ve arkadaşları, alevlenme ile hastaneye yatan hastalardan ultrasonla ölçülen rektus femoris kesit alanı en düşük değere sahip

olanların, indeks yatışı takip eden yılda hastanede daha uzun süre yattığını belirlemiş ve rektus femoris kesit alanının planlanmamış hastane yatışı ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (215).

Alevlenmelerin olumsuz etkileri yalnızca akciğerler ve iskelet kas fonksiyonu ile sınırlı değildir. KOAH alevlenmesi sırasında kan dolaşımında fibrinojen ve interlökin-6 gibi pro-inflamatuar mediatörlerin seviyeleri artmaktadır (216). Bu durumun alevlenme sonrası ilk beş gün içinde miyokard enfarktüsü riskinde 2.27; ilk 49 gün içinde de inme riskinde 1.26 kat artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (217). Şiddetli alevlenmelerin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve psikososyal durum üzerine de belirgin etkileri mevcuttur. Kon ve arkadaşları yakın zamanda, KOAH'lı hastaların hastaneden taburcu olduklarında, CAT skorlarının, stabil KOAH hastaları veya pulmoner rehabilitasyon için başvuran semptomatik hastalardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (218). Harrison ve arkadaşlarının yaptıkları bir kohort çalışmasında hastanede yatan hastaların %50'sinden fazlasında anksiyete ve depresyon düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (219). Bu küresel sağlık sorununun önemine rağmen, ciddi KOAH alevlenmesinin sonuçlarını hafifletmek için tasarlanmış kanıta dayalı girişimlerde yetersizlikler mevcuttur (8,9). Bu nedenle hastanın genel durumuna ve hastalık seyrine olumlu katkıda bulunabilecek, hastane yatışı, mortalite ve sağlık bakımı kaynaklarının fazla kullanımını azaltacak, hasta ve hastalık yükünü azaltacak maliyet etkin alternatif stratejilere ihtiyaç vardır.

Pulmoner rehabilitasyon stabil KOAH'ta nonfarmakolojik tedavinin temel bileşenidir. En son Cochrane sistematik incelemesine katkıda bulunan 65 randomize kontrollü çalışma ile PR'nin stabil KOAH hastalarında faydalı olduğu ve nonfarmakolojik tedavinin köşe taşı olduğu kanıtlanmıştır (11). Son yıllarda pulmoner rehabilitasyonun alevlenmedeki rolüne olan ilgi artmaktadır. Alevlenme sırasında ve sonrasındaki PR etkinliğinin değerlendirildiği, 20 RKÇ'nin tanımlandığı Cochrane sistematik derlemesinin son güncellemesi, fonksiyonel kapasite ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler olduğunu göstermiştir (88). Alevlenmenin önemli fiziksel ve psikososyal sonuçları ile pulmoner rehabilitasyonun stabil dönemde sağladığı yararlar göz önüne alındığında, pulmoner rehabilitasyonun alevlenme sırasında uygulandığında da faydalı olabileceği öngörülmektedir. Sistematik derlemede bahsedilen çalışmalardaki egzersiz protokolleri ve elde edilen sonuçlar çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Stabil KOAH'lı kişiler için pulmoner rehabilitasyonun aksine, alevlenme hastaları için ideal bir rehabilitasyon modeli henüz yoktur ve uzun süreli faydaları hakkında çok az bilgi mevcuttur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlara dayanarak 2010 NICE kılavuzları “akut alevlenme için yakın zamanda hastaneye yatırılanlar da dahil olmak üzere KOAH'lı tüm uygun hastalara pulmoner rehabilitasyonun sağlanması

gerektiğini” belirtmektedir (119). ERS/ATS tarafından alevlenme hastası için taburculuktan sonraki 3 hafta içinde pulmoner rehabilitasyonun başlatılması önerilmektedir (220). The British Thoracic Society KOAH hastalarına taburculuk sonrası 1 ay içinde pulmoner rehabilitasyon önerilmesini tavsiye etmektedir (221). Ancak hastanede yatış sırasındaki PR ile ilgili çok az veri bulunmakta ve net bir öneri bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı KOAH alevlenmesi nedeniyle başvuran ve yatarak tedavi gören hastalarda multidisipliner, kapsamlı, direkt gözetimli, kısa süreli Pulmoner Rehabilitasyonun yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi, dispne algısı, psikososyal durum ve taburcu olduktan sonra ilk 3 ayda hastane başvurusu üzerine etkilerini araştırmaktır.

Alevlenmelerde ileri yaş kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (1). Yapılan bazı çalışmalarda yaşlı hastaların akut alevlenme sonrası klinik sonuçlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (20,222,223). Yaşın sağ kalım üzerindeki etkisinin, akciğer fonksiyonlarında kademeli ve doğal bir düşüş ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yaşlı hastalar aynı zamanda çoklu komorbiditelere sahip olma eğilimindedir ve bu durum onları alevlenmelere karşı daha savunmasız hale getirmektedir (224). Bazı çalışmalar, KOAH'ın akut alevlenmelerinde ileri yaş gibi cinsiyet faktörünün de prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (225,226). Heuser ve arkadaşları, solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesine başvuran 3050 hastayı inceledikleri çalışmalarında erkeklerin mortalite oranının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda çalışma grubunda 15'i erkek (%83,4) toplam 18 bireyin yaş ortalaması $62,22 \pm 6,13$ (yıl) iken kontrol grubunda 17'si erkek (%78,9) toplam 19 bireyin yaş ortalaması $68,84 \pm 7,27$ (yıl) olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması çalışma grubundan istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak kontrol grubunun yaş ortalamasının herhangi bir değerlendirme ile anlamlı bir korelasyonu bulunamamıştır. Çalışmamız ile benzer özellikleri bulunan; alevlenme dönemindeki PR etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalarda bireylerin %44'ten, %91'e değişen oranlarda erkek cinsiyette ve yaş ortalamalarının 62,3 ile 74 arasında değiştiği görülmektedir (227,228,229,230). Literatürdeki çalışmalarda olguların bizim çalışmamız ile benzer şekilde çoğunlukla erkek cinsiyet ve orta-ileri yaş grubu olduğu görülmektedir.

Tüm dünyada KOAH için sigara içimi en önemli ve en çok karşılaşılan risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda pasif sigara içimi de akciğerin toplam inhale partikül ve gaz yükünü arttırarak solunumsal semptomlara ve KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır (1). Çalışmamızda çalışma grubunda 1 (%6) olgu pasif içici, 11 (%61) olgu eski sigara içicisi, 6 (%33) olgu aktif sigara içicisidir. Sigara öyküsü median 45.00 (30.00) paket/yıl olarak

bulunmuştur. Kontrol grubunda 4 (%21) olgu pasif içici, 13 (%68) olgu eski sigara içicisi, 2 (%11) olgu ise aktif sigara içicisidir. Sigara öyküsü median 40,00 (21.25) paket/yıl olarak bulunmuştur. Greening ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çalışma grubunda sigara öyküsü median 46(30) paket/yıl, kontrol grubunda ise median 41(30) pakaet/yıl olarak bulunmuştur. Çalışma grubunun %8'i pasif, %22'si aktif, %70'i eski sigara içicisi, kontrol grubunun %8'i pasif, %21'i aktif, %71'i ise eski sigara içicisi olduğu saptanmıştır (228). Troosters ve arkadaşlarının alevlenme nedeniyle yatan hastalara 7 günlük kuadriseps kuvvetlendirme eğitimi verdikleri çalışmalarında sigara öyküsü çalışma grubunda 43 ± 12 , kontrol grubunda 48 ± 22 paket/yıl olarak bulunmuş; çalışma grubunda 5, kontrol grubunda 8 olgunun aktif sigara içicisi olduğu bildirilmiştir (231).

Çalışmamızda olguların spirometrik değerlendirme sonuçları incelendiğinde FEV1(%) değerinin çalışma grubunda 53.22 ± 7.94 iken kontrol grubunda 55.00 ± 10.34 olduğu saptanmış ve spirometrik evrelemeye göre olguların daha çok Evre III ve IV oldukları görülmüştür. Hastalık şiddetinin derecelendirilmesinde tek başına FEV1 yeterli bir kriter değildir. Semptomların değerlendirilmesiyle birlikte alevlenme riskine dayalı birleşik değerlendirme sistemi de GOLD tarafından önerilmektedir (1). Bizim çalışmamızda GOLD 2019 birleşik değerlendirme sistemine göre çalışma grubundaki olguların 5'i (%27,8) B, 2'si (%11,1) C, 11'i (%61,1) D grubu KOAH olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki olguların 4'ü (%21,1) B, 15'i (%78,9) D grubu KOAH olarak saptanmıştır. Gruplar arası evrelemelere göre dağılımlar benzerlik göstermektedir. He ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çalışma ve kontrol grubunun ikisinde de FEV1 median %38 olarak bulunmuştur (229). Tüm vücut direnç eğitiminin, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastanede yatan hastalarda egzersiz kapasitesi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQOL) ve kas kuvveti üzerindeki etkilerini araştıran Borges ve ark. FEV1 değerini çalışma grubunda ortalama %42, kontrol grubunda ortalama %39 saptamışlardır (227). KOAH akut alevlenmesi sırasında hastanede erken dönem rehabilitasyonun hastalar için güvenli ve uygulanabilir olup olmadığını araştıran Tang CY ve arkadaşlarının çalışmasında FEV1 ortalama değeri; düşük yoğunluklu egzersiz grubunda %47, orta-yüksek yoğunluklu egzersiz grubunda %46 ve kontrol grubunda %45 olarak ölçülmüştür (232). Kirsten ve arkadaşlarının çalışmasında FEV1 değerinin çalışma grubunda %34, kontrol grubunda %38 olduğu belirlenmiştir (230).

KOAH'ta kaşeksi önemli oranda görülmekte ve ağır KOAH'ı olan olgularda daha sık karşılaşılmaktadır (ortalama %26-47) (233). KOAH'taki kaşeksi; artmış kas protein yıkımı, negatif enerji dengesi, hipoksemi, steroid tedavisi, yoğun inflamasyon, insülin direnci, testosteron salınımı ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) salınımının azalmasına

bağlanmıştır. Kilo kaybının, özellikle de yağsız vücut kitlesindeki kaybın fiziksel aktivite, mortalite ve yaşam kalitesi ile olan yakın ilişkisi gösterilmiştir (13). 25 kg/m² altında beden kitle indeksi olan olgularda mortalitenin daha fazla olduğu saptanmıştır. Nutrisyonel destek ile yağsız vücut kitlesinde ve kuadriseps kası kesit alanında iyileşmeler de güncel çalışmalarla bildirilmiştir. Ayrıca nutrisyonel desteğin egzersiz performansını arttırdığı ve pulmoner rehabilitasyon kazanımlarını iyileştirdiği de bildirilmektedir (234). Çalışmamıza dahil ettiğimiz olgulardan çalışma grubunun VKİ değeri median 26.90 (8.90), kontrol grubunun ise median 25.25 (16.38) kg/m² bulunmuştur. Çalışma grubundaki olguların %27.7'si, kontrol grubundaki olguların ise %10.5'i düşük kilolu bulunmuş ve bu olgulara nutrisyonel destek verilmiştir. Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde Troosters ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, çalışma grubunun VKİ 25±6, kontrol grubunun 24±6 kg/m² olduğu gösterilmiştir (231). Greening ve arkadaşlarının çalışmasında çalışma grubunun median VKİ 26.6(6.9) iken, kontrol grubu olgularının median 26.3(7.1) kg/m² olarak bulunmuştur (228). Bir alevlenmenin hastanedeki tedavisini takiben, taburculuk sonrası evde pulmoner rehabilitasyon etkinliğini değerlendiren Murphy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çalışma grubunun VKİ 23±3.6 iken, kontrol grubunun VKİ değeri 26.1±5.1 kg/m² olarak saptanmıştır (235).

KOAH komorbiditelerle seyretmektedir. KOAH'lı hastaların %50'sinde üç veya daha fazla komorbidite vardır (236). Genel olarak, komorbiditelerin varlığı, sağlık hizmeti kullanımını ve maliyetini, semptomları ve morbiditeyi arttırmakta, yaşam kalitesini kötüleştirmekte, ilaç etkinliğini ve semptom kontrolünü azaltıp; ilaç yan etkilerini, hastane yatışları ve mortaliteyi arttırmaktadır. Komorbiditeleri tedavi etmek KOAH üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (151). Sık görülen kalp yetmezliği, anksiyete, depresyon ve diyabet gibi komorbiditeler alevlenme sırasında kötüleşebilmekte ve ayrıca yeni komorbiditeler ortaya çıkabilmektedir. Akut olayın dışında, sık alevlenme gösteren KOAH hastaları, diyabet, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, romatolojik hastalık, anksiyete, depresyon, astım ve kanser gibi bazı komorbiditeler yönünden risk altındadır (237). Jones ve arkadaşlarının KOAH hastalarında taburculuk sonrası pulmoner rehabilitasyona yönlendirme oranlarını araştırdıkları çalışmalarında hastanede yatan 448 KOAH hastasından 162'sinin kardiyak instabilite, terminal hastalık, şiddetli lokomotor veya nörolojik durumlar gibi ciddi komorbiditelerin varlığı nedeniyle pulmoner rehabilitasyon için uygun olmadığını gözlemlemiştir (238). Komorbiditelerin varlığında pulmoner rehabilitasyon programında düzenleme ve bireyselleştirme yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda çalışma grubunun %55.6'sında, kontrol grubunun %68.5'inde en az bir veya daha fazla komorbidite bulunmaktadır. Olgularımızda komorbiditelerden en sık HT, DM, ASKH, AF ve OSAS görülmüştür. Seymour

ve arkadaşlarının alevlenme sonrası taburculuktan 1 hafta sonra uygulanan PR'nin hastane yatışlarına olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında bireylerde en sık görülen komorbiditelerin; hipertansiyon, stabil ASKH ve Tip 2 DM olduğu görülmüştür (239). Greening ve arkadaşlarının çalışmasında komorbidite sayısı çalışma grubunda median 2(2-3) iken kontrol grubunda median 2(1-3) bulunmuştur (228).

KOAH alevlenmenin ciddiyetini belirlemede önemli bir parametrelerden biri de arter kan gazıdır (13). Hiperkapni ve asidoz ile seyreden solunum yetmezliği hem başlangıçta, hem de izleyen 12 aylık dönemde yüksek mortalite göstergesidir. Mekanik ventilasyon uygulanmayan ve $pH > 7.30$ olanlarda mortalite %15 iken, $pH < 7.30$ olanlarda %27 bulunmuştur (240). Çalışmamızda respiratuar asidozlu olgular çalışma dışı iken; kompanse Tip 2 solunum yetmezliği olan ve NIMV kullanmakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışma grubunun % 27.8'i, kontrol grubunun %26.3'üne, NIMV ile solunum desteği verilmiştir. Olguların solunum destek tedavilerine hastanede yattığı süre boyunca devam edilmiştir. Hastaneye başvuru sırasında pCO_2 çalışma grubunda ortalama 50.62 ± 12.22 , kontrol grubunda ortalama 48.85 ± 9.83 mmHg bulunmuştur. Olgularımızda arter kan gazı; alevlenme nedeniyle başvurdukları ilk anda ve klinik durumları stabil hale gelmeden alınarak değerlendirilmiştir. Hastalara tedavi sırasında ve sonrasında kontrol amaçlı tekrar arter kan gazı değerlendirmesi yapıldığında pCO_2 'nin normal sınırlarda olduğu görülmüştür. MS Ali ve arkadaşlarının alevlenme sonrası taburculuğu takiben başladıkları PR'yi değerlendirdikleri çalışmalarında pCO_2 değeri; çalışma grubunda 40.68 ± 7.89 , kontrol grubunda 41.11 ± 12.1 mmHg bulunmuştur (241). Troosters ve arkadaşlarının çalışmasında çalışma grubunda 44 ± 3 iken, kontrol grubunda pCO_2 44 ± 4 mmHg bulunmuştur (231). Nava ve arkadaşları hastanede yatıştan sonra 3 gün içinde PR uyguladıkları çalışmalarında 48 hastaya yoğunluğu giderek artan, 4 basamaktan oluşan bir egzersiz eğitimini tercih etmişlerdir ve pCO_2 değeri çalışma grubunda 58.9 ± 9.1 iken kontrol grubunda 56.3 ± 11.4 mmHg bulunmuştur (242). Bahsedilen çalışmada çalışma grubunun %78'i, kontrol grubunun %70'i invaziv veya noninvaziv olarak solunum desteği almaktadır. Greening ve arkadaşları NIMV ile solunum desteği alan hasta oranının çalışma grubunda %4, kontrol grubunda %5 olduğunu bildirmişlerdir (228).

KOAH alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar KOAH'taki alevlenmelerin en önemli nedenidir. Hava akımındaki kısıtlılık ilerledikçe, alevlenmelerin sıklığı da büyük oranda artmaktadır (13). Çalışmamızda hastaneye başvuru sırasında değerlendirilen nötrofil yüzdesinin ortalama değerlerinin her iki grupta da normalden yüksek olduğu görülmüştür. (Çalışma grubu ortalama 74.45 ± 9.90 , Kontrol grubu

73.21±13.30). Gerekli olgularda antibiyoterapi verilen olguların CRP değerleri de her iki grupta referans değerlerinden yüksek saptanmıştır. Jing ve arkadaşlarının alevlenmelerde yüksek seyreden CRP değerinin hastaneye yeniden başvuru ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında nötrofil sayısı çalışma grubunda $7.9 (4.8,10.3) \times 10^6/\text{ml}$, kontrol grubunda ise $7.2 (5.4,9.5) \times 10^6/\text{ml}$ olarak ölçülmüştür. Her iki grupta da başvuru sırasında CRP yüksek saptanmış ve alevlenme sonrası 14. günde yüksek plazma CRP seviyelerinin, 1 yıllık takipte tekrarlayan alevlenmeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (243). Troosters ve arkadaşları da hastaneye başvuru sırasında çalışma ve kontrol gruplarında nötrofil ve CRP seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (231). Çalışmamızda olguların %16.2'sinin balgam kültüründe üreme olduğu saptanmış ve en sık görülen mikroorganizmaların *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida Albicans*, *Serratia Marcescens* ve *Haemophilus influenza* olduğu belirlenmiştir. Choi ve arkadaşlarının alevlenme hastalarında bakteriyolojik etkenlerin hastaneye yeniden yatışlar üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında; alevlenme nedeniyle hastanede yatan hastalardan takip süresi içinde tekrar yatış göstermeyen grupta %24.7 oranında, tekrarlayan yatışı olan grupta ise %41.5 oranında bakteriyel patojen tespit edilmiş, en sık görülen patojenlerin ise *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenza* olduğu bildirilmiştir (244).

KOAH'ta gelecekteki alevlenmenin en güçlü göstergesi, geçmiş alevlenmelerdir (5). “Sık alevlenme geçiren” fenotip, bir yıl içinde sistemik steroid ve/veya antibiyotik tedavisi gerektiren 2 veya daha fazla orta veya ciddi alevlenme olan hastalar olarak tanımlanmaktadır (5). Çalışmamızda son 1 yıl içinde alevlenme sayısı çalışma grubunda median 3.50(4.25) iken kontrol grubunda median 3.00(4.00) olarak hesaplanmıştır. Son 1 yıl içindeki hospitalizasyon sayısı ise her iki grupta da median 1.00(2.00) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda hastanede kalış süresi çalışma grubunda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha fazla hesaplanmıştır (ÇG:15.00(3.25), KG:11.00(5.00) gün). Çin'de yapılan bir çalışmada KOAH hastalarında alevlenmeler sırasında hastanede yatış süresi oldukça uzun ($20,7 \pm 16,3$) bulunmuştur (245). Hacıevliyagil ve ark. yaptıkları çalışmada göğüs hastalıkları servisinde yatan hastaların hastanede ortalama yatış süreleri değerlendirilmiş, en uzun süreli hastane yatışı KOAH'da (12,1 gün/hasta) bulunmuş, bunun da yüksek maliyete sebep olduğu belirtilmiştir (24). Varol ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH hastalarının ortalama yatış süresini 9,86 gün tespit etmişlerdir (246). Örnek ve ark. yaptıkları çalışmada hastanede ortalama yatış süreleri $11,38 \pm 6,94$ gün olarak tespit edilmiştir (247). He ve ark. alevlenme sırasında hastanede PR ile ilgili yaptıkları çalışmada verilen endurans ve kuvvetlendirme eğitimi sırasında hiçbir olumsuz olay kaydedilmemiş; çalışma grubunun hastanede kalış süresinin ortalama 9 gün, kontrol grubunun ise 10 gün olduğu belirtilmiştir (229). Troosters ve arkadaşları çalışma grubunda median 8 (8-9) gün olan hastanede yatış gününü kontrol grubunda median 8 (8-14) gün olarak bulmuşlardır (231). Çalışmamızda hastanede yatış günü açısından gruplar arası farkın pulmoner rehabilitasyon programının 10 iş günü olarak planlanmasından

kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışma sırasında olgularda hastanede beklenenden fazla yatışa sebep olacak hastane kökenli enfeksiyon, pulmoner emboli, dekompanse solunum yetmezliği gibi herhangi bir olumsuzluk meydana gelmemiştir. Egzersiz eğitiminin planlanan seans sayısı nedeniyle çalışma grubunun hastanede kalış süresi daha uzun olmuştur. Clini ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalar için daha uzun süreli ayaktan pulmoner rehabilitasyon programı ile yoğun ve kısa süreli yatarak uygulamanın fonksiyonel yararlarını ve maliyetlerini karşılaştırmışlardır. Yatarak uygulanan PR'nin de ayaktan uygulamaya benzer ancak daha düşük maliyetle egzersiz toleransında iyileşmeye neden olabileceği gösterilmiştir (248). Ancak bu konuda çalışma sayısının az olması, hastanede uzun süreli yatışın sebep olabileceği durumlar nedeniyle pulmoner rehabilitasyon, hastane temelli ayaktan program şeklinde tercih edilmektedir. Bu nedenle alevlenme sırasında hastanede kısa süreli PR'nin hastanede kalış süresini artırmayacağı, maliyet ve hastanede uzun süreli yatışın getirdiği risklerde (enfeksiyon vs.) artışa sebep olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Alevlenmeler sırasında dispne ile sonuçlanan önemli nedenler hiperinflasyonda artış ve ekspiratuar akımda kısıtlanmadır (13). KOAH'ın tipik özelliği olan periferik hava yolu obstrüksiyonu ekspirasyonda havayı giderek artan oranlarda tutmakta ve bu durum hiperinflasyonla sonuçlanmaktadır. Hiperinflasyon, özellikle egzersiz sırasında fonksiyonel reziduel kapasiteyi artırarak, inspiratuar kapasiteyi azaltmakta, bu durum, dispneye ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır. Dispne, çoğu hastanın tıbbi yardım almasının nedenidir ve hastalıkla ilişkili özür ve anksiyetenin ana sebebidir. Dispne semptomunun şiddetinin doğru şekilde tanımlanmasını sağlamak için klinik ölçekler kullanılmaktadır. Bu da hastalığın doğru tanımlanmasında ve gerek medikal tedavinin gerekse pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının planlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Sıklıkla kullanılan dispne ölçekleri; VAS (Vizüel Analog Skalası), OTD (Oksijen Tüketim Diyagramı), MBS (Modifiye Borg Skalası), VRS (Sözel Derecelendirme Skalası-Verbal Rating Scale), BDI (Bazal Dispne İndeksi), TDI (Geçiş Dispne İndeksi-Transitional Dyspnea Index) ve MRCS (Medikal Araştırma Kurulu Skalası)'dır. KOAH' da yapılan bir izlem çalışmasında mMRC dispne skalası ile değerlendiren dispne algılamasının, 5 yıllık mortaliteyi belirlemekte solunum fonksiyon testlerinden daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (60,249). Çalışmamızda her iki grup bireylerinin mMRC ile değerlendirdiğimiz dispne algılarının tedavi öncesi aynı düzeyde ve oldukça yüksek olduğu görülmüştür (median 4.00(1.00)). Her iki grupta da tedavi sonrası mMRC değeri anlamlı olarak azalmış ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda alevlenmelerde uygulanan PR'nin dispne algısı üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir. Literatür incelendiğinde Greening ve arkadaşlarının kontrol ve çalışma gruplarında mMRC düzeyinin çalışmamız ile benzer şekilde her iki grupta da aynı düzeyde ve yüksek olduğu görülmüştür (228). Eaton ve arkadaşlarının hastanede başlanan

ve devamında ev tabanlı PR'yi değerlendirdikleri çalışmalarında 3 aylık takip sonunda çalışma grubu dispne düzeyi, kontrol grubuna göre daha fazla gelişme göstermiştir (250). He ve ark. PR sonrası istirahat ve egzersiz Borg dispne skorlarında çalışma grubunda daha anlamlı iyileşme olduğunu göstermişlerdir (229). Benzer şekilde Kirsten ve ark. alışmasında da çalışma grubunda Borg dispne skalasında daha anlamlı düzelmeler olmuştur (230). Liao ve arkadaşlarının alevlenme sırasında hastanede 4 gün süre ile uyguladıkları PR sonrasında çalışma grubunda dispne ve öksürük azalmış, egzersiz toleransı ve balgam ekspektorasyonu kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak artmıştır (251). Nava ve ark. PR sonrası VAS (Vizüel Analog Skala) skorlarında her iki grupta da düzelme göstermiş ancak çalışma grubundaki düzelmenin daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (242). MS Ali ve ark. ise bizim çalışmamız ile benzer şekilde çalışma ve kontrol grubunda tedavi sonrası Borg dispne skalasındaki düzelmenin aynı şekilde olduğunu ve gruplar arası bir fark olmadığını göstermişlerdir (241).

KOAH'ta solunum içinde artma, akciğer hiperinflasyonunun sebep olduğu mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik inflamasyona bağlı kas kütle kaybı, elektrolit dengesizlikleri, gaz alışverişinde bozulma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas fonksiyon bozukluğu gelişir ve özellikle inspiratuar kas gücü azalır. Orta-ağır KOAH'lı hastaların yaklaşık yarısında maksimal inspiratuar ve ekspiratuar ağız basıncında azalma gözlenebilir (13). MEP'in, KOAH ileri evreye ulaşıncaya kadar genellikle normal olduğu ancak MİP'in hiperinflasyon nedeniyle azaldığı belirtilmiştir (252). İspiratuar kas eğitimi pulmoner rehabilitasyon programlarında rutin olarak tüm hastalarda önerilmemektedir. Solunum kas güçsüzlüğü olan seçilmiş KOAH'lı olgularda egzersiz eğitiminin bir bileşeni olarak programlarda yer almaktadır (13). Çalışmamızda tedavi ncesi MİP değeri; çalışma grubunda ise ortalama -44.56 ± 19.12 , kontrol grubunda ortalama -48.32 ± 13.75 cmH₂O olarak ölçülmüştür. Sağlıklı kişilerde genelde -60 cmH₂O'dan yüksek olması beklenen MİP değeri her iki grupta da normalden düşüktür. Olgularımızda solunum kas güçsüzlüğü saptanmıştır. Tedavi ncesi MEP değeri çalışma grubunda 85.72 ± 28.76 , kontrol grubunda 93.42 ± 42.22 cmH₂O olarak ölçülmüş olup normal sınırlardadır. Tedavi sonrası her iki grupta da MİP ve MEP değerlerinde anlamlı düzelme olmuş ancak gruplar arası farklılık saptanmamıştır. Nava ve arkadaşları PR sonrası MİP'in yalnızca çalışma grubunda anlamlı şekilde düzeldiğini belirtmişlerdir (242).

KOAH'ta yalnızca solunum kasları değil periferik kaslar da olumsuz etkilenmektedir. Periferik kas güçsüzlüğü KOAH'lı olgularda sıklıkla görülen bir komorbiditedir. Gosselink ve arkadaşları KOAH'lı olgularda alt ve st ekstremitelerde kas gücünün azaldığını belirtmişlerdir

(253). Karabağ'ın çalışmasında da stabil KOAH'lı olgularda kuadriseps, orta ve ön deltoid kas güçleri ile el kavrama kuvvetleri ölçülmüş ve deltoid ve kuadriseps kas gücü ile el kavrama kuvvetlerinin normal değerlerin altında olduğu görülmüştür (254). Spruit ve arkadaşları KOAH alevlenmesi sırasında hastanede yatan hastalarda periferik kas güçsüzlüğünün artmakta olduğunu ve sistemik interlökin-8 (CXCL8) ile insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) gibi mediyatörlerin stabil KOAH hastalarında ve alevlenmelerdeki periferik kas güçsüzlüğünde rol oynadığını göstermişlerdir (212). Çalışmamızda çalışma grubunun %83.3'ü, kontrol grubunun %68.4'ünün el kavrama kuvvetlerinin normal değerlerin altında olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı düzelme izlenmemiştir. Borges ve ark. çalışma grubu hastalarının alt ekstremitte kas kuvvetinde kontrol grubuna göre anlamlı düzelmeler saptamışlardır (227). Greening ve ark. progresif aerobik egzersiz, kuvvetlendirme eğitimi ve NMES'ten oluşan bir PR uygulaması sonrasında hem çalışma hem de kontrol grubunda kas kuvvetinde önemli düzelmeler olduğunu ancak gruplar arasında bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Her iki grupta da alevlenme sonrası kuadriseps gücündeki progresif artışın, 12 ay boyunca bir dereceye kadar doğal iyileşme olduğunu öngörmüşlerdir (228). Troosters ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastanede pulmoner rehabilitasyon uygulanan grupta kuadriseps kuvveti kontrol grubuna oranla daha yüksek ölçülmüş ve çalışma grubunda iskelet kasının daha anabolik süreçte olduğu, myostatinin daha düşük ve myogenin/MyoD oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (231). Çalışmamızda kas kuvvetinde PR sonrası artış olmamakla birlikte alevlenmenin yıkıcı etkilerinden olan kas kuvvet kaybının gelişmediği görülmüştür. Buna bağlı olarak alevlenme sırasındaki fiziksel aktivitenin hastalarda önemli fonksiyon kayıplarının önlemeye yardımcı olabileceği öngörülmektedir.

Periferik kas kuvvetinde azalmanın en önemli sonucu egzersiz kapasitesinin azalmasıdır. KOAH'lı hastaların fonksiyonel kapasiteleri, maksimal egzersiz performansları, aynı cins ve yaştaki kişilerle karşılaştırıldığında genellikle azalmıştır. Egzersiz kapasitesinin düşük olmasında ventilasyondaki sınırlanmalar, akciğer gaz değişim kapasitesinde azalma ve bunun neden olduğu artmış ventilasyon ihtiyacı, dinamik hiperinflasyon, kardiyolojik fonksiyon bozukluğu, kötü ve yetersiz beslenme, kondisyonsuzluk ve psikolojik bozukluklar rol oynamaktadır (255). Dispne nedeniyle KOAH'lı hastalar sedanter yaşama geçmektedirler ve aktivite düzeyleri belirgin olarak düşmektedir. Buna bağlı olarak yaşam kalitesi de azalmaktadır. Aynı zamanda steroid kullanımına bağlı gelişen iskelet kas myopatisi de egzersiz intoleransına katkıda bulunmaktadır (256,257). KOAH hastalarında azalmış egzersiz toleransı, solunum fonksiyonundan bağımsız olarak zayıf bir prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (258). Bu nedenle, KOAH'lı hastaların prognozunu tahmin etmek için

egzersiz toleransını doğru bir şekilde değerlendirmek önemlidir. 6 dakikalık yürüme testi KOAH'lı hastalarda uygun egzersiz kapasitesi ölçümüdür (259,260,261). KOAH'lı olgularda düşük 6DYT önemli bir prognostik göstergedir. Yapılan bir çalışmada pulmoner rehabilitasyon sonrası 6DYT'nin 155m'den daha az olması durumunda, 4 yıllık mortalitenin yaklaşık %45 olduğu gösterilmiştir (262). Altı dakika yürüme mesafesinin 350 m'den az olması ve yürüme mesafesinde 30 metreden fazla bir azalmanın mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (263,264). 6DYT en sık pulmoner rehabilitasyonda etkinlik değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Ciddi KOAH'lı 450 olguyu içeren 10 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde pulmoner rehabilitasyon sonrası 6DYT mesafesinde ortalama artışın 49 metre olduğu gösterilmiştir (265). Otur-kalk testi 6DYT ile korelasyon gösteren ve egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde yardımcı olan bir testtir (266). Reychler ve arkadaşları KOAH tanılı 42 hasta ile yaptıkları çalışmada 6DYT ile otur-kalk testinin korelasyon gösterdiğini ve otur-kalk testinin fonksiyonel kapasitenin ölçümünde 6DYT'ye değerli bir alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (267). Benzer sonuçlar Ozalevli ve arkadaşları tarafından da bildirilmiş, otur-kalk testinin 6DYT'ye oranla daha az hemodinamik stres ile fonksiyonel kapasite ölçümünde yararlı olabileceği öngörülmüştür (268). Ayrıca 6DYT'de görülen öğrenme etkisinin otur-kalk testinde görülmediği de Reychler tarafından bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda egzersiz kapasitesi 6DYT ve 30 sn otur-kalk testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma öncesi 6DYM çalışma grubunda ortalama 218.69 ± 134.07 m iken kontrol grubunda ortalama 219.74 ± 86.40 m olarak ölçülmüştür. Her ne kadar 6DYM'de optimum referans denklemleri henüz mevcut değilse de olgularımızın 6DYM mesafeleri sağlıklı yetişkinler ile yapılan çalışmalarda elde edilen değerlerden oldukça düşüktür (269). 30 sn otur-kalk testinde ise tedavi öncesi çalışma grubunda ortalama 8.61 ± 3.20 olan otur-kalk sayısı, kontrol grubunda ortalama 8.79 ± 2.39 olarak ölçülmüştür. Rikli ve Jones fiziksel uygunluk düzeyi yüksek olanların otur-kalk testi skorlarını erkeklerde 15.5 ± 4.2 , kadınlarda 14.1 ± 3.6 ; fiziksel uygunluk düzeyi düşük olanların ise erkeklerde 8.3 ± 3.4 , kadınlarda 8.4 ± 4.1 olduğunu tespit etmişlerdir (270). Çalışmamızda her iki grubun da tedavi öncesi egzersiz kapasitesi düşük olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası 6DYM'de çalışma grubunda ortalama 87.25 ± 22.21 metre, kontrol grubunda ise ortalama 57.24 ± 61.64 metre artış olduğu görülmüştür. Her iki grupta da tedavi sonrası egzersiz kapasitesinde anlamlı düzelme olmakla birlikte; çalışma grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak 6DYT'de daha fazla iyileşme göstermiştir ($p=0.002$). Otur-kalk testinde de tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı değişiklik olmuş ancak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz 6DYT sonuçları literatürde alevlenme ile hastane yatışı sırasında verilen PR etkinliğini değerlendiren çalışmalar ile benzer sonuçlar göstermiştir.

Behnke ve ark. alevlenme sonrası hastanede yatan hastalarda verdikleri 10 günlük yürüyüş eğitimi sonrasında 6 dakikalık koşu bandı mesafesindeki gelişmeler çalışma grubunda 18 ay boyunca tam olarak korunurken, kontrol grubu herhangi bir zamanda önemli iyileşmeler göstermemiş, aksine bozulma eğilimi göstermiştir (271). Borges ve arkadaşlarının çalışmasında çalışma grubu hastaları 6DYT’de hastaneye yatıştan 30 gün sonra anlamlı düzeltilmeler göstermiştir, kontrol grubunda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (227). Eaton ve ark. PR verilen grupta egzersiz kapasitesinde kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (250). Kirsten ve arkadaşlarının çalışmasında da 10 günlük treadmillde yürüyüş eğitimi sonrası egzersiz kapasitesinde çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha fazla düzeltilme olduğu görülmüştür (230). Nava ve ark. da bizim çalışmamızla benzer şekilde pulmoner rehabilitasyonun egzersiz kapasitesine olumlu etkilerini göstermişlerdir (242). Greening ve ark. yaptıkları çalışmalarında egzersiz kapasitesini endurans mekik yürüme testi ile değerlendirmiş; pulmoner rehabilitasyon sonrası 6. Haftaya kadar çalışma grubunda anlamlı iyileşme varken, 6. Haftadan sonra gruplar arasında fark saptamamışlardır (228). He ve ark. ise PR sonrası 6DYM’de çalışma grubunda ortalama 49 m (242.0 ± 15.03 m vs. 291.0 ± 14.61 m, $p < 0.001$), kontrol grubunda ortalama 9.9 m (263.9 ± 20.75 m vs. 273.7 ± 20.03 m) artış göstermiş ancak iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptamamışlardır (229). Liao ve ark. da KOAH alevlenmesi olan yaşlı hastalarda yaptıkları çalışmada PR’nin hastaların egzersiz kapasitesinde artış, solunumsal semptomlarda ise azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdir (251). Sonuç olarak alevlenme sırasında hastanede yatarak uyguladığımız pulmoner rehabilitasyon literatürdeki çoğu çalışmada da belirtildiği gibi hastalarımızın egzersiz kapasitesi üzerine olumlu etkide bulunmuştur.

KOAH alevlenmesinin yaşam kalitesi üzerine doğrudan olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Alevlenme sırasında; KOAH Değerlendirme Testi (CAT) ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin düşük, anksiyete ve depresyon oranlarının ise yüksek olduğu saptanmıştır (219). Wang ve ark. hastanede yatış gerektiren alevlenme sonrası yaşam kalitesinin oldukça kötü olduğunu ve bu durumun taburcuktan 2 yıl sonra bile devam ettiğini belirtmişlerdir. Özellikle alevlenmelerin sıklığı ve şiddetinin yaşam kalitesi üzerinde etkin olduğu bilinmektedir (272). En sık alevlenme geçirenlerin en kötü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Connors Jr ve ark. KOAH’ın akut alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda yaşam kalitesi sonuçlarını bildirmişlerdir. Alevlenme sonrası 6. ayda hastaların % 54’ünün en az bir günlük yaşam aktivitesi için yardıma ihtiyaç duydukları ve yalnızca %26’sının yaşam kalitesinin iyi olduğu belirlenmiştir (20). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi KOAH hastalarında sıklıkla SGRQ ile değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda

SGRQ'in, hastane ortamında kötüleşen hastalarda HRQOL ölçümünde CAT'den daha hassas olduğu gösterilmiştir (273). SGRQ'in Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği Polatlı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (274). Bizim çalışmamızda da çalışma ve kontrol gruplarının sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi SGRQ ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası olgular tarafından doldurulması istenen SGRQ'de hesaplanan skor 0 ile 100 arası değişmektedir. Sıfır skoru normale, 100 skoru ise maksimum özürüllüğe işaret etmektedir (62). Skordaki 4 birim düzelme ise anketteki minimal klinik anlamlılık değeridir. Çalışma grubunun PR öncesi total skoru ortalama 77.89 ± 11.83 iken kontrol grubunun tıbbi tedavi öncesi skoru ortalama $83.84(10.06)$ bulunmuş olup aralarında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Her iki grubun SGRQ skorlarının oldukça yüksek olduğu ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin düşük olduğu görülmüştür. Olguların tedavi sonrası değerlendirmelerinde ise SGRQ total skoru çalışma grubunda 38.56 ± 24.54 iken kontrol grubunda ise $44.73(31.89)$ 'e düşmüştür. Her iki grupta da skorlardaki düşme istatistiksel ve klinik olarak anlamlıdır. Olguların yaşam kalitesi tedavi sonrası artış göstermiştir. Yaşam kalitesindeki düzelmede gruplar arasında bir farklılık bulunamamıştır. Çalışmamızda kontrol grubunda gerekli olgulara da PR ekibimiz tarafından psikososyal destek verilmiştir. Yaşam kalitesinde her iki grupta da düzelme olması; PR'nin egzersiz dışı komponentlerinin de alevlenme sırasında etkili olduğunu göstermektedir. Alevlenmeler sonrasında uygulanan PR programlarının yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerde bulunduğu literatürdeki birçok çalışmada gösterilmiştir. Behnke ve ark. alevlenme sırasında uygulanan PR sonrası çalışma grubunda CRQ-Chronic Respiratory Disease Questionnaire ile değerlendirilen yaşam kalitesinde önemli gelişmeler olduğunu ve kontrol grubunun yaşam kalitesinde bir iyileşme olmadığını göstermişlerdir. 18 aylık takip süresince yaşam kalitesindeki gelişmeler çalışma grubunda tam olarak korunmuştur (271). Borges; çalışma grubunda hastaneye yatış sonrası HRQOL'deki etki alanında iyileşme olduğunu bildirmiştir (211). Greening ve ark. bizim çalışmamız ile benzer şekilde her iki grupta da tedavi sonrası kazanımlarda anlamlı iyileşmeler olduğunu belirlemiş ancak iki grup arasında bir fark saptamamıştır (215). He ve ark. hastanede verilen 18 seanslık pulmoner rehabilitasyon sonrası çalışma grubunun CRQ ve CAT skorlarında kontrol grubuna göre daha anlamlı düzelmeler olduğunu bildirmişlerdir (229). Torres-Sánchez ve ark. akut alevlenme sırasında verilen pulmoner rehabilitasyonun yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve SGRQ ile EuroQol-5D ile değerlendirdikleri yaşam kalitesinde çalışma grubunda daha anlamlı düzelmeler gösterdiğini belirlemişlerdir (275). Yine Torres-Sánchez ve ark. 2015 yılında obez KOAH hastalarının alevlenmesinde hastanede uygulanan multimodal terapötik bir programın etkinliğini değerlendirmiş ve EuroQol-5D alt ölçeklerinin üçünde tedavi sonrası önemli

farklılıklar olduğunu, hastaların yaşam kalitesinin arttığını belirtmişlerdir (276). MS Ali ve ark. ise taburculuk sonrası uygulanan PR'nin yaşam kalitesine olan etkisini SF-36 (Short Form-36) ile değerlendirmiş ve çalışma grubunda minimal ancak anlamlı olmayan bir düzelme olduğunu saptamışlardır (241). Behnke ve ark. alevlenmelerde hastanede başlayıp, ev temelli devam eden pulmoner rehabilitasyon etkinliğini değerlendirdiklerinde çalışma grubunun yaşam kalitesinde kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğunu ve bu artışın taburculuk sonrası egzersizlerin uygulandığı 6 ay boyunca devam ettiğini bildirmişlerdir (277).

KOAH'ta yaşam kalitesindeki düşüşe ek olarak; anksiyete ve depresyon genel popülasyona göre daha fazla görülmektedir (278,279). Anksiyete ve depresyonun KOAH'ta morbidite ve mortalite üzerinde uzun vadeli olumsuz etkileri olduğu ve hastaneye yeniden yatış riskini arttırdığı belirtilmiştir (278,280). Divo ve ark. kaygı ve depresif belirtilerin ölümle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (281). KOAH'lı hastalarda tedavi edilmemiş anksiyete ve depresyonun tedaviye uyumluluk üzerine olumsuz yan etkileri olabileceği, böylece alevlenme ve hastaneye yatış riskini artıracak belirtilmiştir (282,283). Ancak çeşitli araştırmalar, KOAH'ta psikiyatrik komorbiditelerin yetersiz tanı aldığını göstermektedir (284). Pek çok çalışmada KOAH hastalarında pulmoner rehabilitasyonun anksiyete ve depresyonu azalttığı gösterilmiştir (285,286). Emery ve ark. 10 haftalık gözlem altında egzersiz çalışmalarının; stres yönetimini de içeren eğitim seansları ile kombine edilmesiyle, belirgin oranda anksiyete semptomlarını azalttığını göstermişlerdir (287). 29 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde egzersiz eğitiminin KOAH hastalarında anksiyete ve depresyon semptomlarında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (288). Çalışmamızda olguların psikososyal değerlendirmeleri HAD ölçeği ile yapılmıştır. HAD ölçeğinde; hesaplanan skorlarda 0-7 arası normal, 8-11 borderline, 11 üzeri anksiyete veya depresyon olarak değerlendirilmektedir (203). Çalışmamızda tedavi öncesi değerlendirmelerinde çalışma grubunun anksiyete skoru 10.00(13.25), depresyon skoru 6.00(7.50) iken; kontrol grubunun anksiyete skoru 10.74±6.34, depresyon skoru 9.63±4.31 olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Grupların tedavi sonrası değerlendirmelerinde ise her iki grubun da anksiyete ve depresyon skorlarında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Skordaki düzelmelerde gruplar arasında bir farklılık bulunamamıştır. Her iki grubun da tedavi öncesi anksiyete durumunun borderline seviyesinde; depresyon durumunun ise çalışma grubunda normal sınırlarda, kontrol grubunda ise borderline seviyesinde olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası her iki grupta da skorlar normal sınırlara düşecek şekilde düzelmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarından anksiyete ve depresyon skorları 7 ve üzeri olanlara multidisipliner PR kapsamında psikolog tarafından birebir ve grup halinde

olmak üzere psikososyal destek verilmiştir. Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların alevlenme nedeniyle hastaneye ilk başvurdıkları anda anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu ve tedavi ile zamanla düzelme olduğu görülmektedir. Her iki grup olgularının psikososyal durumunda tedavi sonrası aynı oranda düzelme olması hastaların hem tıbbi tedavi, hem de PR'den fayda gördüğünü düşündürmektedir. Ayrıca kontrol grubunda gerekli olgulara da psikososyal destek verilmesinin kontrol grubu HAD ölçeği skorlarının düzelmesi üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan birçok çalışma alevlenme dönemindeki hastalara PR uygulamasının yaşam kalitesi ve psikososyal durum üzerinde olumlu etkilerde bulunduğunu göstermiştir. Torres-Sánchez ve ark. PR sonrası HAD ölçeğinde anlamlı düzelmeler saptamışlardır (276). Garuti ve ark. da alevlenmeden hemen sonra hastanede başlanan bir pulmoner rehabilitasyon programının hastaların anksiyete ve depresyon düzeyinin azalttığını göstermişlerdir (289). Sonuç olarak KOAH akut alevlenmesi hastaların hem sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, hem de psikososyal durumu üzerinde olumsuz etkilidir. Farmakolojik tedaviye ek olarak uygulanan multidisipliner pulmoner rehabilitasyon programının hem yaşam kalitesi hem de psikososyal durumda düzelme ile hastaların morbidite ve mortalitesine olumlu katkılarda bulunduğu literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

KOAH alevlenmeleri sırasında sistemik inflamasyondaki artış belirginleşmekte ve bu durumun dolaylı göstergesi olan von Willebrand faktör ve fibrinojen artışının kardiyovasküler komplikasyonları kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülmektedir (290). Sistemik inflamasyon KOAH'ta iskelet kas fonksiyon bozukluğu ile yakın ilişkilidir (291). Egzersiz eğitimi sağlıklı kişilerde anti-enflamatuar bir etkiye sahip olmaktadır. Greiwe ve ark. 6 aylık kuvvetlendirme eğitiminin ardından sağlıklı yaşlı bireylerde kas TNF- α , mRNA ve protein seviyelerinin azaldığı ve anabolizmanın arttığını bildirmişlerdir (292). Uzun süreli egzersiz eğitiminin sağlıklı kişilerde olduğu gibi, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda da enflamatuar yanıt üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (291). Ancak sistemik inflamasyon ile karakterize bir hastalık olan KOAH'ta egzersiz eğitime bağlı sitokin yanıtına ilişkin mevcut araştırmalar yetersizdir. Van Helvoort ve ark. bisiklet ergometrisinin KOAH hastaları üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve dolaşımdaki lenfositlerin egzersiz sonrası daha yüksek olmasına rağmen, CRP seviyesinin değişmediğini göstermişlerdir (293). Canavan ve ark. yürüyüş eğitiminin KOAH hastalarında belirgin bir akut sitokin yanıtına sebep olmadığını belirtmişlerdir (294). KOAH'ta egzersiz eğitiminin en azından pro-inflamatuar etkinliğinin olmadığı gösterilmiş ve diğer yararları da göz önünde bulundurularak hastalara egzersiz yapmaları önerilmiştir (291). Bizim çalışmamızda; olgularda inflammatuar belirteçlerden CRP

ve prokalsitonin incelenmiştir. PR öncesi çalışma grubunda CRP yüksek iken tedavi sonrası normal sınırlarda olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun CRP değerinin tedavi öncesi ve sonrası normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Prokalsitonin ise her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrasında normal sınırlarda seyretmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası CRP, prokalsitonin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık da izlenmemiştir. Troosters ve ark. 7 gün boyunca günlük kuadriseps kuvvetlendirme eğitimi verdikleri çalışma grubunda CRP seviyelerinin egzersiz eğitimi boyunca artış göstermediğini belirtmişlerdir (231). Borges ve ark. tüm vücut kuvvetlendirme eğitimi sonrası çalışma grubunun inflamatuvar kan belirteçlerinde azalma olduğunu gözlemişlerdir (227). Çalışmamız; literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde; alevlenme sırasında verilen PR'nin sistemik inflamasyona katkıda bulunmadığını göstermektedir. Bu nedenle alevlenme sırasında egzersiz eğitiminin; inflamasyon biyobelirteçlerini yükseltmeden, güvenli bir şekilde yapılabileceğini ve zararlı bir etkiye bulunmayacağını düşünmekteyiz.

Stabil KOAH'lı hastalar için önerilen pulmoner rehabilitasyonun aksine, alevlenme dönemindeki pulmoner rehabilitasyonun yeri, modalitesi ve süresi hakkında hala belirsizlikler mevcuttur. 2015 yılından beri PR kapsamında, nöromusküler stimülasyon, kuadriseps kuvvetlendirme eğitimi gibi birçok farklı egzersiz modaliteleri çeşitli çalışmalarda denenmiş ve heterojen sonuçlar elde edilmiştir (251,277,295-297). 2016 yılında yapılan Cochrane sistematik derlemesi ile alevlenme döneminde uygulanan PR modelleri değerlendirilmiş ve rehabilitasyonun başarısı için bileşenlerinin önemli olduğu, bir erken rehabilitasyon programının; deneyimli bir fizyoterapist tarafından direkt gözetimli olması, üst ve alt ekstremitelerde kuvvetlendirme ve endurans eğitimi içermesi gerektiği bildirilmiştir. Puhan ve ark. ayrıca alevlenmelerin erken tespiti konusunda özyönetim eğitimi, taburculuk sonrası ideal ortamda ayaktan pulmoner rehabilitasyona rutin sevk komponentlerini içeren doğru yoğunluk ve sıklıkta bir rehabilitasyon programının tasarlanması gerektiğini belirtmişlerdir (88). Çalışmamızda çalışma grubuna egzersiz eğitimi için üst ve alt ekstremiteler bisiklet ergometresini birleştiren Motomed Letto2 (Medimotion LTD, Germany) cihazı kullanılmıştır. Egzersiz protokolü önce endurans, sonra kuvvetlendirme eğitimi olacak şekilde planlanmış ve başlangıç değerlendirmesinde maksimal iş yükü belirlenmiştir. Maksimal iş yükü, olguların 2 pedal devrini tamamlayabildikleri maksimum dirençle tekabül etmektedir. Kuvvetlendirme ve endurans eğitimlerinin yoğunluğu maksimal iş yüküne göre belirlenmiştir. 1 RM'nin %40 yoğunluğunda endurans, %80 yoğunluğunda ise kuvvetlendirme eğitimi uygulanmıştır. Maksimal iş yükü belirlendikten sonra egzersiz yoğunluğu artırılmamış ve 10 seans aynı yoğunlukta endurans ve kuvvetlendirme eğitimleri tamamlanmıştır. Günde 1 seans olarak

belirlenen egzersiz eğitiminde 20 dakika üst, 20 dakika alt ekstremiteler endurans eğitiminin ardından, 16 tekrarlı 3 setten oluşan kuvvetlendirme eğitimi uygulanmıştır. Egzersiz eğitimine ek olarak her iki grup olgularına nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri, bronşial hijyen teknikleri eğitimi, gerekli durumlarda nutrisyonel destek tedavi ve psikososyal destek tedavi verilerek pulmoner rehabilitasyonun tüm komponentleri uygulanmıştır. Literatürdeki benzer çalışmaları incelediğimizde birçok farklı egzersiz modalitesinin uygulanmış olduğu görülmektedir. Behnke ve ark. alevlenmenin ilk iyileşmesinden sonra (4-7 gün içinde) günde 5 seans içeren 10 günlük yürüyüş eğitimi verdikleri PR'yi 18 ay evazlı bir program ile devam ettirmişlerdir (271). Borges ve ark. çalışma grubuna 1 RM'nin %80'i yoğunlukta üst ve alt ekstremiteler için 8 tekrarlı 2 setten oluşan ağırlık kaldırma egzersiz eğitimi uygulamışlardır. Kuvvetlendirme eğitimi hastane yatışının 3. gününde başlamış ve her hasta minimum 3 seansa katılmıştır (227). Eaton ve arkadaşlarının çalışmasında alevlenme nedeniyle hospitalize edilen hastalara taburculuğa kadar günde en az 30 dakika denetimli yürüme ve üst/alt ekstremiteler kuvvetlendirme eğitimi verilmiştir. Taburculuk sonrası ise ayaktan tedavi programında 8 hafta boyunca, haftada 2 kez, 1 saatlik denetimli egzersiz ile birlikte hasta eğitimi verilmiştir (250). Greening; çalışma grubuna progresif aerobik egzersiz, kuvvetlendirme eğitimi ve NMES başlamış ve hastanede yatış süresi median 5 gün olan hastalara en az 2 seans PR uygulamıştır (228). He ve ark. tarafından çalışma grubuna hastaneye yatışın ikinci gününden itibaren günde 2 kez toplam 18 seans serbest ağırlık ile kuvvetlendirme, maksimal iş yükünün %60'ı yoğunlukta yürüyüş eğitimi içeren endurans egzersizi ile birlikte nefes darlığı ile başa çıkabilme yöntemleri, gevşeme egzersizleri eğitimi verilmiştir. Eğitimler hastanın dispne düzeyine göre yoğunlaştırılmıştır (229). Kirsten ve ark. 29 hasta ile alevlenmeden 6-8 gün sonra hastanede, 10 gün koşu bandında yürüyüş eğitimi uygulamışlardır (230). Liao ve ark. çalışma grubuna hastanede 4 gün süre ile günde 2 kez 10-30 dk arası yürüme egzersizi ile birlikte hastalığın farkındalığı, bronşial hijyen teknikleri, büyük dudak solunumu, üst ekstremiteler egzersizleri ve beslenme yönetimini içeren bir eğitim paketi uygulamışlardır (251). Nava ve ark. yatıştan sonra 5 gün içinde başladıkları çalışmada 48 hastaya yoğunluğu giderek artan, 4 basamaktan oluşan bir PR'yi tercih etmişlerdir. Birinci basamak; yürüyemeyenler için alt ekstremitelere mobilizasyon ve kuvvetlendirme eğitimi, ikinci basamak; yürüyebilen hastalar için endurans egzersizi (yürüme), üçüncü basamak; mümkünse endurans egzersizi (bisiklet, merdiven çıkma) ve solunum kas eğitimi, dördüncü basamak ise mümkünse endurans egzersizi (tolere edilebilen en yüksek yoğunlukta bisiklet, 3 hafta 2 seans/gün) olarak belirlenmiştir (242). Torres-Sánchez ve ark. tarafından çalışma grubuna kontrol grubuna verilen standart tıbbi tedaviye ek olarak, günlük 45 dakika boyunca alt ekstremiteler kuvvetlendirme ve kontrollü

solunum egzersizleri (gevşeme egzersizleri, büyük dudak solunumu ve aktif ekspirasyon) eğitimi verilmiştir (275). Troosters ve arkadaşlarının çalışmasında olgulara 7 gün boyunca günlük kuadriseps kuvvetlendirme eğitimi verilmiştir (231). Martín-Salvador ve ark. toplum kökenli pnömoni ve KOAH alevlenmesi nedeniyle başvuran hastalara hastanede bir PR etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, solunum egzersizleri, elektrostimülasyon, elastik bantlı egzersizler ve gevşeme tekniklerinden oluşan bir rehabilitasyon modelini tercih etmişlerdir (298). Sonuç olarak alevlenme sonrası hastanedeki pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının bu konudaki literatür incelendiğinde oldukça çeşitli olduğu görülmektedir. Çalışmaların sonuçları da heterojenite göstermektedir. Hastanede uygulanan erken pulmoner rehabilitasyon programının içeriği, yoğunluğu, seans sayısı gibi konularda daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

İleri evre KOAH hastaları egzersiz kapasitesinde azalma ve kas kuvvet kaybı nedeniyle stabil dönemde dahi hareketsiz iken alevlenme döneminde neredeyse tamamen yatağa bağımlı hale gelmektedirler. Bu kritik dönemde hastaların dik ve hareketli olma durumlarını korumak veya eski haline getirmek için bir fizyoterapist yardımı ve yatakta geçirilen zamanda kısıtlama yapılması gerekmektedir (299). Kas atrofisinin önlenmesi en iyi kas kasılması ile sağlanmakta iken KOAH hastaları dispne kaygısı nedeniyle aktif hareket etmekten kaçınmaktadırlar. Bu gibi koşullarda kas atrofisini önlemek için hastanın durumuna uygun egzersiz dizayn etmek gerekmektedir. Yatak başı aktif veya pasif bisiklet ergometresi, pasif germe egzersizleri ve aktif bacak mobilizasyonu ile kuadrisepslerin elektriksel olarak uyarılması; kas kuvvetini artırma ile hastanın yataktan sandalyeye transferi konusunda yardımcı olabilir (300,301). Yoğun bakım ünitesinde immobil hastalarla yapılan çalışmalar yatak başı bisiklet ergometresi ile uygulanan erken egzersiz eğitiminin; taburculukta fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve kas kuvvetinin iyileşmesini arttırdığını göstermektedir (302). Yatak başı bisiklet ergometreleri ile hastalar pasif, aktif-yardımlı veya aktif antrenmanlarla egzersiz yapabilmektedir ve ciddi kritik hastalığı olan sedasyonlu, hareketsiz hastalar için en azından pasif egzersizler ile kas mimarisinin korunması sağlanabilmektedir (300). Bisiklet ergometresinin güvenliği, fizibilitesi ve etkinliği, yoğun bakım hastalarında randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir (302). Benzer şekilde, yatağa bağımlı ve şiddetli dokuz KOAH'lı hasta ile yapılan başka bir çalışmada da güvenlik ve fizibilite gösterilmiş ve yatak başı bisiklet ergometresinin oksijen bağımlı, ileri KOAH hastalarında yalnızca pasif hareket sırasında bile klinik yararlar gösterdiği bildirilmiştir (303). Bu nedenle çalışmamızda yatak başı bisiklet ergometresinin alevlenme dönemindeki hasta için uygulanabilir ve güvenli olduğu düşünülmüştür. Yatak başı bisiklet ergometresinin literatürde genellikle yoğun bakımdaki hastalarda güvenle uygulandığı

görülmektedir (302). Alevlenme döneminde dispne nedeniyle hareket etmekten kaçınan KOAH'lılarda da yatak başı ergometresinin hastanın nefes darlığını artırmadan, gerektiği durumlarda pasif egzersiz ile ve herhangi bir yan etkiye neden olmaksızın egzersiz kapasitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

KOAH'ta alevlenmeler nedeniyle tekrarlayan yatışlar hastalığın prognozu üzerinde olumsuz etkili olduğu kadar maliyet açısından da önemli bir sorun haline gelmektedir (204). Stabil KOAH hastalarında pulmoner rehabilitasyon uygulamasının hastanede kalınan gün sayısı ve sağlık harcamalarında azalma ile maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu bildirilmişse de (84,85) hastane başvuruları üzerindeki etkinliği tartışmalıdır (304). Nguyen ve ark. 558 stabil KOAH hastası ile yaptıkları çalışmada 12 aylık gözlemde alevlenme nedenli yatış oranının PR grubunda ise %18, kontrol grubunda %10 olduğunu bildirmişlerdir (305). İngiltere'de yapılan bir kohort çalışması pulmoner rehabilitasyon sonrası 1 yıllık takipte, rehabilitasyon programına dahil edilen KOAH hastalarının PR'den bir önceki yıl ve PR'ye yönlendirilmemiş hastalar ile kıyaslandığında daha az alevlenme ve hospitalizasyon sayısına sahip olmadığını göstermiştir (304). Ancak aynı çalışma PR'ye yönlendirme ve tamamlama oranlarının düşük olmasına da dikkat çekmiştir. Ayrıca sağlık harcamalarını azaltma gibi bir yararı olmasa dahi olası diğer yararları nedeniyle hastalara PR tavsiye edilmeye devam edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. PR'nin solunum sıkıntısı nedeniyle hastane yatış sıklığını azalttığı rasyonel ve inandırıcı bir şekilde gösterilememişse de hastanede kalış zamanını azaltmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (306). Türkiye'de yapılan bir kohort çalışması ise PR sonrası acil servis başvuru ve hastane yatış oranlarının anlamlı bir şekilde azaldığını göstermiştir (307). Meta-analizler denetimli bir rehabilitasyon programının solunum nedenli hastane başvurusu ve mortalitede klinik olarak önemli bir azalmaya yol açtığını da göstermektedir (308). Benzer şekilde alevlenme dönemindeki PR'nin hastane geri kabulleri üzerine etkisi de henüz belirsizdir. Puhan; Cochrane analizinde hastane yatışlarında azalma olduğunu bildirmiştir ancak sonuçlar değişkenlik göstermektedir (88). Çalışmamızda hastalar taburculuktan sonraki 3 ay boyunca yeniden hastane başvurusu açısından takip edilmiştir. Takip eden 3 ay içinde çalışma grubunun %35.3'ünün, kontrol grubunun ise %79.9'unun solunum sıkıntısı nedenli hastaneye tekrar başvurduğu görülmüştür. Acil servis ve poliklinik başvuruları kontrol grubunda çalışma grubuna oranla daha fazladır. Ayrıca median başvuru sayısının da kontrol grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Servis veya yoğun bakım ünitesinde solunum sıkıntısı nedenli yatış oranı değerlendirildiğinde ise çalışma grubunun %17.7'si, kontrol grubunun ise %42.2'sinin 3 ay içinde tekrar hastaneye yattığı görülmüştür. Çalışma grubu kontrol grubuna oranda daha az hastane yatış oranı gösterse de istatistiksel olarak hastanede yatış sayısı ve günü

açısından iki grup arasında farklılık izlenmemiştir. Sonuç olarak çalışmamızda uygulanan PR'nin hastane yatışı gerektirmeyen alevlenmeleri azalttığı ancak hastane yatışına etki göstermediği belirlenmiştir. Behnke ve arkadaşlarının alevlenme sonrası hastanede başlayıp, ev tabanlı devam eden PR'yi değerlendirdikleri çalışmalarında 18 aylık takip süresinde çalışma grubunun daha az hastane yatışı gösterdiği belirtilmiştir (271). Eaton ve ark. da hastanede başladıkları egzersiz eğitimine taburculuk sonrası 8 hafta boyunca devam etmişler ve 3 aylık takip süresinde iki grup arasında tekrar yatış ve hastanede geçirilen gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (250). Greening de taburculuk sonrası 12 aylık takipte iki grup arasında hastane başvuruları açısından farklılık olmadığını bildirmiştir (228). Murphy ve ark. PR sonrası çalışma grubunda alevlenme sayısının daha az olduğunu bildirmişlerdir (235). Seymour ve ark. alevlenme nedeni hastane yatışı sonrası, taburculuktan 1 hafta sonra başlanan PR'nin 3 ay boyunca KOAH alevlenme nedeni hastaneye yatış oranını azaltmaya yardımcı olduğunu göstermişlerdir (239). Ayrıca acil servise başvuru sayısı benzer olsa da PR grubunun başvurma süresinin daha geç olduğu belirtilmiştir. Görüldüğü gibi çalışmaların alevlenme ve hastane yatış ile ilgili sonuçları oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin; alevlenme sonrası pulmoner rehabilitasyon programının zamanlaması, egzersiz protokolü, seans sayısı, yoğunluğu ve hastaların programa uyumu ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Alevlenme nedeni ile hastanede yatan hastalarda dispne semptomu ön plandadır ve anksiyete düzeylerinin de normalden yüksek olduğu bilinmektedir. Bu dönemde verilen bir pulmoner rehabilitasyon programının hasta uyumu ve hastane yatış sürelerindeki farklılıklar nedeniyle stabil hastalarda uygulanan kapsamlı ayakta pulmoner rehabilitasyon programının yerini tam olarak tutamayacağı düşünülmektedir (309). Bununla birlikte erken dönemde yatarak PR'nin sadece hastanedeki kötüleşmeyi önleme değil, aynı zamanda hastaları fiziksel aktivitenin önemi konusunda motive etmek ve ayakta kapsamlı bir pulmoner rehabilitasyon programı için ikna etmek gibi önemli rolleri de üstlendiği düşünülmektedir. Bu nedenle bazı ülkelerde rutin olarak alevlenme sonrası taburcu olan hastalara ayakta PR için 4 hafta içinde randevu verilmekte ve hastalar mümkün olan her ortamda bağımsız hareket etme konusunda teşvik edilmektedir. Taburculuk öncesi de erken rehabilitasyonun önemi konusunda hastalar fizyoterapistler tarafından bilgilendirilmektedir (309). Ancak PR ile ilgili farkındalık henüz tam olarak gelişmiş durumda değildir. Yapılan çalışmalar alevlenme sonrası KOAH'lı hastaların %64'ünün uygun bulunmasına rağmen, yalnızca %9.3'ünün PR'ye yönlendirildiğini göstermiştir (238). Benzer şekilde, Harrison ve ark. akut alevlenmeyi takiben pulmoner rehabilitasyonun kabulü ve katılımın çok zayıf olduğunu ve bireylerin yaklaşık %45'inin

transport problemleri, tıbbi randevular ve egzersiz konusunda ilgisizlik, öz yeterliliğin olmaması gibi psikososyal nedenlerden ötürü alevlenme sonrası ayaktan PR'yi reddettiklerini bildirmiştir (219). Bizim çalışmamızda her iki grup bireyleri taburculuk öncesi pulmoner rehabilitasyon programının önemi konusunda bilgilendirilmiş ve hastalara taburculuktan 3 ay sonra ayaktan, kapsamlı PR'ye katılmaları teklif edilmiştir. Taburculuktan 3 ay sonra çalışma grubunun %55.5'i, kontrol grubunun ise %10.5'i PR'ye katılmak için başvurmuştur. Bu sonuçlara göre hastanede yatarak uygulanan pulmoner rehabilitasyon programının hastalarda bir farkındalık oluşturduğu, taburculuk sonrası rehabilitasyon için bir köprü görevi görerek hastanın alımını ve bağlılığını teşvik ettiği ve ayaktan PR'ye katılımı kolaylaştırdığı görülmektedir. Ancak hastaların katılımını artırmak için koşulların iyileştirilmesi ve PR konusunda hem sağlık personeli hem de hasta ve hasta yakınlarının farkındalığını arttırmak için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmanın birtakım limitasyonları bulunmaktadır. Birincisi alevlenme sırasında uygulanan pulmoner rehabilitasyon etkinliğini ölçmek için kullanılan 6 DYT, otur-kalk testi gibi değerlendirmelerin, dispneik hastalarda bazı uygulama zorlukları bulunmaktadır. Egzersiz reçeteleme ve etkinlik değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin stabil hastalık döneminde geçerli ve güvenilir olması ve atak sırasında kullanılabilirlikleriyle ilgili yeterli veri olmaması önemli kısıtlılıklardan biridir. İkincisi; çalışma öncesinde güç analizi yapılmış olsa da daha fazla olgu içeren örneklem, tedavi etkisini tahmin etme ve alt grup analizleri konusunda daha yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Üçüncüsü çalışmamızda PR programı hastane yatışı gerektiren alevlenmede hastanede yatarak uygulanmış olup, taburculuk sonrası ayaktan ve kapsamlı PR 3 ay süreyle uygulanmamış, 3. aydan sonra hastalar stabil dönemde iken yapılandırılmış PR programına davet edilmişlerdir. Takip süresi bu nedenle 3 ayla sınırlı kalmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda hastanede yatış gerektiren KOAH alevlenmesi sırasındaki pulmoner rehabilitasyon programının önemli bileşenlerinden biri olarak kişiye özel yapılandırılan egzersiz eğitiminin, egzersiz kapasitesini artırdığı ve hastane başvurularını azalttığı ve yöntem olarak yatak başı bisiklet ergometresinin güvenilir ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir. Her iki grupta da yaşam kalitesi ve anksiyete depresyon ilişkili kazanımların olması, alevlenme sırasında uygulanan PR programlarının da multidisipliner olması gerektiğini göstermiştir. Sonuçlarımız alevlenme sırasında uygulanan PR'nin hastane yatışı gerektiren alevlenme sayısında azalma sağlamamakla birlikte hastane başvurularının azaldığını göstermektedir. KOAH'ta alevlenme sırasında PR uygulamalarının kapsamı, program

modelleri, hangi grup hastada uygulanması gerektiğine ilişkin net sonuçlara ulaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.



6. SONUÇ

Çalışmamız KOAH akut alevlenme nedeniyle başvuran ve yatarak tedavi gören hastalarda multidisipliner, kapsamlı, direkt gözetimli, kısa süreli Pulmoner Rehabilitasyonun yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi, dispne algısı, psikososyal durum ve taburcu olduktan sonra ilk 3 ayda hastane başvurusu üzerine etkilerini araştırmak amacı ile yapılmıştır. Mayıs 2018- Ekim 2018 tarihleri arasında, yaşları 52 ile 79 arasında değişen, toplamda 37 (5 kadın, 32 erkek) olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki bireylere medikal tedaviye ek olarak haftada 5 gün, 2 hafta süre ile hastanede yatarak PR uygulanmıştır. Kontrol grubundaki bireylere ise standart medikal tedavilerine ek olarak PR'nin egzersiz dışında kalan diğer bileşenleri (nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri, bronşial hijyen teknikleri eğitimi, gerekli durumlarda nutrisyonel destek tedavi ve psikososyal destek tedavi) uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda ulaşılan sonuçlar şunlardır:

1. Gruplarımızın tedavi öncesi cinsiyet, sigara kullanımı, spirometrik ve birleşik değerlendirmeye göre hastalık evreleri, VKİ, solunumsal cihaz kullanımları, komorbiditeleri, laboratuvar, EKO ve AKG bulguları açısından aralarında fark saptanmayıp, literatürle benzer özellikte oldukları belirlenmiştir.
2. Kontrol grubunun yaş ortalaması çalışma grubundan istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak kontrol grubunun yaş ortalamasının herhangi bir değerlendirme ile anlamlı bir korelasyonu bulunamamıştır.
3. Çalışmamızda hastane yatışından önceki 1 yıl içindeki alevlenme ve solunum sıkıntısı nedeniyle hastane yatışları karşılaştırıldığında her iki grubun da sık alevlenme geçirdiği ve aralarında farklılık olmadığı saptanmış ve hastanede yatış gününün çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışma sırasında olguların hastanede fazladan yatışına sebep olacak olumsuz bir etki saptanmamakla birlikte egzersiz eğitiminin planlanan seans sayısı nedeniyle çalışma grubunun hastanede kalış süresi daha uzun olmuştur.
4. Gruplarımızın tedavi öncesi değerlendirmeleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında dispne algısı, solunum kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, el kavrama kuvveti, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, psikososyal durum ve inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
5. Çalışma grubu bireylerinin egzersiz öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında el kavrama kuvveti ile SFT'de FEV1/FVC dışında diğer tüm parametreleri anlamlı düzelme göstermiştir.
6. Kontrol grubu bireylerinin medikal tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında SFT'de FEV1/FVC, FEF 25-75, el kavrama kuvveti ve prokalsitonin dışında diğer tüm parametreleri anlamlı düzelme göstermiştir.
7. Çalışmamızda her iki grubun tedavi öncesi 6DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasiteleri düşük olarak değerlendirilmiştir. Her iki grupta da tedavi sonrası 6 DYT'de anlamlı artış olmakla birlikte; çalışma grubundaki artışın daha anlamlı olduğu gösterilmiştir.

8. Her iki grupta kazanımlar arasındaki farklar karşılaştırıldığında 6 DYT dışında, diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

9. Her iki grup bireylerinin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin kötü, psikososyal durumlarında ise anksiyete düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı düzelme olup aralarında farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda kontrol grubu bireyelerine psikososyal durumdaki düzelmenin PR'nin egzersiz eğitimi dışındaki diğer bileşenlerine bağlı olduğu düşünülmüştür.

10. Çalışma grubuna uygulanan egzersiz eğitimi sonrası sistemik inflamasyon belirteçlerinde yükselme olmadığı görülmüştür.

11. Taburculuk sonrası 3 ay içinde çalışma grubunun kontrol grubuna oranla daha az sayıda acil servis ve poliklinik başvurusunda bulunduğu görülmüştür. Ancak servis ve yoğun bakım ünitesinde yatış oranı açısından iki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır.

12. Çalışmamızda taburculuktan 3 ay sonra her ki grup olguları ayaktan, kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programına davet edilmişlerdir. Çalışma grubu bireyleri kontrol grubuna göre daha fazla katılım göstermiştir. Bu durum hastanede yatarak uygulanan pulmoner rehabilitasyonun hastalarda farkındalık oluşturduğunu, taburculuk sonrası hastanın alımını ve bağlılığını teşvik ederek ayaktan PR'ye katılımı kolaylaştırdığını göstermektedir.

13. Çalışmamızda egzersiz eğitimi için yatak başı bisiklet ergometresi kullanılmıştır. Yatak başı bisiklet ergometresinin alevlenme sırasında fonksiyonel kapasitesi düşük KOAH'lılarda dahi güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilirliği çalışmamızda gösterilmiştir.

Sonuç olarak alevlenme döneminde hastanede yatarak uygulanan pulmoner rehabilitasyon uygulamasının güvenliği, etkinliği ve uygulama şekli ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmalar hastaların güvenli bir şekilde taburcu edilebilecekleri ve toplumda aktif yaşamlarına geri dönebilecekleri şekilde işlevselliği geri kazandırmayı ve sürdürmeyi amaçlamalıdır.

7.KAYNAKLAR

- 1.Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Erişim: <http://goldcopd.org>.
2. Costi S, Brooks D, Goldstein RS. Perspectives that influence action plans for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2006;13(7):362–368.
3. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–931.
4. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala J, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387–395.
5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Muşllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–1138.
6. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2007;8:25.
7. Alahmari AD, Patel AR, Kowlessar BS, Mackay AJ, Singh R, Wedzicha JA, et al. Daily activity during stability and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):98.
8. Vestbo J, Lange P. Prevention of COPD exacerbations: medications and other controversies. *ERJ Open Res* 2015; 1: 00011-2015.
9. Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ* 2014; 349: g5237.
10. Burtin C, Saey D, Saglam M ve diğeri. (2012). Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue. *Eur Respir J*, 40, 338- 344.
11. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD003793.
12. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
13. Türk Toraks Derneğı, Kronik Obstrüktif Akciğeri Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu *Türk Toraks Derg* 2014; 15 (Suppl 2).
14. Paczek L, Nowak M. The paradox of the 21st century–is there really an epidemic of most common killers? *International journal of general medicine*. 2011;4:799.
15. Kocabaş A, Hancıoğlu A, Turkyılmaz S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstract issue): A 543.
16. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbaş 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.
17. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of underdiagnosis COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
18. Annesi-Maesano I. (2006). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Med*. 38, 41- 70.
19. Kocabaş A. (2010). Kronik obstrüktif akciğeri hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. 1(2), 105- 113.
20. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967.
21. Wang H, Dawyer-Lindgren L, Lofgren KT, et al. Age-specific and sex specific mortality in 187 countries 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012;380: 2071-2094.
22. Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 219 diseases and injuries in 21 regions 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380: 2197-2223.

23. Bloom D, Cafiero ET, Abrahams-Gessel S, et al. The global economic burden of non-communicable diseases: a report by the World Economic Forum and the Harvard School of Public Health, September 2011. Geneva, Switzerland: World Economic Forum. 2011.
24. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G, Yetkin Ö, Günen H. Göğüs Hastalıkları Servisine Yatan Hastaların Hastane Yatış Maliyetlerinin Karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2006; 7(1):11-16.
25. Günen H, Yetkin Ö. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Sendrom Dergisi* (2008); 20: 4-7.
26. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544.
27. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990– 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1659-724. 25.
28. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*. İstanbul: Aves yayıncılık, 2010;11:13-5.
29. Joasa L, Paréa P, Sandfordb A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly*, 2002 ;132:27 – 37.
30. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Umut S, Erdinç E. (Ed) Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. 2008; 6: 10-20.
31. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*, 1988;84:13–31.
32. Owen MC, Carrell RW, Brennan SO. The abnormality of the S variant of human alpha-1- antitrypsin. *Biochim Biophys Acta*. 1976;453:257–61.
33. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp 2003.
34. Lawor 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;60:851-8.
35. Soriano JB, Rodriguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview. Epidemiology, risk factors and clinical presentation. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:363-7.
36. Lindberg A, Bjerg-Backlund A, Ronmark E, et al. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2006;100:264-72.
37. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, et al. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med* 2013;107:1037-45.
38. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
39. Mathers CD, Salomon JA, Ezzatti M, et al. Sensitivity and Uncertainty Analysis for Burden of Disease and Risk Factor Estimates. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzatti M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington (DC): World Bank 2006. Chapter 5.
40. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:564-9.
41. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD* 2012;9:216-26.
42. Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012;379:1341-51.
43. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 17-27
44. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration*. 2008;75(2):224-38.
45. Braman SS. Chronic obstructive pulmonary disease, ACCP Pulmonary Medicine Board Review. 26th edition Northbrook, IL: American College of Chest Physicians, 77, 2012.
46. Lee W, Thomas PS. Oxidative stress in COPD and its measurement through exhaled breath condensate. *CTS* 2009;2(2):150-5.
47. Bazeghi N, Gerds TA, Budtz-Jørgensen E, Hove J, Vestbo J. Exhaled nitric oxide measure using multiple flows in clinically relevant subgroups of COPD. *Respir Med* 2011;105(9):1338-44.
48. Fens N, de Nijs SB, Peters S, Dekker T, Knobel HH, Vink TJ, et al. Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in COPD. *Eur Respir J* 2011;38(6):1301-9.
49. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative Relationships between Cigarette Smoking and Ventilatory Function 1, 2. *American Review of Respiratory Disease*. 1977;115(2):195-205.
50. Ulubay G. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 47-63, 2013.

51. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). *Solunum*; 1: 56-65, 2002.
52. Daughton DM, Matthews K, Romberger DJ, et al. Smoking cessation reduces lower respiratory tract inflammation in healthy smokers. *Society for Research on Nicotine and Tobacco*; February 19;2004.
53. F. Roisin RR, Mac Nee W. Pathophysiology of Chronic obstructive Pulmonary Disease in ERS Monograph Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006;38,177-200.
54. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808-14.
55. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
56. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.
57. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS-ERS taskforce: Standardisation of Lung Function Testing. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
58. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi Rea, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
59. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Nov;152(5 Pt 2):S77-121.
60. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6.
61. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5 year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest J* 2002;121(5):1434- 40.
62. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1321-7.
63. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42(10):773-8.
64. Jones P, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34(3):648-54.
65. Jones PW. COPD assessment test --rationale, development, validation and performance. *J COPD* 2013;10:269-71.
66. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest J* 2000;117(5 suppl_2):398S-401S.
67. Burge S, Wedzicha J. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;21(41 suppl):46s-53s.
68. Celli BR, Barnes P. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29(6):1224-38.
69. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015;3:443-50.
70. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf N, et al. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014;14:163.
71. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1819- 27.
72. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999;54:287-8.
73. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP ve diğerleri. (1994). Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
74. Peces-Barba G ve diğerleri. (2008). Joint Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT) on the Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*, 44(5), 271-81
75. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
76. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
77. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropiumbromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009552.
78. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006101.

79. Umut S. (2008). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Oksijen Tedavisi. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları 6. S. Umut, E. Erdinç (Ed) İstanbul, 177-84.
80. Lederer DJ, Arcasoy SM. Update in surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 2007;28:639-53.
81. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. Chest 2012;142:574-82.
82. Lunn WW. Endoscopic lung volume reduction surgery: cart before the horse? Chest 2006;129:504-6.
83. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:13-64.
84. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Chest. 1997 Nov 5; 112(5):1363-96.
85. ACCP-AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence- based guidelines. J Cardiopulm Rehabil 1997; 17:371–405.
86. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1390-1413
87. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbations of COPD may reduce risk for readmission and mortality. A systematic review. Respiratory Research Respir Res. 2005; 6(1):54
88. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2016;12:CD005305.89. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364:709-721.
90. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007;131:4-42.
91. Donner CF, Lusuadi M. Selection of candidates and programmes IN :Donner CF, Decramer M; eds. ERS pulmonary Rehabilitation Monograph. 2000; 13: 132-43.
92. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Thorax 2001; 56:827-834.
93. Celli BR, Zu Wallack RL. Pulmonary Rehabilitation. In: Broaddus M, Nadel M;eds. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4. ed. Elsevier Saunders, 2006: 2421-29.
94. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: The updated BODE index and the ADO index. Lancet 2009; 374: 704-11.
95. Savcı S. Fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları. Editör Çöplü L. KOAH Tedavisi Kitabı 2007; 75-94.
96. Garrod R, Lasserson T. Role of physiotherapy in the management of chronic lung diseases: An overview of systematic reviews Respiratory Medicine 2007;101:2429-36.
97. Casaburi R, Porzasz J. Reduction of Hyperinflation by Pharmacologic and other Interventions Proc Am Thorac Soc 2006;3:185-9.
98. Ries AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease Chest 1998;93:688-92.
99. Troosters T, Gosselink R, Deoramer M. Short and Long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial Am J Med 2000;1094:207-12.
100. Sipilä S, Souminen H. Effects of strength and endurance training on thigh and leg muscle mass and composition in elderly women. J Appl Physiol 1995; 78:334-40.
101. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 2005;127:2028-33.
102. O'shea SD, Taylor NF, Paratz Y. Peripheral muscle strength training in COPD: A Systematic review .Chest 2004;126:903-14.
103. Simpson K, Killian E, McCartney N, ve ark Randomised controlled trial of weight lifting exercise in patients with chronic airflow limitation. Thorax 1992;47:70-5.
105. Bernard S, Whittom F, Leblanc P et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:896-901.
105. Erk M. Ergun P. (2009).Pulmoner Rehabilitasyon. Toraks Kitapları 7. M.Erk, P. Ergun(Ed) İstanbul, 105-107.
106. Pryor JA. Physiotherapy for airway clearance in adults. Eur Respir J 1999; 14: 1418-24.
107. Savcı S. Yoğun bakım ünitesinde göğüs fizyoterapisi. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:33-40.
108. Fink JB. Forced expiratory technique, directed cough, and autogenic drainage. Respir Care 2007;52:1210-21.

109. Van der Schans CP. Conventional chest physical therapy for obstructive lung disease. *Respir Care*. 2007;52: 1198-206.
110. RL Zu Wallack, K Patel, JZ Reardon, BA Clark and EA Normandin. Predictors of improvement in the 12-minute walking distance following a six-week outpatient pulmonary rehabilitation program *Chest* Apr 1991;805–808.
111. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.
112. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.
113. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
114. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report: GOLD executive summary. *Respirology* 2017;22(3):575601.
115. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
116. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1418-22.
117. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, et al. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD* 2010; 7: 214–228.
118. Australian Institute of Health and Welfare. Australia's Health 2010. Australia's health no. 12. Cat. no. AUS 122. 2010; Retrieved from <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=6442468376&tab=2>. Accessed 17th February 2013.
119. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic pulmonary obstructive disease in adults in primary and secondary care (partial update). London, National Clinical Guideline Centre, 2010.
120. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2013;5:235–245.
121. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009; 360: 1418–1428.
122. Price LC, Lowe D, Hosker HS, et al. UK National COPD Audit 2003: impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006; 61: 837–842.
123. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995 Aug;8(8):1398-420.
124. Voelkel NF, Tudor R. COPD: exacerbation. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 2):376S9S.
125. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:250-8.
126. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995-2004.
127. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 1):251S-60S.
128. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1557-65.
129. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 2):380S-5S.
130. Koyama H, Geddes DM. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1998 Aug;53 Suppl 2:S10-4.
131. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1218-24.
132. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, et al. Reliability and validity of Turkish version of COPD assessment test. *Tuberk Toraks* 2012;60:314-20.
133. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:970-6
134. Grolimund E, Kutz A, Marlowe RJ, et al. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD* 2015;12:295-305.
135. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135:786-93.

136. Roisin RR. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* 2006;61:535-44.
137. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007;29:660-7.
138. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004403.
139. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
140. BTS Guideline. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2002;57:192-211.
141. Mehta S, Hill NS. Non invasive ventilation. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.
142. Plant PK, Owent JL, Elliot MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
143. Dikensoy O, Ikidag B, Filiz A, Bayram N. Comparison of noninvasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:85-8.
144. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.
145. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.
146. Brouchard L, Mancebo C, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 1995;333:817-22.
147. Kramer M, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
148. Bott J, Carroll MP, Conway CH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airway disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
149. Çelikel TH, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt, S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standart medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
150. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
151. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, et al. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:21-8.
152. Sin DD, Man SF Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can j physiol pharmacol* 2005;83:8-13.
153. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887- 94.
154. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:68591
155. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic pulmonary disease on physical activity:a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:743-51.
156. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-6.
157. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
158. Lin C-L, Siu L-K, Lin J-C, Liu C-Y, Chian C-F, Lee C-N, et al. Mannosebinding lectin gene polymorphism contributes to recurrence of infective exacerbation in patients with COPD. *Chest J* 2011;139(1):43-51.
159. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
160. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43-56.
161. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:3339
162. Takabatake N, Nakamura H, Abe S et al. The relationship between chrinic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with COPD . *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1179-84.
163. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
- 164.Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleepdisordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleepdisordered breathing. *JAMA* 2003;289:2230-7.

165. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:79-83.
166. World Health Organization. Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1968. Tech Rep Ser. 1968;405:537.
167. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006; 111: 365–370.
168. Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgitsers M, Zilberberg MD. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1123–1130.
169. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 390–396.
170. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1314-19.
171. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79-83.
172. Baldi S, Aquilani R, Pinna GD, et al. Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: Role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 29-39.
173. Vogiatzis I, Terzis G, Stratakis G, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. *Chest*. 2011; 140: 744-52.
174. MacIntyre NR. Muscle dysfunction associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2006; 51: 840-8.
175. Orozco-Levi M, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, et al. Injury of peripheral muscles in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Ultrastruct Pathol* 2012; 36: 228-38.
176. Levine S, Gregory C, Nguyen T, et al. Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic myofibers to severe COPD. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1205-13.
177. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 371-8.
178. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, et al. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1310-7.
179. Agustí AGN, Barbera JA. Chronic pulmonary disease: Chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1994; 49:924-932
180. Mahan LK, Escott S, Raymond JL. Krause's Food and the Nutrition Care Process. Ed: Alexopoulos YA . United States of America, Saunders, 2012. Med. 2006, 173:79–83.
181. Steiner MC, Morgan MD. Enhancing physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001, 56:73-7.
182. Koenderman L, Kanter D, Maesen B. Monitoring of neutrophil priming in whole blood by antibodies isolated from a synthetic phage antibody library. *J Leukoc Biol*. 2000, 68:58-64.
183. Vernooij JH, Kucukaycan M, Jacobs JA et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-1224.
184. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.
185. Li YP, Schwartz RJ, Waddell ID. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-κB activation in response to tumour necrosis factor α. *FASEB J* 1998;12:871-80.
186. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61:17-22.
187. Don D. Sin, MD, Paul Man, MD. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.
188. Garcia-Aymerich J, Serra I, Gomez FP, Farrero E, Balcells E, Rodriguez DA, et al. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest* 2009; 136:62-70.
189. Bigard AX, Saches H, Birot O, et al. Myosin heavy chain composition of skeletal muscles in young rats growing under hypobaric hypoxia conditions. *J Apply Physiol* 2000; 88:479-486.
190. Rennie MJ, Edwards RH, Emery PW, et al. Depressed protein synthesis is the dominant characteristic of muscle wasting and cachexia. *Clin physiol* 1983; 3:387-398.
191. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 2005;171:972-7.

192. Walker PP, Burnett A, Flavahan PW, Calverley PMA Lower limb activity and its determinants in COPD. *Thorax*, 2008;63:683-9.
193. Affi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J* 1968; 123:158-64.
194. Singleton JR, Baker BL, Thorburn A. Dexamethasone inhibits insulin-like growth factor signalling and potentiates myoblast apoptosis. *Endocrinology* 2000; 141:2945-50.
195. Du J, Wang X, Miereles C, Bailey JL, Debigare R, Zheng B, et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 115–23.
196. Russell ST, Rajani S, Dhadda RS, Tisdale MJ. Mechanism of induction of muscle protein loss by hyperglycaemia. *Exp. Cell Res.* 2009; 315: 16–25.
197. Biolo G, De Cicco M, Lorenzon S, DalMas VF, Fantin D, Paroni R, Barazzoni R, et al. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 1768–75.
198. Güler Ç, Akın L. Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2006.
199. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Body fat distribution, body composition and respiratory function in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2005, 82:996–1003.
200. Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF et al. Nutrition status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1993; 103: 1362-1368.
201. Moral AR. Solunum fonksiyonları ve nutrisyon, Moral AR (ed). Klinik nutrisyon, Logos yayıncılık AŞ İzmir; 1993: 99-108.
202. Borg GAV. Psychophysical Basis Of Perceived Exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1982; 14: 377-381
203. Zigmond AS, Snaith PR. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
204. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD* 2012;9:131-41.
205. Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129:536-44.
206. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007;131:696-704.
207. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003;58:752-6.
208. Schmier JK, Halpern MT, Higashi MK, et al. The quality of life impact of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB): a literature review. *Qual Life Res* 2005;14:329-47.
209. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; 130: 133–142.
210. Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, et al. Patient's perception of exacerbations of COPD – the PERCEIVE study. *Respir Med* 2007; 101: 453–460.
211. Borges RC, Carvalho CR. Physical activity in daily life in Brazilian COPD patients during and after exacerbation. *COPD.* 2012;9(6):596–602.
212. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140(2):331–342.
213. Decramer M, acquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150: 11–16.
214. Crul T, Spruit MA, Gayan-Ramirez G, Quarck R, Gosselink R, et al. Markers of inflammation and disuse in vastus lateralis of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(11):897–904.
215. Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Chaplin EJ, et al. Bedside assessment of quadriceps muscle by ultrasound after admission for acute exacerbations of chronic respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:810-6.
216. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thrombosis Haemost.* 2000;84(2):210–215.
217. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137(5):1091–1097.
218. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 195–203.
219. Harrison SL, Robertson N, Graham CD, et al. Can we identify patients with different illness schema following an acute exacerbation of COPD: a cluster analysis. *Respir Med* 2014; 108: 319–328.

220. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602265 [https://doi.org/10.1183/13993003.02265-2016].
221. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68: Suppl. 2, i1–i30.
222. Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:467–475. Published 2017 Jan 31. doi:10.2147/COPD.S122382
223. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D; Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J*. 2008;32(4):953–961.
224. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459–467.
225. Heuser MDCase LDEttinger WH Mortality in intensive care patients with respiratory disease: is age important? *Arch Intern Med*. 1992;152:1683–1688.
226. Portier FDefouilloy CMuir JF Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure: a prospective multicenter study. *Chest*. 1992;101:204–210
227. Borges RC, Carvalho CR. Impact of resistance training in chronic obstructive pulmonary disease patients during periods of acute exacerbation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014;95(9):1638–45.
228. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, Harvey-Dunstan TC, Bankart MJ, Chaplin EJ, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014;349:g4315.
229. He M, Yu S, Wang L, Lv H, Qiu Z. Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Science Monitor* 2015; 21:806–12.
230. Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respiratory Medicine* 1998;92 (10):1191–8.
231. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;181(10):1072–7.
232. Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, Taylor NF. Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2012;32(3):163–9.
233. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2006;32:161–71.
234. Gurgun A, Deniz S, Argin M, Karapolat H. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized and controlled study. *Respirology* 2013;18:495–500.
235. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir. Med*. 2005; 99: 1297–302.
236. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728–735.
237. Mullerova H, Shukla A, Hawkins A, et al. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e006171.
238. Jones SE, Green SA, Clark AL, et al. Pulmonary rehabilitation following hospitalisation for acute exacerbation of COPD: referrals, uptake and adherence. *Thorax* 2014; 69: 181–182.
239. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2010;65(5):423–428.
240. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:26–30.
241. Ali MS, Talwar D, Jain SK. The Effect of a Short-Term Pulmonary Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality of Life in Patients Hospitalised with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014;56:13–19.
242. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1998;79(7):849–54.
243. Jing Z, Chun C, Ning S, Hong Z, Bei H, Wan-zhen Y. El marcador sistémico de inflamación PCR fue major factor pronóstico de rehospitalización por exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructive crónica que los marcador es de inflamación de le sputo. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:138–144.
244. Choi J, Oh JY, Lee YS, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection increases the readmission rate of COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3077–3083.

245. Chen Y, Yao W, Cai B, Wang H, Deng X, Gao H, et al. Economic analysis in admitted patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Eng)* 2008; 121(7): 587-91.
246. Varol Y, Varol U, Başer Z, Usta L, Balcı G, Özacar R. The Cost of COPD Exacerbations Managed in Hospital. *Türk Toraks Derg* 2013; 14(1):19-23.
247. Ornek T, Tor M, Altın R, et al. Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Sci* 2012; 9(4): 285-90.
248. Clini E, Foglio K, Bianchi L, Porta R, Vitacca M, Ambrosini N. In-hospital short term training program for patients with chronic airway obstruction. *Chest* 2001;120:1500-5.
249. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley Pet al. (2007). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of ehronie obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, 532- 555.
250. Eaton T, Young P, Fergusson W, Moodie L, Zeng I, O’Kane F, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology* 2009;14(2):230–8.
251. Liao LY, Chen KM, Chung WS, Chien JY. Efficacy of a respiratory rehabilitation exercise training package in hospitalized elderly patients with acute exacerbation of COPD: a randomized control trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015;10(1):1703–9.
252. Polatlı M. (2012). KOAH'da Solunum Fonksiyon Testleri. Saryal BS, Ulubay G.(Ed) Solunum Fonksiyon Testleri. Toraks Kitapları Sayı 6 Eylül, 138- 152.
253. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:976-80.
254. Karabag İ. (2018).Stabil Dönem Koah Tanılı Olgularda İnsülin Direncinin Periferik Kas Gücü Ve Egzersiz Kapasitesi İle İlişkisi. Tipta Uzmanlık Tezi, Ankara.
255. Nici L. (2000). Mechanism and measures of exercise intolerance in COPD. *Clin Chest Med*, 21, 693- 704.
256. Burtin C, Decramer M, Gosselink R, et al. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J* 2011; 38: 702–712.
257. Bernard S, LeBlanc P, Whitton F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2): 629-34
258. Inoue S, Shibata Y, Kishi H, et al Decreased left ventricular stroke volume is associated with low-grade exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease *BMJ Open Respiratory Research* 2017;4:e000158. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000158.
259. Wegner RE, Jijres RA, Kirsten DK, Magnussen H. Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 725-729.
260. Redelmeier FA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 12781282.
261. Knox AJ, Morrison JFJ, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airway disease. *Thorax* 1988; 43: 388-392.
262. Bowen, Janet B. et al. Functional Status and Survival Following Pulmonary Rehabilitation. *CHEST* , Volume 118 , Issue 3 , 697 – 703.
263. Cote CG, Casanova C, Marin JM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6 min walk distance test. *Eur Respir J* 2008;31:571-8.
264. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LAD, et al. Six minute walk test in chronic obstructive pulmonary disease. Minimally clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187:382-6.
265. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong EEW, Guyatt GH, Goldstein R, White J. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.
266. C. J. Jones, R. E. Rikli, W. C. Beam. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport*. 1999 Jun; 70(2): 113–119. doi: 10.1080/02701367.1999.10608028.
267. Reychler et. al. (2017). One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to measure functional exercise performance in COPD patients. *The clinical respiratory journal*. 12. 10.1111/crj.12658.
268. Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoclu A. Comparison of the Sitto-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2007;101(2): 286–293.
269. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.
270. Rikli, R.E., Jones, J.C.; "Senior Fitness Test Manual", Human Kinetics, Champaign, U.S.A., 2001.

271. Behnke M, Jorres RA, Kirsten D, et al. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 44–51.
272. Wang, Q., Bourbeau, J. Outcomes and health-related quality of life following hospitalization for an acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2005;10:334–340.
273. Folch Ayora A, Macia-Soler L, Orts-Cortés MI, Hernández C, Seijas-Babot N. Comparative analysis of the psychometric parameters of two quality-of-life questionnaires, the SGRQ and CAT, in the assessment of patients with COPD exacerbations during hospitalization: a multicenter study. *Chron Respir Dis*. 2018;479972318761645:147997231876164.
274. Polatli, Mehmet & Yorgancioglu, Arzu & Aydemir, Omer & Yılmaz Demirci, Nilgün & Kırkıl, Gamze & Atış Naycı, Sibel & Kokturk, Nurdan & Uysal, Mehmet & Erkan Akdemir, Selim & Ozgür, Eylem & Günakan, Gonca. (2013). Validity and reliability of Turkish version of St. George's respiratory questionnaire. *Tüberküloz ve toraks*. 61. 81-7. 10.5578/tt.5404.
275. Torres-Sánchez I, Valenza MC, Valenza-Demet G, CabreraMartos I, Flores-Barba MJ, Ruíz-Sáez A. Quality of life in hospitalized patients for exacerbation of COPD included in a physical therapy program. *Chest* 2014;145 (3 Meeting Abstracts):372A.
276. Torres-Sánchez I, Valenza MC, Sáez-Roca G, CabreraMartos I, López-Torres I, Rodríguez-Torres J. Results of a multimodal program during hospitalization in obese COPD exacerbated patients. *COPD* 2015;13(1):19–25.
277. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94: 1184–91.
278. Dahlén I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2002;122(5):1633–1637.
279. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med*. 2003;65(6):963–970.
280. Almagro P et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121(5):1441–1448.
281. Divo, M., Cote, C., de Torres, J.P., Casanova, C., Marin, J.M., Pinto-Plata, V., Zulueta, J., Cabrera, C., Zagaceta, J., Hunninghake, G., Celli, B. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012;186:155–161.
282. Kunik ME et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*. 2005;127(4):1205–1211.
283. Gudmundsson G et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: A multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med*. 2006;100(1):87–93.
284. Calle M, Rodriguez JL, Gomez MJ. Ansiedad y EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(4):51–53.
285. Emery CF, Leatherman NE, Burkner EJ, MacIntyre NR. Psychological outcomes of a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991; 100: 613-7.
286. de Godoy DV, de Godoy RF. A randomized controlled trial of the effect of psychotherapy on anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1154-7.
287. Emery CF, Schein RL, Hauck ER, MacIntyre NR. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol* 1998; 17: 232-40.
288. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, et al. (2013) The Effect of Complex Interventions on Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 8(4): e60532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060532>.
289. Garuti G, Cilione C, Dell'Orso D, et al. Impact of comprehensive pulmonary rehabilitation on anxiety and depression in hospitalized COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 56-61.
290. Polatli M, Cakir A, Cildag O, et al. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26:97-102.
291. van der Vlist J, Janssen T, W, J: The Potential Anti-Inflammatory Effect of Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2010;79:160-174. doi: 10.1159/000233264.
292. Jeffrey S. Greiwe, Bo Cheng, Deborah C. Rubin, Kevin E. Yarasheski, And Clay F. Semenkovich. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor α in frail elderly humans. *The FASEB Journal* 2001 15:2, 475-482.
293. Van Helvoort, Hanneke A.C. et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, Volume 99, Issue 12, 1555 – 1567.
294. Canavan J., Garrod R., Marshall J., Jackson D., Ansley P., Jewell A. Measurement of the acute inflammatory response to walking exercise in COPD: effects of pulmonary rehabilitation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2007;2:347–353.

295. Torres-Sa'nchez I, Cruz-Ramírez R, Cabrera-Martos I, et al. Results of physiotherapy treatments in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Physiother Can* 2017; 69:122–132. A recent systematic review that summarized available studies about from 2012 to 2016.
296. Maddocks M, Kon S, Singh S, Man W. Rehabilitation following hospitalisation in patients with COPD: can it reduce admissions. *Respirology* 2015;20:395–404.
297. Martin-Sanchez A, Colodro-Amores G, Torres-Sanchez I, et al. Physical therapy intervention during hospitalisation in patients with acute exacerbation of COPD: RCT. *Med Clin (Barc)* 2016; 146:301–304.
298. Martín-Salvador, Adelina & Colodro-Amores, Gloria & Torres Sánchez, Irene & Moreno Ramírez, M.Paz & Cabrera-Martos, Irene & Valenza, Marie. (2016). Physical therapy intervention during hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia: A randomized clinical trial. *Medicina Clínica (English Edition)*. 10.1016/j.medcle.2016.05.040.
299. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999; 354: 1229–1233.
300. Griffiths RD, Palmer A, Helliwell T, MacLennan P, Macmillan RR. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition* 1995; 11: 428–432.
301. Zanotti E, Felicetti G, Maini M, Fracchia C. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003; 124: 292–296.
302. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2499–505.
303. Galetke W, Randerath W, Pfeiffer M, et al: Spiroergometry in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease confined to bed. *Pneumologie* 2002; 56:98–102.
304. Moore, E; Newson, R; Joshi, M; Palmer, T; Rothnie, KJ; Singh, S; Majeed, A; Soljak, M; Quint, JK; (2017) Effects of pulmonary rehabilitation on exacerbation number and severity in people with COPD: An historical cohort study using electronic health records. *Chest*.
305. Nguyen HQ, Harrington A, Liu I-LA, Lee JS, Gould MK. Impact of Pulmonary Rehabilitation on Hospitalizations for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Members of an Integrated Health Care System. *J Cardiopulm Rehabil Prev*.2015;356-366.
306. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation : a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:362-368.
307. Özmen İ, Yıldırım E, Öztürk M, et al. Pulmonary Rehabilitation Reduces Emergency Admission and Hospitalization Rates of Patients with Chronic Respiratory Diseases[published online ahead of print, 2018 Sep 13]. *Turk Thorac J*. 2018;19(4):170–175. doi:10.5152/TurkThoracJ.2018.17089
308. A.R. Jenkins, H. Gowler, F. Curtis, et al. Efficacy of supervised maintenance exercise following pulmonary rehabilitation on health-care use: a systematic review and meta-analysis.
309. Spencer, Lissa. (2017). Pulmonary rehabilitation for patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: Is the evidence strengthening?. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*.

8.EKLER

Ek 1. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS)

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum

- ☐ Çoğu zaman
- ☐ Birçok zaman
- ☐ Zaman zaman, bazen
- ☐ Hiçbir zaman

Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- ☐ Aynı eskisi kadar
- ☐ Pek eskisi kadar değil
- ☐ Yalnızca biraz eskisi kadar
- ☐ Neredeyse hiç eskisi kadar değil

Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- ☐ Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- ☐ Evet, ama çok da şiddetli değil
- ☐ Biraz, ama beni endişelendiriyor
- ☐ Hayır, hiç de öyle değil

Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
- ☐ Şimdi pek o kadar değil
- ☐ Şimdi kesinlikle o kadar değil
- ☐ Artık hiç değil

Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- ☐ Çoğu zaman
- ☐ Birçok zaman
- ☐ Zaman zaman, ama çok sık değil
- ☐ Yalnızca bazen

Kendimi neşeli hissediyorum.

- ☐ Hiçbir zaman
- ☐ Sık değil
- ☐ Bazen
- ☐ Çoğu zaman

Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Genellikle
- ☐ Sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum

- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çok sık
- ☐ Bazen
- ☐ Hiçbir zaman

Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- ☐ Hiçbir zaman

- ☐ Bazen
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Çok sık

Dış görünüşüme ilgimi kaybettim

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- ☐ Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- ☐ Her zamanki kadar özen gösteriyorum

Kendimi sanki hep birşey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- ☐ Gerçekten de çok fazla
- ☐ Oldukça fazla
- ☐ Çok fazla değil
- ☐ Hiç değil

Olacakları zevkle bekliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
- ☐ Her zamankinden biraz daha az
- ☐ Her zamankinden kesinlikle daha az
- ☐ Hemen hemen hiç

Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- ☐ Gerçekten de çok sık
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Çok sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- ☐ Sıklıkla
- ☐ Bazen
- ☐ Pek sık değil
- ☐ Çok seyrek

Ek 2. Solunum Sistemi Anketi (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.

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

1-Son bir sene içinde öksürme sıklığım:

- ☐Haftanın hemen her günü
- ☐Haftanın çoğu günü
- ☐Ayda birkaç gün
- ☐Sadece üşüttüğüm zaman
- ☐Hiç

2-Son bir sene içindeki balgam çıkarma sıklığım:

- ☐Haftanın hemen her günü
- ☐Haftanın çoğu günü
- ☐ Ayda birkaç gün

☐ Sadece üşüttüğüm zaman

☐ Hiç

3-Son bir sene içinde nefes darlığı durumum:

☐ Haftanın hemen her günü

☐ Haftanın çoğu günü

☐ Ayda birkaç gün

☐ Sadece üşüttüğüm zaman

☐ Hiç

4.Son bir sene içinde göğsümde hissettiğim hırıltı-hışıltı sıklığı:

☐ Haftanın hemen her günü

☐ Haftanın çoğu günü

☐ Ayda birkaç gün

☐ Sadece üşüttüğüm zaman

☐ Hiç

5-Son bir sene içinde kaç defa çok ciddi veya sıkıntı yaratan göğüs hastalığı geçirdiniz?

☐ 3'den fazla

☐ 3 atak

☐ 2 atak

☐ 1 defa

☐ Hiç

6-En ağır atağınız ne kadar sürdü ? Eğer ağır bir atak geçirmediyseniz 7. Soruya geçiniz.

☐ 1 hafta veya daha uzun

☐ 3 gün veya daha uzun

☐ 1-2 gün

☐ 1 günden az

7-Son bir senede, haftada ortalama kaç gün göğüs hastalığınız ile ilgili hiçbir problem olmadan rahat gün geçirdiniz ?

☐ 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

8-Göğsünüzde hırıltı-hışıltı varsa bu sabahları kötüleşiyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

İKİNCİ KISIM

BÖLÜM-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

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 uyku 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 olacağını ummuyorum

☐Doğru ☐Yanlış

Akciğer hastalığım nedeni ile zayıf, halsiz ve güçsüz biri oldum

☐Doğru ☐Yanlış

Egzersiz yapmaktan kaçınıyorum (Benim için tehlikeli olacağını 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 yaşantımı çok fazla etkiliyor

☐ Doğru ☐ Yanlış

BÖLÜM-6

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

Yıkanmak 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 taşıırken, çiçek ekmek gibi kolay bahçe işleriyle uğraşırken, dans ederken veya golf oynarken zorlanıyorum

☐ Doğru ☐ Yanlış

Nefes darlığım nedeni ile ağır yük taşıırken, 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 3. Hasta Değerlendirme Formu

Adı Soyadı:

Yaş:

Protokol no, Tc kimlik no:

Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek

Tanımlar: 1.

2.

3.

4.

Sigara Öyküsü: 1. İçiyorpaket/yıl

2. Bırakmışpaket/yılönce

3. İçmemiş

4. Pasif içicilik, Biomass

Son 12 Ayda Hastane Yatışı:

Son 12 ay içinde Atak Sayısı :

Evde Solunumsal Cihaz Kullanımı:

1. Yok 2. Nebülizatör 3. USOT 4. NIMV (yıl)

VÜCUT KOMPOZİSYONU:

	PR Öncesi	PR sonrası
YVKİ:		
VKİ:		

Laboratuvar Bulguları:

WBC:

Sedim:

Balgam kültürü:

	PR Öncesi	PR Sonrası
CRP		

PROKALSİTONİN		
---------------	--	--

EKO:

EF:% SPAB: mm/Hg

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ:

	PR Öncesi	PR Sonrası
FVC		
FEV1		
FEV1/FVC		
FEF%25-75		

SOLUNUM KASLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

	PR Öncesi	PR Sonrası
MİP		
MEP		

KAN GAZLARI:

	PR Öncesi	PR Sonrası
PH		
PO ₂		
PCO ₂		
SpO ₂		

NEFES DARLIĞI ALGISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

	PR Öncesi	PR Sonrası
mMRC		

30 SANİYE OTUR KALK TESTİ (CHAIRSTANDTEST):

	PR Öncesi		PR Sonrası	
	İSTİRAHAT	BİTİŞ	İSTİRAHAT	BİTİŞ
KB				
NB				
SpO ₂				
Otur Kalk Sayısı				
Modifiye Borg skoru				

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ:

	PR Öncesi		PR Sonrası	
	İSTİRAHAT	BİTİŞ	İSTİRAHAT	BİTİŞ
KB				
NB				
SpO ₂				
Tur sayısı (1 tur 60 mt)				
Toplam Yürüme Mesafesi				
Modifiye Borg skoru				

PERİFERİK KAS KUVVETİNİN DEĞERLENDİRMESİ

	PR Öncesi		PR Sonrası	
Handgrip El Dinamometresi	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL

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

SGRQ Skoru	PR Öncesi	PR Sonrası
Semptom		
Aktivite		
Etkilenim		
Total		

HASTANE ANKSIYETE VE DEPRESYON SKALASI

	PR Öncesi	PR Sonrası
Anksiyete		
Depresyon		

3 AY İÇİNDE SOLUNUM SIKINTISI NEDENİ İLE TEKRAR HASTANE BAŞVURUSU:

1. Poliklinikkez
2. Acil Başvurusukez
3. Hastane Yatışıkezgün

Ek 4. Özgeçmiş

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Zehra SELİM EROĞLU

Doğum yeri ve tarihi : 25.04.1989/ANKARA

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

Askerlik durumu :-

E-mail adresi : dr.selimz@gmail.com

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2014 Halen AGHH Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi

2013 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

2007 Ankara Kocatepe Mimar Kemal Yabancı Dil Ağırlıklı Lise

2004 Hamdi Bulurlu İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2013-2014 Pratisyen Doktor

2014- Halen Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Toraks Derneği

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

VI-Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan klinik araştırmalar

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan klinik araştırmalar

C. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan klinik araştırmalar:

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

Ek 5. Etik Kurul





T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/1648

09.05.2018

Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

“Koah Atağında Hastanede Yatarak Kısa Süreli Pulmoner Rehabilitasyon Etkinliği” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Op. Dr. Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı