

**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**HAFİF KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER  
HASTALIĞI OLAN OLGULARDA  
FONKSİYONEL SOLUNUMSAL PARAMETRELER  
İLE KLİNİK EGZERSİZ  
TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR.YELDA KARA  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR.EYÜP SABRİ UÇAN**

**İZMİR-2011**

## **TESEKKÜR**

Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince sonsuz özveriyle, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Oya İtil** olmak üzere emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanması ve yürütülmesinde yakın ilgisi ve sonsuz manevi desteği için tez danışmanım Sayın **Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan**'a ve tezimin ilerleyişinde ve şekillenmesinde sabırla ve ilgiyle yardımlarını ve çok değerli zamanını esirgemeyen, beni yüreklendiren danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Arif Hikmet Çımrın**'a,

Hayata bakış ve mesleğim konusunda çok şey öğrendiğim değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Atila Akkoçlu**'ya,

Engin bilgisi ve hoşgörüsü ile kendisini her yönden örnek aldığı değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Oğuz Kılınç**'a,

Hayata ve mesleğime dair tecrübelerinden fazlasıyla yararlandığım değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Can Sevinç**'e ,

Desteklerini ve hoşgörülerini eksik etmeyen başta **Öğr. Gör. Uzm. Dr. Aylin Özgen** Alpaydın olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında büyük katkıları olan, Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvar'ı çalışanları sevgili **Ufuk Barış Yücel ve Derya Ceviz**'e

Her şeyimi borçlu olduğum sevgili aileme ve okul arkadaşım, hayat arkadaşım, diğer yarım canım eşim **Mürsel Kara**'ya,

Uzun ve yorucu çalışma gecelerinde huysuzluğuyla bile beni sonsuz mutlu eden, yaşama sevincimi katlayan biricik oğlum'a sonsuz teşekkürlerimle...

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	II
İÇİNDEKİLER .....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	V
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	VIII
ÖZET .....	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. KOAH.....	7
2.1.1. Tanımı .....	7
2.1.2. Epidemiyoloji .....	8
2.1.3. Prevalans .....	8
2.1.4. Morbidite.....	9
2.1.5. Mortalite .....	9
2.1.6. Patogenez .....	9
2.1.7. Fizyopatoloji .....	10
2.1.8. Semptomlar.....	12
2.2. KOAH'lı hastalarda egzersiz kısıtlamasında fizyopatogenez.....	12
2.2.1. Pulmoner nedenler .....	13
2.2.1.1. Ventilatuvar kısıtlanma.....	13
2.2.1.2. Solunum kas disfonksiyonu.....	14
2.2.1.3. Gaz değişimi.....	14

2.2.1.4. Kardiyovasküler nedenler.....	15
2.2.1.5. Periferik nedenler.....	15
2.3. KOAH'ta egzersiz kısıtlanma modelleri .....	15
2.4. KOAH'ta egzersizin önemi.....	16
2.5. Egzersiz testleri.....	17
2.5.1. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT ) .....	18
2.5.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) .....	20
2.5.2.1. KPET değerlendirmesinde kullanılan parametreler.....	23
2.5.2.2. KOAH'ta KPET yanıt profili .....	27
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
3.1. Çalışma popülasyonu .....	29
3.1.1. Örneklem yöntemi .....	31
3.1.2. Olgu grubu .....	31
3.1.3. Kontrol grubu .....	31
3.2. Solunum fonksiyon testleri .....	31
3.3. Egzersiz testleri .....	32
3.3.1. Altı Dakika Yürüme Testi ( 6DYT ) .....	32
3.3.3. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) .....	32
3.4. İstatistiksel yöntem .....	33
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....</b>	<b>47</b>
<b>7. KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>	<b>48</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

**KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı**

**GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease**

**ATS : American Thoracic Society**

**KPET : Kardiyopulmoner egzersiz testi**

**6 DYT : Altı dakika yürüme testi**

**DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü**

**DALY: Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı**

**YLD: Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar**

**VAS: Visuel analog skala**

**LTB 4 : Lökotrien B 4**

**IL 8 : İnterlökin 8**

**TNF  $\alpha$  : Tümör nekroz faktörü  $\alpha$**

**ECM : Ekstra sellüler matriks**

**Raw: Hava yolu direnci**

**PVR: Pulmoner vasküler direnç**

**TxA2: Tromboksan A2**

**VA/Q :Ventilasyon/perfüzyon**

**MVV : Maksimum istemli ventilasyon**

**EELV : Ekspiryum sonu akciğer volümü**

**EILV : İnspiryum sonu akciğer volümü**

**TLC : Total akciğer kapasitesi**

**TV : Tidal volüm**

**VE : Dakika ventilasyonu**

**IC: İspiratuvar kapasite**

**VE/VCO2 : Karbondioksit için ventilatuvar ekivalanı**

**VE/VO2 : Oksijen için ventilatuvar ekivalanı**

**PCO2 : Parsiyel karbondioksit basıncı**

**PO2 : Parsiyel oksijen basıncı**

**P(A-a) O2: Alveoler-arteriyel oksijen gradyenti farkı**

**HR : Kalp hızı**

HRR : Kalp hızı rezervi  
CO: Kardiyak debi  
VO2 : Oksijen tüketimi  
VO2max: Maksimum oksijen tüketimi  
VCO2 : Karbondioksit outputu  
VO2/HR (Oksijen pulse): Oksijen tüketiminin kalp hızına oranı  
AT, AE : Anaerobik eşik  
RER : Solunum değişim oranı  
BR: Solunum rezervi  
PETO2 : Tidal volüm sonu O2 basıncı  
PETCO2 : Tidal volüm sonu CO2 basıncı  
VR : Ventilatuvar rezerv  
VO2 /WR: Oksijen tüketiminin iş yüküne oranı  
FEV 1 : Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm  
PXT: Performans egzersiz testi  
CXT: Klinik egzersiz testi  
EKG : Elektrokardiyografi  
SFT : Solunum Fonksiyon Testi  
FVC : Zorlu vital kapasite  
FEV1/FVC : Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volümün zorlu vital kapasiteye oranı  
FEF 25-75 : Maksimum ekspirasyon ortası hava akımı hızı  
FEF 25 : Ekspire edilen vital kapasitenin % 25 'indeki akım hızı  
FEF 50 : Ekspire edilen vital kapasitenin % 50'indeki akım hızı  
FEF 75 : Ekspire edilen vital kapasitenin % 75'indeki akım hızı  
PEF : Pik ekspiratuvar akım hızı  
RV : Rezidüel volüm  
FRC : Fonksiyonel rezidüel kapasite  
W : Maksimum iş yükü  
LT : Laktat eşik  
ATP : Adenozin trifosfat

## **ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ**

**Şekil 1:** İstirahat maksimum ekspiratuvar ve inspiratuvar akım-volüm eğrisi içinde, maksimum istemli ventilasyon (MVV) eğrisi ve egzersiz sırasındaki tidal akım volüm eğrisi

**Grafik 1:** Olgu ve kontrol grubunda VO<sub>2</sub> % ve O<sub>2</sub>HR arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği

**Grafik 2:** Olgu grubunda VO<sub>2</sub> % ve O<sub>2</sub>HR arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği

**Grafik 3:** Kontrol grubunda VO<sub>2</sub> % ve O<sub>2</sub>HR arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği

**Grafik 4:** Olgu grubunda VE/VCO<sub>2</sub> ile PECO<sub>2</sub> arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği

**Grafik 5:** Kontrol grubunda VE/VCO<sub>2</sub> ile PECO<sub>2</sub> arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği

**Grafik 6:** Olgu ve kontrol gruplarında 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki eğimlerin karşılaştırılmasına ait sütun grafiği

**Grafik 7:** Olgu ve kontrol gruplarında 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki egzersiz yanıtlarının karşılaştırılması

**Grafik 8:** Olgu ve kontrol gruplarında sigara içmeye devam eden ve bırakmış olgularda 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki eğimlerin karşılaştırılmasına ait sütun grafiği

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1:** GOLD- şiddet derecelendirilmesi

**Tablo 2:** Egzersiz sırasındaki fizyolojik verilere dayanarak, KOAH'lı bir hastanın egzersiz sınırlanma modelleri

**Tablo 3:** 6 DYT mesafesinde değişikliğe neden olan faktörler

**Tablo 4:** KPET uygulama endikasyonları

**Tablo 5:** KPET kontrendikasyonları

**Tablo 6:** KPET sonlandırma kriterleri

**Tablo 7:** KPET sırasında ölçülen parametreler

**Tablo 8:** KPET parametrelerinin normal değerleri

**Tablo 9:** KPET'in KOAH'ta kullanım nedenleri

**Tablo 10:** Araştırma akış planı

**Tablo 11:** Çalışmaya alınma kriterleri

**Tablo 12:** Çalışmaya alınmama kriterleri

**Tablo 13:** Spirometre ölçüm basamakları

**Tablo 14:** Olguların genel özellikleri

**Tablo 15:** Olguların SFT parametreleri

**Tablo 16:** Olguların KPET parametreleri

**Tablo 17:** VO<sub>2</sub> max ve O<sub>2</sub>/HR ilişkisine ait korelasyon analizi

**Tablo 18:** VE/VCO<sub>2</sub> ve PETCO<sub>2</sub> ile PECO<sub>2</sub> ilişkisine ait korelasyon analizi

**Tablo 19:** Olgu ve kontrol gruplarında 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki eğimler

**Tablo 20:** Olgu ve kontrol gruplarında sigara içmeye devam eden ve bırakmış olgularda 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki eğimler



## **ÖZET**

### **HAFİF KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN OLGULARDA FONKSİYONEL SOLUNUMSAL PARAMETRELER İLE KLİNİK EGZERSİZ TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Yelda Kara, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.D.  
yelda.cihan@deu.edu.tr**

**Amaç:** Önemli mortalite ve morbidite nedeni olan ve prevalansı giderek artan bir hastalık olan KOAH'ta, halen tanı için yeni yöntemlere **gereksinim olduğu** gibi; hastalığın **şiddetini belirleyebilmek, tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek** ve hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek için yeni klinik sonuçlar ve belirteçlere gereksinim vardır. Tanı ve hastalık **şiddetini belirlemede 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) yaygın şekilde** kullanılmaktadır. Ancak KOAH'ın erken döneminde, **kllinik bulgularla ve KOAH'a bağlı** mortalite ile korelasyonu zayıftır. FEV1' den daha **güçlü başka ölçütlerin belirlenmesi** ve geçerliliklerinin gösterilmesi yararlı olabilir. Bu amaçla çalışmamızda, olgu grubunda, FEV1 esas alınarak yapılan sınıflama ile KOAH **şiddetinin kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) parametreleri ile korelasyonunu** araştırdık. Kontrol grubunda ise yakınmaları basit spirometrik ölçümler ile açıklanamamış olgularda, erken tanısal yaklaşım alternatifi olarak KPET'in kullanılabilirliğini ve her iki grupta egzersizin farklı evrelerindeki kardiyopulmoner yanıtlara neden olan fizyopatolojik mekanizmaları ortaya koymaya çalıştık.

**Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran tüm olgular değerlendirildi. GOLD kriterlerine göre hafif KOAH tanısı ile takip edilen ve yeni tanı konulmuş, **bronkodilatatör ve antiinflamatuvar tedavi almayan 40 olgu ile, anlamlı sigara öyküsü olan, solunum fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ve bronkodilatatör, antiinflamatuvar tedavi almayan, FEV1/FVC >%70 olan** 52 risk altındaki olgu Haziran 2010-2011 tarihleri arasında çalışmaya dahil edildi. Post-bronkodilatatör SFT, altı **dakika** yürüme testi (6 DYT) ile KPET uygulandı.

**Bulgular:** Hafif KOAH'lı olgularda risk grubu ile karşılaştırıldığında egzersiz kısıtlanması olduğunu saptadık. Egzersiz yanıt modelleri değerlendirildiğinde, **hafif KOAH'lı olgularda erken dönemde egzersiz kısıtlanmasının varlığını** ortaya koyduk. Risk altındaki olguları **değerlendirdiğimizde ise, sigara içmeye devam eden olgularda da**

egzersizin erken döneminde bir sınırlanmanın pik egzersiz dönemindeki kısıtlanmaya yol açtığı sonucunu bulduk

**Sonuç:** Hafif KOAH'lı olguların sigara öyküleri risk altındaki olgulardan anlamlı olarak daha fazladır. Yoğun tütün dumanı maruziyeti daha ciddi pulmoner hasara yol açmaktadır. Hafif KOAH'ta ortaya çıkan hasar, baskın olarak periferik havayollarında ortaya çıkmaktadır. Küçük havayolu hastalığı ile ilişkili olabilecek ventilatuvar fonksiyonel bozukluk efor kapasitesini etkiliyor gibi görünmektedir. Periferik havayolu hastalığının yaygınlık ve şiddetini daha hassas olarak tanıyabilen yöntemler, KOAH'ın erken tanısında spirometrik ölçümler ile birlikte kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** KOAH, kardiyopulmoner egzersiz testi, 6 dakika yürüme testi, egzersiz kısıtlanması

## **ABSTRACT**

### **RELATIONSHIP BETWEEN FUNCTIONAL PARAMETERS AND CLINICAL EXERCISE TESTS IN PATIENTS WITH STAGE 1 CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

**MD. Yelda Kara, Dokuz Eylul University School of Medicine, Pulmonary Diseases Department – Izmir, Turkey**

**yelda.cihan@deu.edu.tr**

**Aim:** COPD, which is the main reason of mortality and morbidity and of which prevalence spreads gradually, still needs new approaches for diagnosis, and it's also necessary to have clinical results and indications (symptoms) to determine severity of disease, to evaluate effectiveness of the treatment and by doing so, to analyse all aspect of the disease. FEV1 is used commonly to diagnose and determine severity of disease. However, there is a low correlation between clinical findings on the early stage and mortality stemming from COPD. It might be useful to determine and display validity of other criteriae which are more reasonable than FEV1. To this end, we studied if there is a difference in cardiopulmonary response between cases which have been diagnosed as stage 1 COPD according to GOLD criteriae and cases which are considered as a risk group to exercise.

**Method:** All cases admitted to chest diseases outpatient clinic under the body of Dokuz Eylul University Medical Faculty (DEUMF) were analysed. Two different groups of cases were included in the study; one is composed of 40 cases followed with the diagnosis of stage 1 COPD according to GOLD criteria and just diagnosed without bronchodilator and antiinflammatory treatment while the other is composed of 52 cases with FEV1 / FVC > 70 % under risk that have appropriate smoking history with no systematic disease record affecting the respiratory system and not treated with bronchodilator and antinflammatory drugs postbronchodilator pulmonary function tests (PFR), 6 minute walking test (6 MWT) and cardiopulmonary exercise testing (CPET) were applied on each group.

**Results:** When the cases with stage 1 COPD were compared with the group at risk, we determined that there is an exercise limitation. Our study on the exercise response types showed us that stage 1 COPD cases have exercise limitation at the very early stage. Taking

into consideration the cases at risk, we found out that a limitation at early stage of exercise for the cases that keep smoking causes a limitation on the highest stage of exercise.

**Conclusion:** Smoking history of cases with stage 1 COPD is apparently longer than those at risk. Intensive smoke exposure causes more serious pulmonary damage. Damage observed in stage 1 COPD occurs dominantly in peripheral airways. Ventilatory dysfunction likely to be associated with small airway disease seems to affect effort capacity. Methods, which can sensitively determine prevalence and severity of small airway disease, can be used together with spirometric measurements for the early diagnosis of COPD.

**Key Words:** COPD, cardiopulmonary exercise testing, 6 minute walking test, exercise limitation.

## **GİRİŞ ve AMAC**

FEV1, KOAH'ta tüm fizyopatolojik değişiklikler için yaygın kullanılan kabul görmüş bir belirteçtir. KOAH'ta klinik çalışmalarda ve günlük pratikte, hastalığın şiddetinin, tedavi etkisinin ve/veya hastalığın ilerlemesinin bir belirteci olarak FEV1 kullanılmaktadır [1]. KOAH sınıflaması FEV1 ve zorlu vital kapasite (FVC) üzerinden yapılmaktadır [2]. Hastalar açısından önemli olduğu için semptomlar, alevlenmeler ve sağlığa bağlı yaşam kalitesi gibi klinik sonuçların ve bunlarla ilişkili belirteçlerin çözümleri giderek daha fazla ilgi çekmekle birlikte, FEV1 dahil bu ölçümlerden hiçbirisi, tek başına KOAH patolojisindeki çeşitliliği, KOAH'ın doğasını ve şiddetini yeterince açıklayamamaktadır [1].

FEV1'in uzun dönemde aşırı düşmesi, KOAH'ın karakteristik bir anormallığıdır ve mortalite ile gerçekten ilişkili olabilir. Ancak kısa dönemde, alevlenme sırasında bile çok az değişir ve egzersiz toleransı ya da yaşam kalitesi gibi klinik bulgularla zayıf korelasyon gösterir [1]. Aynı zamanda farklı fenotipler ve farklı klinik seyir bu sınıflamanın kısıtlılığının diğer göstergeleri olarak ileri sürülür [1]. KOAH son yıllarda iyi tanımlandığı üzere, aynı zamanda akciğer dışı etkilerle seyreden bir hastalıktır. Bu nedenle, KOAH gibi karmaşık ve çok bileşenli bir bozuklukta tek bir belirteç ne kadar uygundur? Semptomlar, alevlenmeler ve sağlığa bağlı yaşam kalitesi gibi klinik sonuçların ve bunlarla ilişkili belirteçlerin ölçümleri giderek daha fazla ilgi çekmekle birlikte, FEV1 dahil bu ölçümlerden hiçbirisi, tek başına KOAH'ın doğasını ve şiddetini yeterince açıklayamamakta; tedavi etkinliğini değerlendirmekte sınırlı yarar sağlamaktadır [3]. Bu kısıtlılığı gidermek amacıyla BODE indeksi gibi farklı sınıflama önerileri yanında fenotip çalışmaları da yapılmaktadır [4].

SFT ile akciğerin ve solunum kaslarının obstrüktif ve restriktif paternleri saptanabilirken, bu test, egzersiz süresince fizyolojik sınırlama ve verim düşüklüğünün hangi patoloji nedeniyle oluştuğunu ortaya koyamaz [3]. FEV1, KOAH'ta hastalık şiddetini belirlemede en sık kullanılan SFT parametresi olmasına rağmen statik ve dinamik hiperinflasyonun derecesini dolayısıyla fonksiyonel kapasiteyi doğrudan yansıtamaz [5]. KOAH'ta hastalığın tahmin edilen ya da gerçek sonuçları ve hastalık gelişimini kontrol eden yöntemleri anlamak için fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi konusu da önem kazanmıştır [5]. KPET ise SFT'den farklı olarak mekanik faktörler nedeniyle rezervi sınırlanmış hastaların ayrımını sağlar [5,6]. Diğer taraftan KPET,

standart olarak egzersize kardiyopulmoner yanıtı **değerlendiren ve kardiyak ile pulmoner süreçleri ayrı ayrı ortaya koyarak patogeneze dair ipuçları sağlayabilen dinamik bir yöntemdir [5,6].**

KOAH'ta önemli bir sorun da, hastalığın patofizyolojisini, oldukça heterojen olan **kliniğini** ve seyrini anlamaya çalışırken, tedavi yaklaşımlarının yararlarını **değerlendirirken**, KOAH'ın karmaşık ve çok bileşenli **doğasına** yönelik yeni ve etkin **paradigmalara olan gereksinimdir.**

Mevcut yakınmaları istirahat SFT'si ile açıklanamamış olguların tanınması, belki de **varolan fonksiyonel bozukluğun gösterilmesinde henüz SFT parametreleri etkilenmemişken KPET parametrelerinin etkilendiğini** göstermek KOAH'ın erken tanısında bir alternatif olabilir mi?

Bu soruyu yanıtlayabilmek amacıyla GOLD'a göre tek farkı FEV1/FVC oranının %70'in altında olması olan hafif KOAH'lı olgular ile risk altındaki olgularda spirometrik ölçütlerden farklı olarak, egzersiz sırasında kardiyak ve pulmoner yanıtlardaki farklılığı **değerlendirmeyi amaçladık.**

## **GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KOAH**

#### **2.1.1. Tanım**

KOAH'a karşı küresel girişim stratejileri 2001 yılında yayınlanan GOLD rehberindeki tanıma göre KOAH; sigara başta olmak üzere zararlı partikül ve gazlara karşı, genetik olarak yatkın kişilerde akciğerlerde gelişen ve sistemik hale geçen, ilerleyici hava akımı kısıtlılığı ile karakterize, anormal inflamatuvar bir hastalıktır [7]. Akciğerlerde oluşan bu kronik inflamasyon; hava yolları ile akciğer parankimini etkilemekte ve sonuçta kronik bronşit, amfizem ve yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişimine neden olmaktadır [7].

2009 yılında yenilenen rehberde KOAH'ın önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu vurgulanmakta ve özellikle sistemik etkileri üzerinde durulmaktadır [2].

Bu vurgulama, KOAH'ın şiddetini ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirme ve uygun tedaviyi belirlemede hastalığa bağlı sistemik etkilerin ve eşlik eden ek hastalıkların dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir [2].

Son yıllarda dünya genelinde, sigara içme sıklığının ve yaşlı nüfusun artışına paralel olarak KOAH, yaygınlığı giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [8]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporuna göre 2001 yılında dünyada ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır [9]. KOAH'ın 2020 yılında ise üçüncü sıradaki ölüm nedeni olacağı öngörülmüştür [9].

Yine DSÖ verilerine göre 1990 yılında görülen solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak ifade edilen işgörmezlik (DALY= Disability Adjusted Life Year) nedenleri içinde onikinci sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen beşinci işgörmezlik nedeni olması beklenmektedir [10].

KOAH'ın başlıca semptomları; dispne (özellikle egzersiz intoleransı şeklinde) kronik öksürük, balgam ve sıklıkla alevlenmelerde ortaya çıkan hışıltılı solunumdur. KOAH'ın tanısı semptomların varlığı ve akciğer fonksiyonlarının ölçümü ile sağlanmaktadır. Kesin tanı standart spirometrik inceleme ile doğrulanır. Kronik öksürük ve balgam çıkarma, hava akımı kısıtlılığı gelişmeden çok önce başlar. Ancak kronik öksürük ve balgam bulunan kişilerin tümünde KOAH gelişmeyebilir [2].

Hastalığın şiddeti konusunda eğitsel amaçlı olarak yapılan basit bir sınıflama mevcut olup bu sınıflama pratik uygulamaya yöneliktir. Bu sınıflamada yer alan tüm FEV1

değerleri post-bronkodilatör değerleri ifade etmektedir. Bu sınıflamaya göre KOAH dört evrede değerlendirilir ( Tablo 1) [2].

**Tablo 1: GOLD- şiddet derecelendirilmesi**

<b>Evre 1 (Hafif KOAH)</b>	Hava akımı sınırlanması mevcuttur ( FEV1/FVC <%70 ve beklenen FEV1 >= %80). Bu bulgulara öksürük ve balgam çıkarma gibi kronik semptomlar eşlik edebilir.
<b>Evre 2 (Orta KOAH)</b>	Hava akımı sınırlanmasında kötüleşme (FEV1/FVC<%70, %50 ≤ beklenen FEV1< %80) ve genellikle semptomların ilerlemesiyle birlikte tipik olarak eforla oluşan dispne ile karakterizedir.
<b>Evre 3 (Ağır KOAH)</b>	Hava akımı sınırlanmasında kötüleşme (FEV1/FVC <%70, %30 ≤ beklenen FEV1< %50) mevcuttur.
<b>Evre 4 (Çok ağır KOAH)</b>	Ağır hava akımı sınırlanması (FEV1/FVC <%70 , beklenen FEV1 < %30) veya solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliğinin klinik bulgularının varlığı ile karakterizedir.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH geçmişteki tanımlama sorunları nedeniyle hakkında yeterli epidemiyolojik verilerin olmadığı bir hastalıktır [2]. Hastalığın herkes tarafından kabul görmüş tanımı ve standart tanı yöntemlerinin bulunmaması yeterince tedavi edilememesine neden olmuştur [11]. Hastalık sürecinde solunum fonksiyonlarında %50'lere ulaşan kayıp gelişinceye kadar klinik olarak belirgin semptomların ortaya çıkmaması da tanı ve tedavi yetersizliğine yol açmıştır [10]. Bu nedenlerle bugüne kadar elde edilen verilerle hesaplanan epidemiyolojik ölçütler, sorunun sadece küçük bir bölümünü yansıtmaktadır [10].

### 2.1.3. Prevalans

DSÖ desteği ile yapılan 'Küresel Hastalık Yüğü' araştırmasında 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde binde 9.34, kadınlarda ise binde 7.33 olarak tahmin edilmiştir [12]. Ancak bu tahminler tüm yaş gruplarını içermekte olduğu için daha ileri yaşlardaki gerçek KOAH prevalansını olduğundan daha düşük öngörmektedir. KOAH prevalansı, yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak artmaktadır. Hastalık erkekler arasında daha yaygındır. Gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek



ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir [2].

#### **2.1.4. Morbidite**

Son yıllarda DSÖ tarafından KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmelerde ‘DALY’ (Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) ve ‘YLD’ (sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar) parametreleri kullanılmaktadır [9]. DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde onikinci sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen beşinci, 2030 yılında ise en sık görülen yedinci DALY nedeni olması beklenmektedir [13].

#### **2.1.5. Mortalite**

KOAH terminolojisindeki farklılıklar, hastalığın yeterince bilinmemesi ve bu nedenle yeterince teşhis edilememiş olması ve genel kabul gören tanısal standartların bulunmaması nedeniyle bu hastalığa yönelik mortalite verilerinin güvenilirliği sınırlıdır. KOAH halen dünyada en sık görülen dördüncü ölüm nedenidir. 2005 yılında yaklaşık 3 milyon kişi KOAH nedeni ile lmştir yani ölüm nedenlerinin yaklaşık %5’inden KOAH sorumludur [14]. KOAH’a bağlı ölümlerin %90’ı düşük ve orta gelirli ülkelerde olmaktadır.1990 yılı itibariyle tüm dünyada 6. sıradaki ölüm nedeni iken, 2020 yılında 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir [12].

#### **2.1.6. Patogenezi**

KOAH’ta patolojik değişiklikler, hava yolu, parankim ve damarsal yapıların tümünde izlenebilmektedir. st hava yollarında tıkcayıcı nitelikte değişiklikler, periferik hava yolları ve akciğer parankiminde kalıcı değişiklikler ile bunlara eşlik eden akciğerin damarsal yatağında değişiklikler izlenir [15, 16].

KOAH’ın semptomları, fonksiyonel anormallikleri ve komplikasyonları altta yatan inflamasyon temeli üzerinden açıklanabilmektedir. KOAH gelişimine yol açan solunan gazlar ve zararlı partiküller akciğerde kronik inflamasyona neden olur, doku harabiyetini indükler, harabiyetin sınırlanmasını sağlayan savunma mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar. Böylece, akciğerde meydana gelen kronik inflamasyon sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankimal hasar ve damarsal değişiklikler ortaya çıkar [15, 17].

Bronş duvarının histopatolojik incelemesinde duvar epitelinde yer yer harabiyet, periferik hava yollarında goblet hücrelerinin sayısında artış, **epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T lenfosit birikimi** izlenmektedir. Ayrıca bronş duvarında geçirgenlik artışına bağlı olarak ödem ve düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır [15, 18].

Bu **inflamasyondaki** başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller ve CD8+T lenfositlerdir. Aktive olan bu inflamatuvar hücrelerden **lökotrien B4 (LTB 4), interlökin 8 (IL 8), tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )** gibi mediatörler salınarak doku harabiyetine ve **mukus aşırı** salgınımına neden olur. Akciğerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre **göçü olurken, inflamatuvar hücrelerden akciğer ekstrasellüler matriksini (ECM) parçalayan** nötrofil elastaz gibi proteinazlar salgılanır ve ECM hasarı ortaya çıkar. İnflamasyonun yanı sıra proteaz-antiproteaz dengesinde bozulma ve **oksidatif stresin de KOAH patogeneğinde** önemli rol oynadığı bilinmektedir [15-17, 19].

**Tüm bu patolojik değişiklikler;** hava yolu direnç artışına ve hava yollarını açık tutan alveolar tutamakların kaybı ile ekspiryumda gerekli itici basıncın sağlanamaması sonucu **gelişen** hava akım kısıtlılığına yol açar. [15, 17].

### **2.1.7. Fizyopatoloji**

KOAH'a özgü **fizyopatolojik değişiklikler** sırasıyla; aşırı mukus üretimi, siliyer fonksiyon kaybı, hava akım kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, **pulmoner hipertansiyon ve sonucunda gelişen kor pulmonaledir** [2].

KOAH'ta **lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar mediatörlerin** etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış **meydana gelir** [15].

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu **aşırı** eforla daha da artan ekspiratuvar hava akım kısıtlılığıdır. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması hava yolu **direncinde artma ve akciğerin elastik geri çekilme (recoil) gücünde azalmaya** bağlı olarak ekspiratuvar hava akımı için gerekli olan itici basınçta azalma sonucunda ortaya çıkar [5].

İnflamatuvar hücrelerin rol aldığı bu kronik parankimal inflamasyon ve proteaz-**antiproteaz dengesizliği** KOAH'lı hastalarda parankimal hasara yani amfizeme **neden olur** [17, 20].

KOAH'ta **hava yolu obstrüksiyonu elastin-kollajen ağının parçalanması** sonucunda gelişen elastik recoil kaybı ve periferik hava yollarında **gelişen fibrozise** bağlıdır. Hafif obstrüksiyon maksimum akım volüm **eğrisinin ekspiratuvar kolunda konkavlaşma** ile

saptanabilir. Orta-ileri KOAH'ta ise başta FEV1 olmak üzere hava akım hızlarında azalma ile hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında ise azalma gözlenir [21].

Sağlıklı kişilerin, egzersiz durumunda artan ventilatuvar ihtiyacı karşılayacak şekilde akciğer volümlerini ve akım hızlarını arttıracak rezervi bulunur. İleri dönem KOAH'lı hastalarda ekspirasyonda tidal akım maksimum akım hızına eşittir, zaman zaman onu geçebilir. Buna hava akım kısıtlanması adı verilir. Egzersiz sırasında ise bu hastaların tidal volümü sağlamaları için yüksek volümlerde solunmaları gerekir ve bu da solunum işini arttırarak dispneye neden olur [5, 21].

KOAH'ta hava yolları, ekspiratuvar akımda kısıtlanma ile dinamik kompresyona uğrayarak normalden erken kapanır ve hava hapsi meydana gelir [21].

KOAH'lı hastalarda solunum işinde artma, hava hapsi, malnütrisyon ve sistemik inflamasyona bağlı olarak; kas kitlesi kaybı, gaz alışverişinde bozulma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas disfonksiyonu gelişmekte ve kas gücü azalmaktadır. Obstrüksiyonun şiddeti arttıkça tidal volüm de azalır. Dakika ventilasyonunu sabit tutmak için solunum frekansı artar. Solunum frekansının artması hiperinflasyonu daha da arttırır. [22].

KOAH'ta proteazlar ve oksidanların zarar verdiği parankimde alveol duvarı ile birlikte, pulmoner arter kapillerleri de zarar görür ve anatomisi bozulur bu nedenle ventilasyona ek olarak perfüzyon da etkilenir [22].

Hava yolu direncinin artması ile alveollerin ekspiryumda boşalması zorlaşır. Bu durum alveollerin duvar geriliminin artmasına ve duvardaki kapillerlere baskı uygulanmasına neden olur. Benzer şekilde büll ve kist alanlarındaki distansiyon da periferindeki pulmoner kapillerlere mekanik baskı yaparak perfüzyonun daha fazla etkilenmesine neden olur [22].

KOAH'ta hipoksi, trombositlerden Tromboksan A2 (TxA2) yapımını da arttırarak pulmoner arter kapillerlerinde trombüs oluşmasına neden olur. Hipoksi, pulmoner arter endotel hücrelerini uyararak kapiller duvarındaki düz kas hücrelerini spazm yönünde etkiler ve 'hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon' oluşur. Pulmoner arter alanlarında hipoksik vazokonstrüksiyon, trombüs ve emboliler nedeniyle meydana gelen kısıtlanmalar da perfüzyonu olumsuz yönde etkiler [23].

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (VA/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olur [5,22].

VA/Q oranının dağılımı altta yatan patolojiye göre farklılık gösterir. **Amfizemde parankim harabiyeti sonucunda kapillerlerin parçalanması** ile perfüzyon bozulmuştur. Bu durumda VA/Q oranının yüksek olduğu **alanlar oluşur**. **Amfizemin hakim olduğu hastalarda hipoksemi ileri dönemlere kadar hafiftir ve hiperkapni de belirgin değildir**. **Kronik bronşitte** ise hava yollarında daralma nedeniyle ventilasyon bozulur ve VA/Q oranı belirgin olarak azalır. Bu grupta erken dönemde hipoksemi ve hiperkapni görülebilir. **Yine VA/Q bozukluğuna bağlı olarak fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları normal kişilere göre belirgin olarak artar [24]**.

### **2.1.8. Semptomlar**

KOAH'ın ana semptomları; öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığıdır. Nefes darlığı KOAH'lı hastalarda iş **görmezliği** ve hastalığa **bağlı** anksiyeteyi oluşturan **en** önemli semptomdur. KOAH ilerledikçe nefes darlığı, eforla daha fazla **ilişkilendirir ve bu** efor dispnesi egzersiz sırasında ekspiryum sonu **hacimdeki değişiklikler, yani** hiperinflasyon neticesinde ortaya çıkar [25].

**Göğüs ağrısı diğer bir semptomdur**. Eşlik eden bir kalp hastalığına bağlı da olabilir. KOAH'ın sistemik etkilerine bağlı olarak iştahsızlık ve kilo kaybı ileri evre hastalıkta sık görülür ve **solunum işindeki ve TNF  $\alpha$  yapımındaki artış ile ilişkilendirilmiştir [23]**.

### **2.2. KOAH' lı hastalarda egzersiz kısıtlanmasında fizyopatogenez**

KOAH'ta, hastalığın progresyonu ile paralel olarak egzersiz kapasitesinde **azalma** gözlenir. Sıklıkla nefes darlığı, yorgunluk ve bacak ağrısı **şeklinde kendini gösterir [26]**.

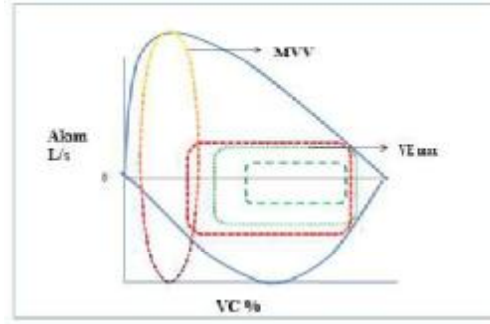
KOAH'lı hastalar genellikle nefes darlığına bağlı egzersiz intoleransı tanımlar. Egzersize ventilasyon cevabının bozulmasının nedeni, **hava yolu obstrüksiyonudur**. Nefes darlığının yanında pulmoner gaz **değişim anormallikleri ve genel olarak kondüsyon eksikliği** egzersizi sınırlayan diğer faktörlerdir [27]. KOAH hastalarında egzersiz intoleransı köken olarak çok faktörlüdür. Bu faktörler **büyük ölçüde bağımsızdır ve hastadan hastaya değişen** farklı kombinasyonlar şeklinde ortaya çıkarlar. Önemli bir nokta da bir hastadaki egzersiz intoleransının istirahatteki **solunumsal ve kardiyak göstergelerden** yola çıkılarak önceden tahmin edilemeyeceğidir [28].

## 2.2.1. Pulmoner nedenler

### 2.2.1.1. Ventilatuvar kısıtlanma

KOAH'ta solunumsal kısıtlanma egzersiz toleransında **azalmaya neden olur**. Artan ventilatuvar ihtiyacın, azalan ventilatuvar kapasite ile **karşılanamaması** nedeniyle gelişmektedir [29].

Ventilatuvar rezervi etkileyen iki temel faktör; ventilatuvar talep ve ventilatuvar kapasitedir. Ventilatuvar talep, ölü boşluk ventilasyonu dahil olmak üzere; hipoksemi, vücut ağırlığı, metabolik hız, kardiyopulmoner fitness düzeyi gibi faktörlerden etkilenir. Havayolu direnci, elastik geri çekme kuvveti ve akciğer volümleri başta olmak üzere, solunum kas fonksiyonu, kas kitlesi, yaş ve ilave diğer hastalıklar ventilatuvar kapasiteyi etkileyen önemli faktörlerdir [30].



**Sekil 1:** İstirahat maksimum ekspiratuvar ve inspiratuvar akım-volüm eğrisi içinde, maksimum istemli ventilasyon (MVV) eğrisi ve egzersiz sırasındaki tidal akım – volüm eğrisi

KOAH'ta hafif egzersiz esnasında bile ekspiratuvar akım kısıtlılığı gelişmekte ve **ekspiryum sonu akciğer volümü (EELV)** artmaktadır [31]. Bu durum, ventilatuvar kısıtlanmanın önemli bir göstergesidir. Böylelikle **gelişen dinamik hiperinflasyon; inspiratuvar kas uzunluğunu** azaltır, solunum işi ve oksijen tüketimini artırır, inspiratuvar kas endurans zamanını kısaltır [31].

Bu olgularda pik egzersiz sırasında ise akım kısıtlanması tüm ekspiryumu içerir; aynı zamanda inspiratuvar akım kısıtlanması da görülür ve egzersizdeki inspiratuvar akım-volüm eğrisi hemen hemen maksimum inspiratuvar akım ile üst üste örtülür [31].

İnspiratuvar akım rezervi önemli ölçüde azalır. **İnspiryum sonu akciğer volümü (EILV), total akciğer kapasitesi (TLC)'ne yaklaşır.** EILV'deki bu artış (EILV/TLC >%90) ventilatuvar kısıtlanmanın önemli bir göstergesidir [30].

Bazı KOAH hastalarında, egzersiz sırasındaki ekspiratuvar akım hızı istirahatteki akım hızını geçer. Bu bulgu şiddetli KOAH olgularının yanısıra hafif ve orta olgularda da olabilir. **Bunun sebepleri; torasik gaz kompresyonu,** derin inspirasyon esnasında havayolu **kompresyonu, akciğerden eşit dağılım göstermeyen hava atılımıdır** [27].

Solunum sayısındaki belirgin artışa rağmen **tidal volüm (TV)'ün, benzer dakika ventilasyonu (VE)'na sahip sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında,** KOAH'lı olgularda düşük olduğu gözlenir [27]. **KOAH'ta dinamik hiperinflasyon nedeniyle körleşmiş bir TV ve inspiratuvar kapasite (IC) cevabı vardır** [27].

#### **2.2.1.2. Solunum kas disfonksiyonu (Dinamik hiperinflasyon)**

KOAH'ta akciğer elastik recoil gücünün azalması, hava yolu direncinde artış, ekspiratuvar akımda kısıtlanma, solunum frekansında artış **gibi nedenlere bağlı** olarak **ekspirasyon süresi tamamlanmadan yeni inspirasyonun başlaması** gibi faktörler pulmoner hiperinflasyona neden olmaktadır [21]. Alveolar duvar hasarı nedeniyle destek yapısından mahrum kalan periferik hava yolları pozitif plevral basıncın etkisiyle ekspirasyon sırasında **dinamik kompresyona uğrar** ve normalden erken kapanır. Buna bağlı olarak ekspirasyon bitiminde akciğerlerde bulunan hava volümü artar, **hava hapsi meydana gelir.** **Pulmoner hiperinflasyon fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)'nin TLC'sinin üzerine çıkması** olarak tanımlanır [21].

Egzersiz esnasında inspiyum için gerekli basınç ile rezerv güç arasındaki ilişki bu hastalarda egzersiz kapasitesini kısıtlayan faktörlerden birisidir [30]. **Dinamik hiperinflasyonun oluşturduğu** elastik yük ise inspiratuvar kasların fonksiyonlarının bozulmasına, egzersiz sırasında solunum işinin artmasına, dispneye ve ventilatuvar kapasitede azalmaya yol açmaktadır. **Dinamik hiperinflasyona bağlı** olarak bu olgulardaki egzersiz sırasında görülen ventilasyondaki artış TV artışı ile değil, frekansın artışı yoluyla sağlanmaktadır. Bunun sonucunda inspiratuvar kaslara **ek bir yük binmektedir** [32].

#### **2.2.1.3. Gaz değişimi**

V/Q oranının azalması, **şantlar, hipoventilasyon ve difüzyon defekti nedeniyle** ortaları KOAH'ta egzersizle parsiyel oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>) azalır. **İleri evre KOAH**

olgularında arteriyel hipoksemi kaslara oksijen dağılımında azalmaya neden olarak egzersiz performansını etkiler [5].

KOAH'ta dakika ventilasyonunun karbondioksit tüketimine oranı (VE/VCO<sub>2</sub>)'nda artma vardır. Metabolik asidoza karşı körleşmiş bir VE cevabı nedeniyle alveoler ventilasyon azalmıştır. Bu nedenle parsiyel karbondioksit basıncı (PCO<sub>2</sub>) artabilir veya değişmez [33].

#### **2.2.1.4. Kardiyovasküler nedenler**

Egzersiz kısıtlanmasının kardiyovasküler nedenleri; atım volümünün azalması, anormal kalp hızı (HR) cevabı ve dinamik hiperinflasyonun ortaya çıkardığı hemodinamik değişikliklerdir. KOAH'ta genellikle kardiyak output (CO), oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>) ile paralel olarak artar. Pik egzersizde VO<sub>2</sub>'deki azalma ile beraber CO da azalır [33].

Oksijen pulse oranı (O<sub>2</sub>/HR) da ventilatuvar kısıtlanma, hipoksemi ve hemodinamik değişiklikler sonucunda azalabilir [33].

Egzersizde pulmoner vasküler direnç (PVR) artışı nedeniyle pulmoner arter basıncı artar, özellikle orta ve ileri KOAH'ta sağ ventrikül fonksiyonlarını bozarak egzersiz kısıtlanmasında etkili olabilir [33].

#### **2.2.1.5. Periferik nedenler**

KOAH'ta iskelet kası kitlesinde azalma, fibril tiplerinde değişim, oksidatif kapasitede azalma, kas gücünde ve enduransında azalma gözlenir [5]. Kas fibrilleri tip IIb lehine artış gösterir. Tip IIb fibriller hızlı kasılabilme özelliğinde olan ancak oksidatif kapasitesi düşük olan fibrillerdir [5].

Egzersizde laktik asitte artma ve hücre içi düşük pH, bu olgularda bozulmuş oksidatif kapasite ve erken anaerobik metabolizma gelişimini gösterir [32].

### **2.3. KOAH'ta egzersiz kısıtlanması modelleri**

Wasserman tarafından önerilen 9 panel grafiğe özel referans verilerek egzersiz verilerinin yorumlanmasına bütünsel bir yaklaşım kullanılabilir [34]. VE, HR, kan gazları ve anaerobik eşik (AT) gibi anahtar parametreler öngörülen ilgili değerleri ile karşılaştırılarak, egzersiz sınırlamasına neden olan fizyolojik bozukluklar 4 ana tip olmak üzere belirlenebilmektedir [34]. KOAH'taki egzersiz sınırlamasının ayrı tipleri ile ilgili olarak bilimsel bir fikir birliği olmamasına rağmen, bu tanımlar literatürde sık sık

kullanılmaktadır [35]. Kantitatif kriterler mümkün **oldu**ğunca fizyolojik sınırlarla paralel olarak seçilmiştir [35].

**Tablo 2:** Egzersiz sırasındaki fizyolojik verilere dayanarak, KOAH'lı bir hastanın egzersiz sınırlanma modelleri

<b>Ventilatuar sınırlanma</b>	[<11 l/dk'lık solunum rezervi (MVV – VE) ya da tahmin edilen <%15] (tahmini %)] ve/veya artan PaCO <sub>2</sub> ve/veya oksijen alımı sınırlaması işaretleri olmadan azalan PaO <sub>2</sub> .
<b>Oksijen alımı sınırlanması</b>	[artan alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı egzersiz sırasında PaO <sub>2</sub> <8 kPa ile kombinasyon halinde P(A – a)O <sub>2</sub> >4.6 kPa].
<b>Kardiyosirkülatuar sınırlanma</b>	Kardiyovasküler hastalık ya da azalan fiziksel kondüsyon ve maksimum iş yüküne bağlı asidoza ( Δ baz fazlalığı > 8 mEq/l) ayrılmıştır ( hasta öngörülen maksimum HR ya da <15 atım/dk HR rezervine ulaşmıştır.)
<b>Semptom sınırlanması</b>	Fizyolojik verilere dayanan maksimum egzersiz yok ancak hasta semptomlardan dolayı bırakabilir.
<b>Kombine sınırlanmalar</b>	(Ventilatuar ve kardiyosirkülatuar sınırlama ya da ventilatuar ve oksijen alımının sınırlanması). İki eş zamanlı neden arasında seçim yapılamadığında bu grup seçilir.

#### 2.4. KOAH'ta egzersizin önemi

KOAH tedavisindeki yenilikler arasında tamamlayıcı oksijen terapisi ve sigarayı bıraktırma tedavisi yer almaktadır [36]. Her ikisinin de mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir.

Bu sonuçların her ikisi de hastalar ve klinisyenler için önem arz etmekle birlikte yine de hastanın kendi sağlığına dair global bakış açısını kapsamayabilmektedir. Hasta için semptomların giderilmesi ve iyileşen fiziksel fonksiyon daha fazla önem arz edebilmektedir [36]. KOAH hastalarından gelen başlıca şikayetler, genellikle dispne ve egzersiz intoleransı olmaktadır. Bu şikayetler karşısında bu hastalara pulmoner rehabilitasyon planlanabilir.

Pulmoner rehabilitasyonun teröpatik bir müdahale olarak değerlendirilmesi bir dizi sonuç ölçütüne bağlıdır ve bu tarz programlara katılımın klinik olarak sayısız faydalı etki



sağladığı tespit edilmiştir. Bu faydaların arasında kardiyopulmoner egzersiz testleri ve submaksimal egzersiz testlerinde ölçülen egzersiz toleransında iyileşme, hastanın kendi tarafından bildirilen fonksiyonlarda iyileşme, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde iyileşmeler, günlük yaşam aktiviteleri ve günlük yaşam enstrümantal aktivelerinde iyileşmiş performans ve hasta semptomlarında azalma yer almaktadır [37, 38].

Sağlık sonuçları genel olarak tedavilerin etkinliğini test etmek için kullanılan hedef noktaların kapsamlı bir bütünüdür ve de ölüm ile FEV1 gibi objektif ölçüleri içine almaktadır. Hastaların kendileri tarafından rapor edilen sonuçlar tedavi etkinliğini test etmek için giderek daha fazla oranda kullanılmaktadır [39]. Hastaların kendi bildirdikleri sonuçları incelerken yapılan tanımlamalarda dikkat çekici ayrılıklar göze çarpabilir. Egzersiz ve sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemek için, egzersiz ve sonuçları arasındaki ölçütlerin iyi tanımlanması gerekmektedir. Hastaların sağlık durumları ve semptom algılamalarına dayanan sonuçları tespit ve tayin etmek kafa karıştırıcı olabilmektedir [39]. Bu kafa karıştırıcı durum, egzersiz kapasitesi ölçülerek sayısallaştırılabilir ve ortadan kaldırılabilir.

## 2.5. Egzersiz testleri

Egzersiz testi ile organizmanın metabolik durumu, kardiyak, pulmoner, nöromusküler sistemlerin fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesi yoluyla farklı patolojilerin aydınlatılması amaçlanır [34].

Performans egzersiz testi (PXT) ve klinik egzersiz testi (CXT) olmak üzere iki genel egzersiz testi disiplini mevcuttur. Performans egzersiz testi; genellikle sağlıklı bireylerde aerobik kapasitenin veya kondüsyonun değerlendirilmesi, egzersiz reçete edilmesi, egzersiz eğitimine cevap ve yaşam şeklinin değiştirilmesinin değerlendirilmesinde kullanılır [29, 34]. Klinik egzersiz testleri ise; hastalık semptom ve bulguları olan bireylerde teşhis, risk değerlendirilmesi, hastalık seyrinin takibi ve tedavi girişimlerine cevabın ortaya konulmasında kullanılır [29, 34].

Bir egzersiz cevabı, bir dizi değişken göz önüne alınarak normal ya da anormal olarak değerlendirilir. Bu değerlendirmenin boyutu; açıkça uygulanan egzersiz testinin tipine, ne kadar verinin elde edildiğine ve beklenen normal cevabın ne olduğuna bağlıdır [34]. Normal cevap, maksimal veya submaksimal efor düzeyinde tanımlanabilir. Diğer taraftan, herhangi bir anormallik tespit edildiğinde bilinen anormal egzersiz cevap modellerine göre nitelendirilir [34].

Egzersiz testinin kardiyovasküler sebeplerle sonlandırılması normal olabilir, fakat anormal bir kardiyovasküler cevabı ya da bozulmuş oksijen taşınması ile ilişkili olduğu zaman, kalp veya dolaşım hastalıklarına işaret eder veya uygulanmakta olan tedavinin etkisi olabilir [29].

Solunumsal sınırlama genellikle anormaldir ve solunum kaslarının ya da akciğerin hastalıklarına işaret eder. Bazen solunumun anormal kontrolüne bağlı olarak ventilasyon yetersizliği görülür [29].

Daha komplike egzersiz testi tipleriyle pulmoner gaz değişim anormallikleri tespit edilebilir. Bu tip anormallikler genellikle pulmoner dolaşım ya da akciğer hastalıklarının bir göstergesidir. Azalmış aerobik kapasite ve egzersize metabolik cevabın bozulması, kalıtsal ya da edinilmiş kas hastalıklarının neden olduğu kas metabolizması bozukluklarından da kaynaklanabilir [29].

### 2.5.1. Altı Dakika Yürüme Testi ( 6 DYT)

6 DYT, KOAH'lı hastaların fonksiyonel kapasitelerini belirlemek, tedavi yanıtını değerlendirmek, morbidite ve mortalite tayini yapmak amacıyla kullanılan bir testtir [33, 40]. 6 DYT, ATS rehberi tarafından standardize edilmiştir [33, 40].

Bu test düz bir koridor boyunca (20,30,40,50 metre koridorda) yürüyebildiği en yüksek hızda yürüyen hastanın altı dakika içinde maksimum yürüme mesafesinin metre cinsinden ölçümüne dayanır [33, 40].

6 DYT'de hastalara, egzersiz öncesi ve bitişinde ise visuel analog skala (VAS) veya modifiye BORG skalası kullanılarak dispne derecesi skorlanır [33]. Tekrarlayan testler ile daha iyi ve doğru sonuçlar alınmaktadır. İki test arasında en az 30 dakika süre olmalıdır [33].

Günümüzde en sık kullanım alanı; pulmoner rehabilitasyon, volüm küçültücü cerrahi, akciğer transplantasyonu gibi çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliğini araştırmaktır [40, 41].

Testi değerlendirmek için kabul edilmiş bir değer mevcut değildir. Bu konu ile ilgili çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Tablo 3'de 6 DYT'nde değişkenliğe yol açabilecek çeşitli faktörler bulunmaktadır. Dolayısıyla çalışmaların sonucunda elde edilen normal yürüme mesafesi değerleri de farklı olmaktadır. Redelmeier ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada 6 DYT'nde tedavi yanıtının iyi olduğunun söylenebilmesi için yürüyüş mesafesinin tedavi öncesi değerlere göre en az 54 m artmasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir [42]. Enright ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağlıklı popülasyonda kadınlar için ortalama yürüme mesafesi yaklaşık olarak 500 m, erkekler için ise 580 m bulunmuştur

[43]. Troosters ve ark. ise yaşları 50 ila 85 arasında değişen 51 sağlıklı olguyu incelemiş ve ortalama yürüme mesafesini 630 m olarak rapor etmişlerdir [44]. 6 DYT için referans değer belirlenebilmesi için standart prosedürlerin kullanıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6 DYT, kardiyopulmoner egzersiz testinde ölçülen maksimum oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>max) ile güçlü pozitif korelasyona sahip olup bu nedenle KOAH, konjestif kalp yetmezliği, vasküler hastalıklar, nöromusküler hastalıklarda olduğu gibi fonksiyonel kapasiteyi ölçmek için kullanılan bir testtir [40]. Egzersiz kapasitesinin submaksimal düzeyini yansıtır. 6 DYT için mutlak kontrendikasyon son bir ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü ve anstabil anjina öyküsü olmasıdır [40].

**Tablo 3: 6 DYT mesafesinde değişikliğe neden olan faktörler**

<b>Daha kısa mesafe</b>	<b>Daha uzun mesafe</b>
<b>Hasta ile ilişkili faktörler</b> Kısa boylu olmak Yaşlı olmak Kadın olmak	<b>Yüksek motivasyon</b>
<b>Teknik faktörler</b> Testin kısa tutulması Testin iyi anlatılmaması	<b>Testi daha önceden yapmış olmak</b>
<b>Girişimler</b> Oksijen tedavisi Pulmoner rehabilitasyon	
<b>Altta yatan hastalıklar</b> <b>Akciğer hastalığı</b> <b>Koroner hastalık</b> <b>Anemi</b> <b>Kas-iskelet sistemi</b> hastalıkları <b>Nörolojik hastalıklar</b>	

### **2.5.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET)**

Egzersiz sırasında iskelet kaslarının artan enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oksijenin atmosferden alınıp mitokondrilere taşınması sırasında oluşan olayların koordine bir şekilde birbirini takip etmesiyle egzersiz normal bir şekilde tamamlanır.

KOAH'lı olgularda yapılan çalışmalar, egzersizdeki aerobik kapasite ve fonksiyonel rezervin istirahat solunum fonksiyon testleri ve diffüzyon kapasitesinden doğru olarak tahmin edilemeyeceğini göstermektedir. Bu nedenle KPET egzersiz kısıtlanmasına neden olan faktörleri belirlemenin yanı sıra fonksiyonel bozukluğun derecesini tespit edecek ve tedaviye cevabı değerlendirmekte yararlı olacaktır [45].

Maksimum şiddette egzersiz için gerekli olan O<sub>2</sub> miktarı, O<sub>2</sub> transport zincirinin O<sub>2</sub> taşıma kapasitesini geçerse veya organlar bu strese yanıt vermekte yetersiz kalırlar ve semptom verilerse egzersiz kısıtlanmasından söz edilir. Sonucunda ekstremitte yorgunluğu, nefes darlığı, göğüs ağrısı veya kladikasyon gibi semptomlar ortaya çıkacaktır [46,47].

KPET günümüzde egzersize katılan organların ayrıntılı değerlendirilmelerine imkan veren gelişmiş sistemler ile yapılmaktadır. Bu sistemler verilerin kaydedilmesi ve saklanması sağlayan bir bilgisayar, egzersizin yapılacağı treadmill veya bisiklet ergospirometresi, gaz konsantrasyonlarının ölçülebilmesi için metabolik analizör, akım ve volümlerin ölçülebilmesi için flow sensörler, elektrokardiyografinin (EKG) monitörizasyonu için monitörler ve pulse oksimetreden oluşur [33].

Bu amaçla koşu bandı (treadmill) ve bisiklet ergospirometresi olmak üzere iki tür cihaz kullanılabilir. Treadmill'de yük, yürüme yüzeyi hızı ve eğim ile belirlenir. Avantajları bisiklet ergospirometresine göre daha fazla kas grubunu çalıştırması, pik/max VO<sub>2</sub> değerinin %7-10 daha yüksek olması, maksimum egzersize daha çabuk ulaşılmıştır. Ucuz olması ve hasta uyumunun daha kolay olması da diğer avantajlarıdır. Dezavantajları ise geniş yer kaplaması, düşme riski, testi sonlandırmanın zorluğu ve bu cihaz ile iş yükünün hesaplanamamasıdır. Bisiklet ergospirometresinde ise yük, pedal direnci ve pedal çevirme hızı ile belirlenir. İş yükü, kilo, boy ve yaşa göre istirahat O<sub>2</sub> harcaması gözönünde bulundurularak hesaplanır. Avantajları ise; az yer kaplaması, EKG, kan basıncı ve saturasyon takibinin kolay olması, artefaktın ve düşme riskinin daha az olması, ramp ve endürans testi için daha uygun olmasıdır. Dezavantajı ise iyi bir uyum ve koordinasyon gerektirdiğinden bazı hastalar için daha zor ve rahatsız olmasıdır [48].

KPET'de metabolik ölçümler ve verilerin işlenmesi için ekspire edilen havada O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> outputu ölçülür. Bu amaçla 'mixing chamber' yöntemiyle belli aralıklarla bir ortamda

**toplanan hava gazlar yönünden değerlendirilir.** Bu sistem O2 ve CO2'in devamlı ölçümüne olanak tanır. Burada bir valf aracılığı ile hastanın ekspire ettiği hava bir çembere gider O2 ve CO2 çemberin distal ucunda devamlı olarak ölçülür. **Ekspire edilen** havanın volümü de her nefeste ölçülür ve O2 ve CO2 hesaplanır. Basamaklı (Steady-state) egzersizler için uygun olan bu sistem egzersiz steady state olmadığı zaman hatalı sonuçlar verebilir. İş yükünün basamaklı olarak arttığı testlerde bu sistem güvenli olarak kullanılabilir [33].

**Bisiklet ergospirometre protokolleri basamaklı, rampa ve sabit iş yükü olmak üzere üç çeşittir.** Klinik pratikte en çok kullanılan, basamaklı **artan protokoldür.** Bu testte hastalar üç dakika bazal, sonraki üç dakika pedala herhangi bir direnç uygulamadan ve daha sonra iş yükü dakikada bir 5-25 watt arasında artırılarak pedal çevirirler. Bu sırada pedal çevirme hızı 40-70 arasında olmalıdır [33]. Maksimum **aerobik kapasiteye 8-12 dakikada ulaşılır** ve bu sürenin sonunda parametreler değerlendirilir.

Ramp protokolü de hemen hemen basamaklı olanın aynısıdır ve tek farkı bu testte **egzersiz boyunca pedala verilen yük sabit bir şekilde artar** [27].

**Tablo 4:** KPET uygulama endikasyonları [33]

<b>1. Egzersiz toleransının değerlendirilmesi</b>
<b>2. Teshis edilmemiş egzersiz intoleransının değerlendirilmesi</b>
<b>3. Kardiyovasküler hastalığı olan hastaların değerlendirilmesi</b>
<b>4. Respiratuvar hastalık ya da semptomları olan hastaların değerlendirilmesi</b>
<b>5. Preoperatif değerlendirme</b>
<b>6. Pulmoner rehabilitasyon için egzersizin değerlendirilmesi</b>
<b>7. Akciğer, kalp transplantasyonları öncesi değerlendirme</b>

KPET uygulaması öncesi hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri alınmalı, hastalar test hakkında bilgilendirilmelidir. Testten önce spirometrik ölçümler yapılmalıdır. Eger tıbbi öyküde **Tablo 5'te belirtilen kontrendikasyonlar var** ise test yapılmamalıdır [33].

**Tablo 5:** KPET kontrendikasyonları [33]

<b>KPET mutlak kontrendikasyonları</b>	<b>KPET rölatif kontrendikasyonları</b>
<b>Son 4 haftada miyokard infarktüsü</b>	<b>Sol ana koroner</b> arter daralması
Unstabil anjina	Kalp kapaklarında orta derece daralma
<b>Semptomatik ve hemodinamik bozulmaya neden olan aritmiler</b>	Ağır arteriyel hipertansiyon
<b>Akut myokardit veya perikardit</b>	<b>Belirgin pulmoner hipertansiyon</b>
Semptomatik ileri derecede aort darlığı	Aritmi
Kontrol altına alınamayan kalp yetmezliği	<b>Hipertrofik kardiyomiyopati</b>
<b>Akut pulmoner emboli</b>	<b>Derin ven trombozu</b>
Ortopedik engel	İleri derecede atriyoventriküler blok
<b>FEV1 &lt; %30 beklenen</b>	
<b>PaO2 &lt; 50 mmHg</b>	
<b>PaCO2 &gt;70 mmHg</b>	

Hastalar test sırasında dayanabildikleri kadar egzersiz yapmalı ve testi bırakacak aşamaya geldiklerinde en az üç dakika düşük hızda ve herhangi bir dirence karşı iş yapmaksızın soğuma yaptıktan sonra testi bırakmalıdırlar [33].

**Tablo 6:** KPET sonlandırma kriterleri [33]

İskemiye düşündüren göğüs ağrısı
İskemik EKG değişiklikleri
Kompleks ektopi
İkinci veya üçüncü derece blok
Sistolik basınçta en yüksek değere göre 20 mmHg'den fazla düşme
Sistolik kan basıncı > 250 mmHg, diyastolik kan basıncının > 120 mmHg
Sol dal bloğunun ortaya çıkması
Beta blokör almayan hastalarda anlamlı kronotropik bozulma olması
Sebat eden supraventriküler taşikardi
Oksijen saturasyonu < % 80
Semptomatik kladikasyon
Ani gelişen solukluk ve terleme, baş dönmesi
Siyanoz
Mental konfüzyon
Şiddetli nefes darlığı hissi
Hastanın testi bırakmak istemesi

Normal kişilerde egzersizi sınırlayan esas faktör, kardiyovasküler sistem olmakla birlikte hastalıklı kişilerde; kardiyovasküler, solunumsal ve periferik (nöromuskuler anormallikler, malnütrisyon, kondüsyon eksikliği) faktörler söz konusudur. Kardiyopulmoner hastalıklarda egzersizi sınırlayan en önemli faktör ise nefes darlığıdır [49].

#### **2.5.2.1. KPET değerlendirilmesinde kullanılan parametreler**

KPET ile egzersiz toleransının mekanizmasını ve intoleransının nedenlerini yorumlamamızı sağlayan parametreler elde edilir. Semptomlar ( öncelikle dispne ve bacak yorgunluğu), kalp hızı, solunum hızı, oksijen saturasyonu, EKG ve kan basıncı egzersiz esnasında takip edilmelidir. Test sırasında ölçülen diğer parametreler Tablo 7'de, normal değerleri ise Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 7:** KPET sırasında ölçülen parametreler

<b>1. Metabolik parametreler:</b> O <sub>2</sub> tüketimi (VO <sub>2</sub> ), CO <sub>2</sub> üretimi (VCO <sub>2</sub> ), Solunum değişim oranı (RER), Anaerobik eşik (AT)
<b>2. Kardiyak parametreler:</b> Kalp hızı rezervi (HRR), O <sub>2</sub> tüketiminin kalp hızına oranı – oksijen pulse değeri (VO <sub>2</sub> /HR)
<b>3. Solunumsal parametreler:</b> Solunum rezervi (BR), Dakika ventilasyonu (VE), Tidal volüm (TV), tidal volüm sonu O <sub>2</sub> basıncı (PETO <sub>2</sub> ), tidal volüm sonu CO <sub>2</sub> basıncı (PETCO <sub>2</sub> )
<b>4. Gaz değişim parametreleri:</b> Oksijen saturasyonu (SaO <sub>2</sub> ), Ventilatuvar eşitlikler (VE /VO <sub>2</sub> , VE /VCO <sub>2</sub> )

**Tablo 8:** KPET parametrelerinin normal değerleri

<b>Oksijen tüketimi:</b>	VO <sub>2</sub> pik/max > %84 beklenen Anaerobik eşik > %40 VO <sub>2</sub> max beklenen
<b>Kardiyovasküler sistem:</b>	O <sub>2</sub> pulse > %80 Kalp hızı max > %90 beklenen yaş değeri Kalp hızı rezervi < 15/dk Kan basıncı < 220/90 mmHg
<b>Solunum sistemi:</b>	Ventilatuvar rezerv (VE max / MVV) > %75 veya, MVV- VE max >11 lt /dk Frekans < 60 /dk
<b>Gaz değişimi:</b>	VE / VCO <sub>2</sub> ( AT'de) < 34 PETCO <sub>2</sub> <0 PaO <sub>2</sub> > 80 mmHg P(A-a) O <sub>2</sub> < 35 mmHg

**VO<sub>2</sub> pik/max ( Maksimum oksijen tüketimi ) :** Aerobik gücün en iyi göstergesidir. Hastanın yaptığı iş artıyorken, VO<sub>2</sub> artmıyor sabit kalıyorsa VO<sub>2</sub> max'a ulaşılmıştır. Maksimum beklenen VO<sub>2</sub>'ye ulaşılması aerobik kapasitenin değerlendirilmesi için önemli



bir kriterdir [33]. VO2 max değerinin plato çizmesi değerlendirmede ideal ve güvenli bir göstergedir. Ancak bu plato her zaman görülmeyebilir. Platonun görülmemesi her zaman hastanın yeterince egzersiz yapmadığı anlamını taşımaz. Bu nedenle genellikle klinik pratikte hastanın ulaştığı pik değer VO2 max olarak kullanılır [33].

**Anaerobik eşik (AE, AT):** Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemeye başladığı ve laktik asit üretilmeye başladığı VO2 değerine **anaerobik eşik** denir [50]. **Sedanter kişilerde VO2 pik/max'ın %69'unda oluşabilir.** Anaerobik metabolizmanın başladığının değerlendirilmesinde **direkt olarak kan laktat** düzeyi ölçümleri altın standart olarak kabul edilmektedir. **Noninvaziv olarak değerlendirilmesinde en çok kullanılan V-slope yöntemidir. V-slope yöntemi VCO2'nin VO2 ile ilişkisi temeline dayanır [50].**

**Oksijen pulse (O2pulse) (%O2/HR):** Bu parametre kalbin her atımı ile pulmoner kan akımına eklenen veya periferik dokulara verilen oksijen miktarını gösterir. Maksimum egzersize rağmen beklenen değerlerin %80'inden az olması anormal kabul edilir. Kardiyovasküler hastalıklarda, düşük kardiyak output, anemi, dishemoglobinemi ve karboksihemoglobinemi'de de oksijen kontentinde azalmaya bağlı olarak %O2 / HR azalır. **Oksijen pulse için önerilen standart değer > %80'dir (Tablo 8) [50].**

**Nabız rezervi (HRR):** Yaşa uygun beklenen maksimum kalp hızı ile hastanın test esnasında ulaştığı maksimum kalp hızı arasındaki fark nabız rezervi (HRR) olarak adlandırılır. Sağlıklı kişilerde aradaki fark 15 atım/dk'dan daha azdır (Tablo 8). Nabız rezervi kalp hastalıklarında artmış, azalmış veya normal olabilir. **Solunum sistemi problemi** olanlarda nabız rezervi genellikle artmıştır. Bir hastada hem nabız hem de solunum rezervinin yüksek olması hastanın yeterli düzeyde egzersiz yapmadığına işaret eder.

**Ventilatuar rezerv (SR, VR, VE / MVV, VE -MVV ):** Maksimum ventilasyon kapasitesini gösterecek altın standart bir parametre olmamakla beraber maksimum volanter ventilasyon (MVV) bu amaçla kullanılır. MVV 12 saniyelik bir testle direkt olarak ölçülebilir veya FEV1'den hesaplanabilir. Her ne kadar direkt ölçüm tercih edilse de FEV1 x 40 formülüyle de oldukça yakın bir değer tahmin edilebilir. Normal kişilerde solunum sistemi egzersizi kısıtlamaz ve belirli bir solunum rezervi vardır. VR, MVV-VEmax veya VEmax / MVV formülleriyle hesaplanabilir. Normal değeri %60-70 arasındadır (Tablo 8). **Atletlerde bu değer %100'e ulaşabilir ve bu genellikle VO2'nin maksimumuna ulaşması ile beraberdir. Hastalarda ise %100'e ulaşması patolojik olup VO2 pik/max değerleri çok düşüktür.** 11 lt/dk genellikle normalin alt sınırı olarak alınır. KPET'nin değerlendirilmesinde VR önemli bir parametredir ve düşük değerler egzersizi sınırlayan

faktörün akciğerler olduğunu gösterir. Kardiyovasküler ve pulmoner vasküler patolojilerde VR normaldir. Formda olmayan kişiler erken başlayan anaerobik metabolizma nedeniyle egzersizi erken bırakırlar ancak bu olgularda VR normaldir. Obezitede ise VR normal veya azalmış olabilir [50].

**Solunum değişim oranı (RER):** Karbondioksit üretiminin ( $VCO_2$ ), oksijen tüketimine oranını ifade eder ( $VCO_2 / VO_2$ ). Maksimum bir egzersiz durumunu yansıtan RER değeri 1.15'ten büyük olmalıdır [50].

**Oksijen tüketiminin iş yüküne oranı ( $VO_2/WR$ ):** Egzersizin metabolik gereksimini yansıtır. Normalde  $VO_2 /WR$  ilişkisi lineerdir. Yapılan egzersizin metabolik gereksiminin arttığı durumlarda eğri yukarı doğru kayar. KOAH'lı hastalarda bu ilişkide bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [51]. Normal değeri 10 ml/kg/watt'dır. Ayrıca çalışmamızda da üzerinde durduğumuz egzersiz sürecindeki farklılıkları yansıtan, her solukta ölçülebilen değerli bir parametredir.

**Gaz değişim parametreleri ( $VE/VO_2$  ve  $VE/VCO_2$ ) (Karbondioksit için ventilatuvar ekivalanı ve oksijen için ventilatuvar ekivalanı):**  $V/Q$  oranı dengesizliğini göstermede non-invaziv olarak  $VE/VO_2$  ve  $VE/VCO_2$  yani  $O_2$  ve  $CO_2$ 'in ventilatuvar ekivalanları kullanılır. Normalde basamaklı yüklenilen egzersizlerde  $VE/VO_2$  ve  $VE/VCO_2$ 'nin düşmeye başladığı noktanın  $V/Q$  dengesizliği ile ilgili fikir verdiği düşünülür.  $VE/VO_2$ 'nin en düşük olduğu nokta laktik asidozun başladığı noktayı,  $VE/VCO_2$ 'nin en düşük olduğu nokta ise solunumun bu metabolik asidozu kompanse etmeye başladığı noktayı gösterir. Yani bu noktalardan sonra her iki parametre de tekrar artmaya başlar. Pratikte  $VE/VCO_2$ 'nin minimum değerinin AT'deki  $VE/VCO_2$  değerine eşit olduğu kabul edilir. Ventilasyonun etkinliğinin azaldığını gösteren  $VE/VCO_2$ 'de artma 2 esas fizyopatolojik mekanizmaya bağlıdır;  $V/Q$  dengesizliğine bağlı olarak ölü boşlukta artma ( $VD/VT$ 'de artma,  $PETCO_2$ 'de artma,  $PaCO_2$  normal veya artmış) ya da nisbi alveoler hiperventilasyon (nedeni; santral dürtüde artma, mekanoreseptör aktivitede artma ve hipoksemi olabilir ve  $PaCO_2$ 'de azalma ile beraberdir). Hastada bu mekanizmalardan bir veya ikisi söz konusu olabilir, fakat esas etki  $PaCO_2$  ölçümü ile belirlenir.  $VE/VCO_2$  herhangi bir akciğer patolojisi olmaksızın sadece hiperventilasyona bağlı ise AE'deki  $VE/VCO_2$  değerleri eş zamanlı ölçülen  $PaCO_2$  veya  $PETCO_2$  ile beraber değerlendirilmelidir. Deniz seviyesinde  $VE/VCO_2$ 'nin 34'ün üzerinde olması ve buna normal veya artmış  $PaCO_2$  değerlerinin eşlik etmesi akciğerlerde gaz değişiminin anormal olduğuna işaret eder. Bu sırada  $PETCO_2$ 'de artma saptanması da hiperventilasyonu ekarte

eder. Solunum sistemi hastalıklarında VE/VCO<sub>2</sub> daha çok ölü boşluk solunumunda artmaya bağlı olarak artar [50]. PETCO<sub>2</sub> ise; V/Q dengesizliğini yansıtan bir diğer parametredir. Normalde istirahatte hafif pozitif iken egzersizde negatifleşir (Tablo 8). Bu değer maksimum egzersizde 0'dan büyük olması VD/VT cevabının anormal olduğuna ve ölü boşluk solunumunun arttığına işaret eder [50].

#### 2.5.2.2. KOAH'ta KPET yanıt profili

Egzersiz testleri istirahatte olmayan birçok semptomun ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle hastaların fizyolojik ve subjektif semptomlarının değerlendirilmesine olanak tanır. KOAH'lı hastalarda KPET tedavide göz önüne alınması gereken durumları ortaya koymak açısından da yararlıdır. Tablo 9'da KPET'in KOAH'ta kullanım nedenleri görülmektedir [50].

**Tablo 9 :** KPET'in KOAH'ta kullanım nedenleri

1. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi.
2. Egzersizi sınırlayan semptomların nedenlerinin ortaya çıkarılması.
3. Akciğerdeki egzersiz intoleransına neden olan diğer faktörlerin ortaya çıkarılması.
4. Egzersiz programının planlanması ve tedaviye cevabın belirlenmesi.
5. Egzersizde oksijen tedavi endikasyonunu belirlemek.

KOAH'lı hastalar genellikle nefes darlığına bağlı egzersiz kısıtlanması tanımlarlar. Egzersize ventilasyon cevabının bozulmasının nedeni hava yolu daralmasıdır. Nefes darlığının yanında pulmoner gaz değişim anormallikleri ve genel olarak hareketsiz olmaları egzersizi kısıtlayan faktörlerdir [27]. Önemli bir nokta da, bir hastadaki egzersiz intoleransının istirahatteki solunumsal ve kardiyak göstergelerden yola çıkılarak önceden tahmin edilemeyeceğidir [28]. KPET ile elde edilen VO<sub>2</sub> pik/max değeri KOAH'ta aerobik kapasiteyi değerlendirmek için kullanılan en iyi göstergedir. Hastanın kendi limitlerine ulaşması ile elde edilir [52].

Dinamik hiperinflasyonun, egzersiz sırasında dispne gelişmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir [5]. Akım kısıtlaması olan hastalarda egzersiz sırasında artan solunum ihtiyacı hava tuzaklarının ve dinamik hiperinflasyonun ortaya çıkmasına neden olur [53]. Dinamik hiperinflasyonun büyüklüğü, ekspiratuvar akım kısıtlamasının derecesine, maksimum ekspiratuvar akım volüm halkasının şekline, istirahatteki akciğer

**hiperinflasyonunun derecesine bağlıdır. KOAH'ta egzersizle birlikte inspiratuvar kapasitedeki azalmanın büyüklüğü değişkenlik gösterir [53].**

## **GEREC ve YÖNTEM**

### **3.1. Çalışma popülasyonu**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı havayolu ve sigara bırakma polikliniklerine başvuran tüm olgular değerlendirildi. Hafif KOAH tanısı ile takip edilen ve yeni tanı konulmuş, bronkodilatatör ve antiinflamatuvar tedavi almayan hastalar (olgu grubu) ile anlamlı sigara öyküsü ( 10 p/yıl üzerinde sigara içmiş veya içmeye devam eden) ve en az bir tane solunumsal yakınma tarifleyen, solunum fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ve bronkodilatatör, antiinflamatuvar tedavi almayan olgular (kontrol grubu), Haziran 2010 ile Haziran 2011 tarihleri arasında çalışmaya dahil edildi. Araştırma akış planı Tablo 10'da, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri ise Tablo 11 ve 12'de belirtildi.

**Tablo 10:** Araştırma akış planı

<ul style="list-style-type: none"><li>• Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hafif KOAH tanısı olan olgular ile risk altındaki ( 10 p/yıl üzerinde sigara içmiş veya içmeye devam eden ve en az bir tane solunumsal yakınma tarifleyen) olgulara ulaşılması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Olguların Tablo 11 ve 12'deki çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri doğrultusunda değerlendirilmesi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Çalışmaya alınması uygun bulunan olgulara çalışmanın anlatılması, onam formu alınması ve çalışma hakkında ön bilgi verilmesi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tüm olgulara 400 mcq salbutamol ile postbronkodilatatör SFT yapılması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Spirometrik ölçümleri uygun bulunan olgulara başka bir günde 6 DYT ile en az 2 saat dinlenme periyodundan sonra KPET yapılması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Olguların tüm verilerinin olgu kayıt formuna kaydedilmesi</li></ul>

**Tablo 11:** Çalışmaya alınma kriterleri

<ul style="list-style-type: none"><li>• Olgu grubu için hafif KOAH tanısı varlığı ( postbronkodilatatör FEV1/FVC&lt; %70, FEV1&gt;%80), anlamlı sigara öyküsü ile en az bir <b>tane solunumsal</b> yakınma olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Kontrol grubu için ise en az bir tane solunumsal yakınma</b> varlığı, anlamlı sigara öyküsü olması ve SFT'nin normal sınırlarda olması (FEV1/FVC&gt; %70, FEV1&gt;%80)</li></ul>

**Tablo 12:** Dışlanma kriterleri

<ul style="list-style-type: none"><li>• Ciddi aort stenozu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• FEV1&lt; %30 beklenenin</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kontrolsüz hipertansiyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Son 4 haftada geçirilmiş myokard infarktüsü</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Konjestif kalp yetmezliği (KKY)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unstabil angina pectoris</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventriküler anevrizma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2.-3. derece blok</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ciddi pulmoner hipertansiyon (PAB&gt;40 mmHg)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hızlı ventriküler ya da atriyal aritmiler</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tromboflebit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ortopedik engel</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yakın zamanda geçirilmiş sistemik /pulmoner emboli öyküsü</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bronkodilatatör ve/veya antiinflamatuvar tedavi alıyor olmak</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Akut perikardit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VKI &gt;30</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• PaO2&lt;50 mmHg ve PaCO2&gt;70 mmHg</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Son 4-6 hafta içerisinde KOAH alevlenme semptom ve bulgularının varlığı</li></ul>

### 3.1.1. Örneklem yöntemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 29.09.2010 tarihli, 326 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, havayolu ve sigara bırakma poliklinikleri kayıtlarından hafif KOAH'lı 52, risk altındaki 60 olguya ulaşıldı. Olgular çalışma için uygunlukları yönünden değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm olgular bilgilendirilerek imzalı onam formları alındı (EK-2).

### 3.1.2. Olgu grubu

Hafif KOAH'lı 52 olgudan 12 tanesi çalışmaya alınmadı. 5 olgu KKY, 3 olgu kontrolsüz hipertansiyon, 2 olgu ortopedik engel, 2 olgu ise VKI >30 saptanması üzerine çalışmaya alınmadı. KOAH'lı olguların tanısı GOLD 2009 kriterleri doğrultusunda konuldu (Tablo 1). Çalışmaya toplam 40 hafif KOAH'lı olgu dahil edildi.

Olguların ayrıntılı anamnezleri alındı. Klinik semptom ve bulguları, hastalık ve tedavi süresi, eşlik eden hastalıkları, tütün ve tütün ürünleri kullanım öyküleri sorgulandı. Boy (m), kilo (kg), VKI ( kg/m<sup>2</sup>) değerleri kaydedildi. Tüm olguların solunum ve kardiyak muayeneleri ile postbronkodilatatör SFT'leri yapıldı (Tablo 13).

Olgulara başka bir günde 6DYT ve KPET uygulandı.

### 3.1.3. Kontrol grubu

Risk altında olarak değerlendirilen 60 olgu ayrıntılı sorgulandığında; 3 olguda aritmi, 2 olguda kontrolsüz hipertansiyon, 3 olgunun ise VKI >30 saptanması üzerine toplam 8 olgu çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubuna kabul edilen tüm olgular da olgu grubu ile aynı değerlendirme protokolüne tabi tutuldu (Tablo 13).

### 3.2. Solunum fonksiyon testleri

Spirometrik incelemeler ATS kriterlerine uygun olarak, aynı teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Tüm ölçümler aynı cihaz ile yapıldı. (*Sensor Medics Inc., Anaheim, CA, USA*).

Dinamik spirometri ile ventilatuvar kapasite değerlendirildi. Değerler *absolü ve Kory- Polgar'* in referans denklemi ile beklenenin yüzdesi olarak hesaplandı. MVV ise FEV 1x 40 formülü ile elde edildi.

### 3.3. Egzersiz testleri

#### 3.3.1. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

Çalışmaya alınan hafif KOAH ve risk grubundaki olgulara ATS uzlaşısı raporuna göre belirlenmiş standartlara uygun olarak 6 DYT yapıldı [40]. Test öncesinde ve bitiminde BORG skalası kullanılarak dispne derecesi skorlandı. Testin başında ve sonunda transkutan oksijen satürasyonu, kalp hızı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Test sırasında taşınabilir oksijen sistemi ihtiyacı olan hasta olmadı.

#### 3.3.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET)

Artan protokollü bisiklet ergospirometresi (*Ergoline GmbH via Sprint 150 P Master Screen Cpx Ergospirometry V 5.11.0*) ile semptom ya da maksimum kalp hızı sınırlı KPET uygulandı. Tüm olgular testten en az iki saat öncesinden itibaren yemek yememesi konusunda bilgilendirildi. Test sırasında olguların EKG'leri, kan basınçları ve oksijen satürasyonları (*Pulse oximeter™ 53400, California, USA*) monitörize edildi. Her test öncesinde cihaz standart iki gaz karışımı (% 26 oksijen + balans N<sub>2</sub>, % 4 karbondioksit + % 16 oksijen + balans N<sub>2</sub>) ile kalibre edildi. Hastalara üç dakikalık bazal periyod ve üç dakikalık 50-60 rpm/dk'lık ısınma periyodunu takiben, iş yükü *Wasserman protokolü* uygulanarak 10-15 watt/dakika arttırılarak KPET yaptırıldı.

Test sırasında bazal periyod, ısınma periyodu ve iş yükü uygulanan dönemlerde maksimum oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub> pik/max), pik CO<sub>2</sub> çıkışı (VCO<sub>2</sub>), gaz değişim oranı (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>-RER), dakika ventilasyonu (VE), maksimum kalp hızı (HR), kalp hızı rezervi (HRR), oksijen pulse (VO<sub>2</sub>/HR) oranı, maksimum iş yükü (W<sub>max</sub>) ve test sonunda da hastaların testi sonlandırma nedenleri kaydedildi. Her iki grupta da RER değerinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen bu değer 1.15'in üzerinde olması maksimum egzersiz durumuna ulaşıldığının göstergesi olarak kabul edildi. Ayrıca her iki grupta da, VO<sub>2</sub> pik/max değerleri, istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Her iki gruptaki egzersiz sürecindeki fizyolojik yanıtın araştırılması için basamaklı yük artışı protokolüne uygun olarak olguların 3. ve 6. dakikalar ile VO<sub>2</sub> pik/max değerine ulaşma zamanlarındaki iş yüküne verilen oksijen tüketimi yanıtları (dVO<sub>2</sub>/dW) ölçüldü. Bu ölçüm bilgisayar tabanlı bir method olan *V-slope methodu* ile elde edildi. Gaskill ve arkadaşları bu eğimlerin belirlenmesinde *V-slope* yönteminin kabul edilebilirlik oranının diğer hesaplama yöntemlerine göre yüksek olduğunu, hem bisiklet ergometresi hem de koşu bandında elde edilen değerlerin güvenilir ve geçerli olduğunu ortaya koymuşlardır.



### 3.4. İstatistiksel yöntem

Bu çalışmada istatistiksel veri analizi için *Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc.Chicago, IL, USA) 15,0 for Windows* kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; normal dağılıma uyan değişkenler için *t test'i* , uymayan değişkenler için ise *Mann-Whitney U test'i* kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart hata) yanı sıra, değişkenler arasındaki korelasyon analizlerinde *Pearson korelasyon test'i* uygulandı. Gruplar arasındaki eğimlerin (dVO2/dW) karşılaştırmasında *Mann-Whitney U test'i* kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar, ortalama ve standart hata, minimum, medyan ve maksimum değerler kullanıldı.  $P<0.05$  olması anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

### **Genel özellikler:**

Kabul ve dışlama kriterlerine göre değerlendirildikten sonra ardışık 92 olgu (40 olgu , 52 kontrol grubu) dahil edildi. Genel özellikleri değerlendirildiğinde, olgu ve kontrol grubu arasında, sigara (paket/yıl) değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ancak yaş ve VKI ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Olguların demografik özellikleri Tablo 14'te verildi.

### **Sigara öyküsü:**

**Olgu grubunda** 23 (% 57.5) hastanın halen sigara içmekte olduğu, 17 (% 42.5) hastanın ise sigarayı bırakmış olduğu, **kontrol grubunda** ise 26 (%50) olgunun halen sigara içmekte olduğu, 26 (%50) olgunun ise sigarayı bırakmış olduğu öğrenildi. **Olgu grubunda** ortalama sigara paket yılı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 16).

### **Semptomlar:**

Olguların mevcut yakınmaları değerlendirildiğinde tüm olgularda en az bir tane **pulmoner semptom** olduğu saptandı. Semptom sıklığı Tablo 14'te verildi. Her iki grupta da semptomlar arasında anlamlı bir fark saptandı. **Olgu grubunda balgam ve öksürük** yakınması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu.

**Tablo 14:** Olguların genel özellikleri

Özellikler	Olgu n=40	Kontrol n=52	p değeri
Yaş (yıl) (Ortalama +SD )	58.5 ± 7.67	55.75 ± 6.01	<b>0,051</b>
Cinsiyet (K/E)	9/31	17/35	<b>0,399</b>
Sigara (paket/yıl) (Ortalama +SD )	55.55 ± 7.93	41.63 ± 10.62	<b>0,000</b>
Aktif spor (var/yok)	3/37	8/44	<b>0,338</b>
BMI (Ortalama +SD )	26.84 ± 4.28	26.70± 5.61	<b>0,861</b>
Öksürük (var/yok)	29/11	23/29	<b>0,012</b>
Nefes darlığı (var/yok)	38/2	48/4	<b>0,694</b>
Balgam (var/yok)	19/21	10/42	<b>0,008</b>
Göğüs ağrısı (var/yok)	9/31	10/42	<b>0,901</b>

**Spirometrik ölçüm sonuçları:**

Olguların spirometrik ölçümleri yüzde beklenen değerlerin ortalamaları açısından incelendi. FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 ve PEF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ( Tablo 15),.

**6 DYT mesafesi:**

Olgu grubunda  $473.63 \pm 73.76$  olup kontrol grubunda ise  $514.42 \pm 66.10$  olarak bulundu. Olgu grubunda anlamlı olarak kontrol grubundan daha düşük saptandı (Tablo 16).

**Tablo 15:** Olguların Spirometrik ölçüm sonuçları

Parametreler	Olgu n=40	Kontrol n=52	p değeri
FEV1 (lt) (medyan)	87,50	92,00	<b>0,340</b>
FVC (lt) (Ortalama +SD )	101.35 ± 13.69	91.66 ± 12.85	<b>0,001</b>
FEV1/FVC (medyan)	68,00	81,00	<b>0,000</b>
FEF 25-75 (lt) (medyan)	52,00	76,00	<b>0,000</b>
PEF (lt/sn) (Ortalama +SD )	76.42 ± 15.51	86.19 ± 18.14	<b>0,008</b>
MVV (pred %) (medyan)	96,05	101,25	<b>0,431</b>

**KPET parametreleri:**

Ortalama VO<sub>2</sub> (ml/kg/dk) pik/max değeri olgu grubunda 14,96 ± 3,22 iken kontrol grubunda 16,77 ± 3,07 olarak bulundu. Paralel olarak ortalama VO<sub>2</sub> (% beklenen) değerleri arasında da fark olduğu görüldü. Olgu grubunda, risk grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 16). Oksijen pulse oranı ise (O<sub>2</sub>HR%), kontrol grubunda 78,92 ± 15,84 iken olgu grubunda 70,75 ± 13,78 olup olgu grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu.

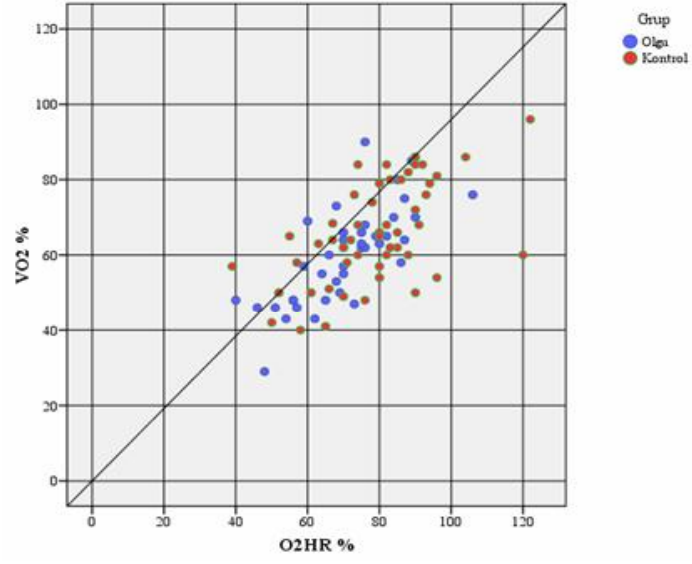
Gaz değişimini değerlendirmek için kullanılan VE/VCO<sub>2</sub> oranı hafif KOAH'lı olgularda 33,95 ± 4,13 iken risk altındaki olgularda 32,16 ± 4,03 olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak her iki grupta da, literatürde normal değer olarak kabul edilen 34'ün altında bulundu.

**Tablo 16:** Olguların KPET parametreleri

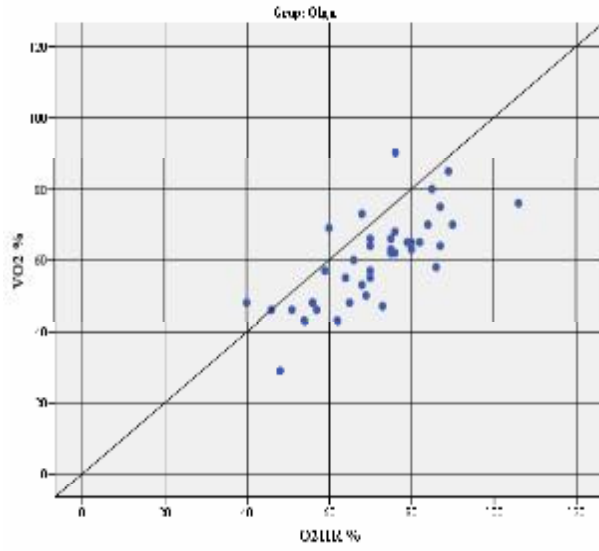
<b>Parametreler</b>	<b>Olgu n=40</b>	<b>Kontrol n=52</b>	<b>p değeri</b>
<b>6DYT (m)</b> (Ortalama +SD )	473,63 ± 73,76	514,42 ± 66,10	<b>0,006</b>
<b>VO2pik/max</b> (ml/kg/dk) (Ortalama +SD )	14,96 ± 3,22	16,77 ± 3,07	<b>0,007</b>
<b>VO2 (pred %)</b> (Ortalama +SD )	59,95 ± 12,62	66,18 ± 13,43	<b>0,026</b>
<b>RER</b> (Ortalama +SD )	1,28 ± 0,08	1,25 ± 0,10	<b>0,123</b>
<b>VE (lt/dak)</b> (Ortalama +SD )	55,40 ± 13,86	42,58 ± 14,88	<b>0,30</b>
<b>HRR</b> (medyan)	15,00	26,00	<b>0,513</b>
<b>VE/VCO2</b> (Ortalama +SD )	33,95 ± 4,13	32,16 ± 4,03	<b>0,040</b>
<b>PETCO2 (kPa)</b> (Ortalama +SD )	4,61 ± 0,77	4,54 ± 0,76	<b>0,675</b>
<b>PECO2 (kPa)</b> (Ortalama +SD )	2,88 ± 0,69	3,13 ± 0,76	<b>0,117</b>
<b>VR</b> (Ortalama +SD )	53,35 ± 13,43	55,62 ± 13,23	<b>0,421</b>
<b>O2HR % (ml)</b> (Ortalama +SD )	70,75 ± 13,78	78,92 ± 15,84	<b>0,011</b>

**KPET parametreleri arasındaki ilişki:**

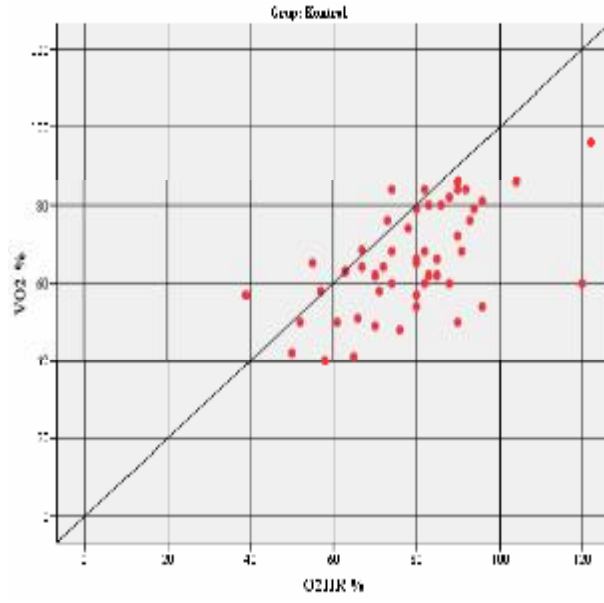
VO2 % ve O2/HR arasındaki ilişki araştırıldığında, iki grup arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki olduğu gösterildi (Grafik 1,2 ve 3) (Tablo 17).



**Grafik 1:** Olgu ve kontrol grubunda VO2 % ve O2HR arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği



**Grafik 2:** Olgu grubunda VO2 % ve O2/HR arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği

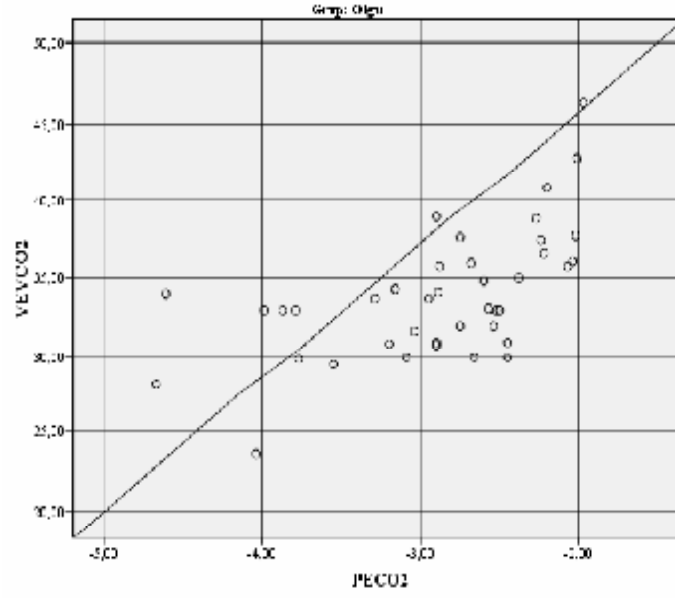


**Grafik 3:** Kontrol grubunda VO2 % ve O2HR arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği

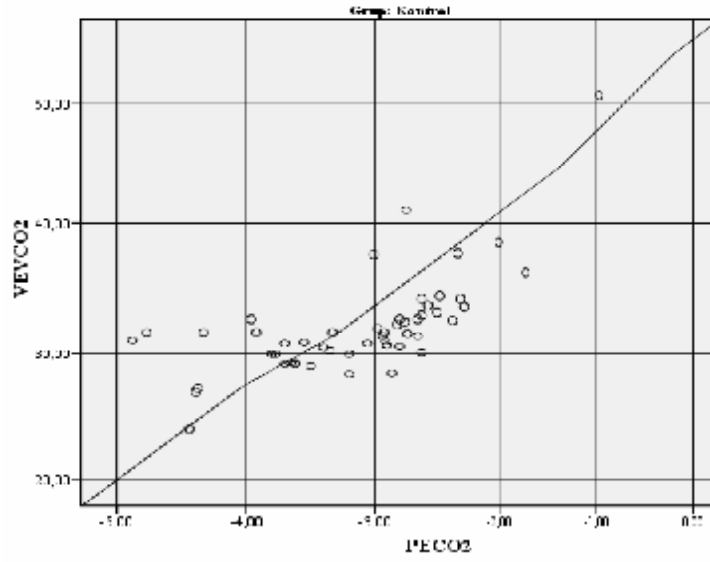
**Tablo 17:** VO2max ve O2/HR ilişkisine ait korelasyon analizi

Grup			O2HR %
Olgu (n=40)	VO2 %	Pearson Correlation	,740
		p değeri	0,000
Kontrol (n=52)	VO2 %	Pearson Correlation	,579
		p değeri	0,000
Toplam (n=92)	VO2 %	Pearson Correlation	,662
		p değeri	0,000

VE/VCO<sub>2</sub> ve PECO<sub>2</sub> arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki olduğu gösterildi (Grafik 4,5) (Tablo 18).



**Grafik 4:** Olgu grubunda VE/VCO<sub>2</sub> ile PECO<sub>2</sub> arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği



**Grafik 5:** Kontrol grubunda VE/VCO<sub>2</sub> ile PECO<sub>2</sub> arasındaki ilişkiye ait saçılım grafiği

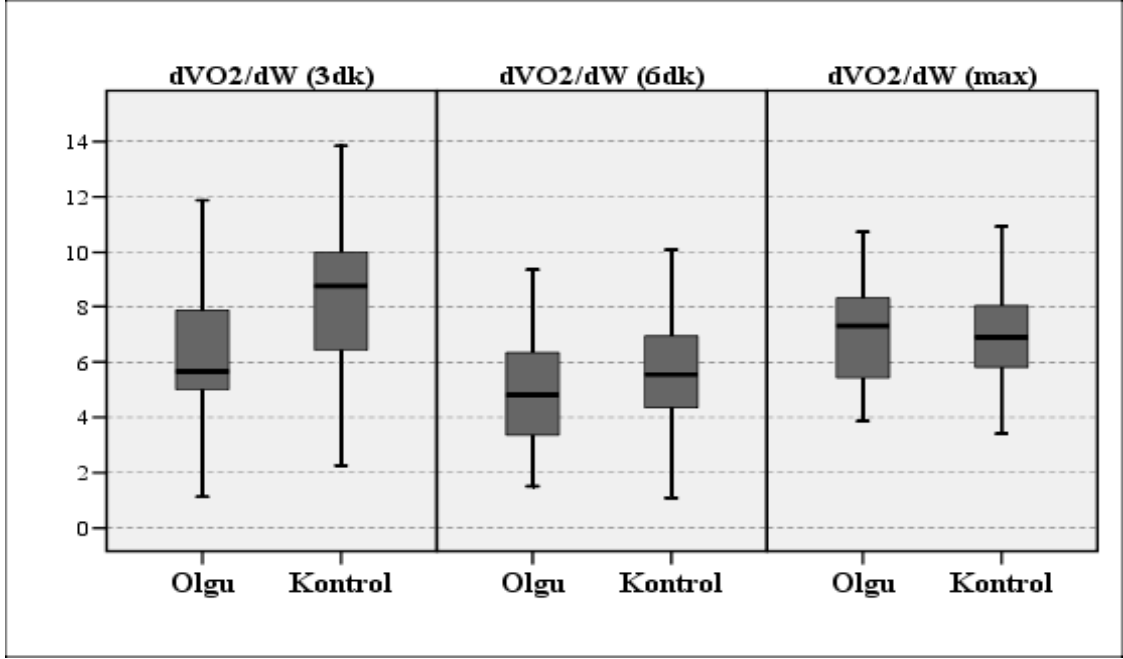


**Tablo 18: VE/VCO2 ve PETCO2 ile PECO2 ilişkisine ait korelasyon analizi**

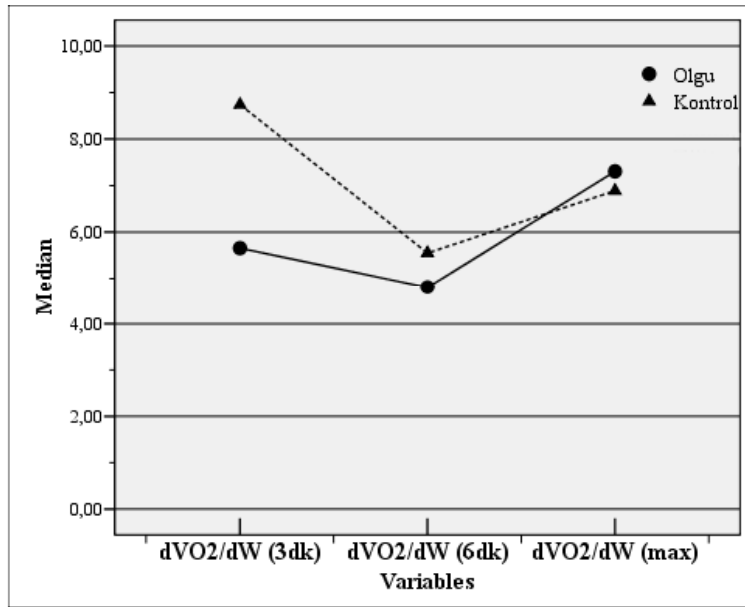
Grup			VE/VCO2	PETCO2	PECO2
Olgu (n=40)	VEVCO2	Pearson Correlation		,430	,595
		p değeri		<b>0,006</b>	<b>0,000</b>
	PETCO2	Pearson Correlation	,430		,366
		p değeri	<b>0,006</b>		<b>0,020</b>
	PECO2	Pearson Correlation	,595	,366	
		p değeri	<b>0,000</b>	<b>0,020</b>	
Kontrol (n=51)	VEVCO2	Pearson Correlation		,360	,682
		p değeri		<b>0,009</b>	<b>0,000</b>
	PETCO2	Pearson Correlation	,360		0,213
		p değeri	<b>0,009</b>		0,129
	PECO2	Pearson Correlation	,682	0,213	
		p değeri	<b>0,000</b>	0,129	

**KPET ile egzersiz sürecinin değerlendirilmesi:**

Olgu ve kontrol gruplarında 3. ve 6. dakikalardaki eğimler (dVO2/dW) ile VO2 pik/max değerine ulaşma anındaki eğimler arasındaki fark kıyaslandığında, egzersiz sürecinde her iki grup arasında farklılıklar elde edildi (Grafik 6,7) (Tablo 19). 3. ve 6. dakika eğimleri olgu grubunda anlamlı olarak kontrol grubundan daha düşük saptandı. Ancak her iki grupta VO2 pik/max değerine ulaşma anındaki eğimler açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 19).



**Grafik 6:** Olgu ve kontrol gruplarında 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki eğimlerin karşılaştırılmasına ait sütun grafiği



**Grafik 7:** Olgu ve kontrol gruplarında 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki egzersiz yanıtlarının karşılaştırılması

**Tablo 19:** Olgu ve kontrol gruplarında 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki eğimler

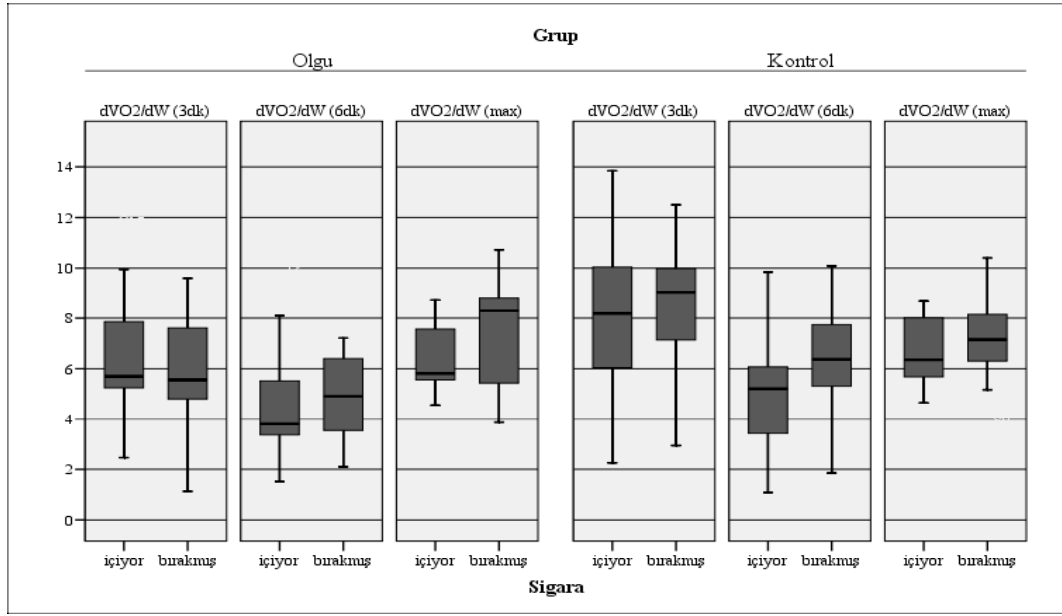
	Grup	N	Medyan	Mann-Whitney U	p değeri
<b>dVO2/dW (3dk)</b>	Olgu	40	5,66	612,50	<b>0,001</b>
	Kontrol	51	8,74		
<b>dVO2/dW (6dk)</b>	Olgu	40	4,81	765,50	<b>0,042</b>
	Kontrol	51	5,55		
<b>dVO2/dW (peak)</b>	Olgu	40	7,31	1.007,50	0,920
	Kontrol	51	6,89		

**Sigara içen ve bırakmış olgularda egzersiz sürecindeki farklılıklar:**

Sigara içmeye devam eden ve bırakmış olgularda 3. ve 6.dakikalar ile VO2 pik/max değerine ulaşma anındaki oksijen tüketiminin iş yüküne oranına ait eğimlerin alt grup analizini yaptığımızda;

Olgu grubunda VO2 pik/max değerine ulaşma anındaki eğimler sigara içenlerde bırakmışlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 20).

Kontrol grubunda ise 6.dakikadaki eğimler sigara içen grupta bırakmışlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 20).



**Grafik 8:** Olgu ve kontrol gruplarında sigara içmeye devam eden ve bırakmış **olgularda** 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki eğimlerin karşılaştırılmasına ait sütun grafiği

**Tablo 20:** Olgu ve kontrol gruplarında sigara içmeye devam eden ve bırakmış **olgularda** 3.dakika, 6. dakika ve pik oksijen tüketimine ulaşma anındaki eğimler

Grup	Eğim	Sigara	N	Medyan	Mann-Whitney U	P değeri
Olgu	dVO2/dW (3dk)	İçiyor	23	5,70	164,50	0,396
		Bırakmış	17	5,56		
	dVO2/dW (6dk)	İçiyor	23	3,80	141,50	0,140
		Bırakmış	17	4,91		
	dVO2/dW (max)	İçiyor	23	5,81	120,00	0,039
		Bırakmış	17	8,29		
Kontrol	dVO2/dW (3dk)	İçiyor	26	8,19	268,50	0,287
		Bırakmış	25	9,01		
	dVO2/dW (6dk)	İçiyor	26	5,21	218,00	0,044
		Bırakmış	25	6,37		
	dVO2/dW (max)	İçiyor	26	6,35	244,50	0,129
		Bırakmış	25	7,15		

## **TARTIŞMA**

Çalışmamızda hafif KOAH'lı olguların egzersiz kapasitesinin risk altındaki gruba göre anlamlı olarak azaldığını ve bu azalmanın egzersizin erken döneminde başladığını bulduk. Hafif KOAH'lı grupta  $VO_2$  pik/max değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olması hastalığın erken döneminden itibaren aerobik egzersizde enerji sunma ve kullanma mekanizmalarındaki kısıtlılığını ortaya koymaktadır.

Evre 3 ve 4 KOAH'lı olgularda FEV1 düşüklüğü ile  $VO_2$  pik/max düzeyi ve KOAH şiddetlendikçe O2HR% değerindeki azalmanın anlamlı ilişkisi ortaya konulmuştur [54, 55, 56]. Hafif KOAH'lı olgularda saptadığımız  $VO_2$  pik/max ile O2HR% arasındaki güçlü ve pozitif yöndeki ilişki egzersiz kapasitesindeki azalmanın kardiovasküler sınırlanmadan çok, ventilatuvar kısıtlılık ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Diğer bir deyişle KOAH'ın erken döneminden itibaren oksijen kullanımındaki azalma ile ventilatuvar kısıtlılık ilişkisi ortaya çıkmaktadır. Mevcut ventilatuvar kısıtlılık nedeni ile, olgu grubunda dokulara oksijen sunumunun anlamlı düzeyde sınırlandırıldığı düşünüldü.

VE/VCO<sub>2</sub> oranı ventilasyon-perfüzyon dengesizliğini yansıtmada kullanılan önemli bir non-invaziv parametredir. Anaerobik eşik noktasında bu parametre en düşük değerindedir. Bu noktadan sonra oluşan metabolik asidozu kompanse etmek için bu oran artmaya başlar. Ancak bu durum ventilasyonun etkinliğinin azalmasına neden olur. VE/VCO<sub>2</sub> oranındaki artış; ölü boşluk solunumunda artma ya da nisbi alveoler hiperventilasyon ile açıklanabilir. Ölü boşluk solunumunda artışa bağlı olarak bu parametrenin azalması halinde PETCO<sub>2</sub>'de artış, PCO<sub>2</sub>'nin ise değişmemesi veya artması beklenir. Çalışmamızda her iki grup arasında VE/VCO<sub>2</sub>, hafif KOAH'lı olgularda risk altındaki olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak her iki grupta da bu parametre, literatürde normal değer olarak kabul edilen 34'ün altında bulunmuştur. Yani her iki grupta da gaz değişiminin etkilenmediği düşünülmüştür. Ancak bu değer hafif KOAH'lı olgularda risk grubundan anlamlı olarak yüksek bulunması ise nispi alveoler hiperventilasyona bağlanmıştır. Çünkü VE/VCO<sub>2</sub> ile beraber PETCO<sub>2</sub> ve PECO<sub>2</sub> birlikte değerlendirildiğinde; VE/VCO<sub>2</sub> arttıkça hem PETCO<sub>2</sub>'de hem de PECO<sub>2</sub>'de azalma saptanmıştır. Bulgularımızda VE/VCO<sub>2</sub> ile diğer iki parametre arasında pozitif yönde ve güçlü bir korelasyon saptanmış olması çelişkili gibi görünse de, PETCO<sub>2</sub> ve PECO<sub>2</sub>'nin negatif değerler olduğu anımsandığında bu çelişki ortadan kalkmaktadır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Diaz ve ark. ile Gallagher ve ark.'nın yapmış oldukları

çalışmalarda da orta ve ağır KOAH'lı olguların aksine hafif KOAH'lı olgularda gaz değişim parametrelerinin etkilenmediği sonucu ortaya konulmuştur [27,53].

Roberto ve ark. orta-ağır KOAH'lı olgularda, KPET'de 5. ve 9. dakikalar arasında aerobik metabolizmanın kısıtlanmasından kaynaklanan oksijen tüketiminin işyüküne oranında ( $dVO_2/dW$ ) düşüklük saptanmıştır [57]. Casaburi ve ark. KOAH'lı olgularda benzer sonuçlar bulmuştur [58]. Çalışmamızda hafif KOAH olgularında oksijen tüketiminin işyüküne oranının ( $dVO_2/dW$ ) 3. ve 6. dakikada kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olması hafif KOAH'lı olgularda düşük iş yükü düzeylerinde bile aerobik kapasitedeki kısıtlılığı yansıtmaktadır. Anlaşılmaktadır ki, hafif KOAH'ta erken egzersiz döneminden başlayan oksijen sunumu ya da dokudaki oksijen kullanımına dair olumsuz etkenim söz konusu olabilir. Bunun sebebi de spirometrik ölçüme yansımaya küçük havayolu hastalığı ile ilişkili hiperinflasyon olabilir.

Hafif KOAH'lı olup sigara içmeye devam eden olgularda, bırakmış olanlara göre  $dVO_2/dW$  değerindeki anlamlı azalma, hafif KOAH'ta risk faktörüne maruziyetin devam etmesinin yapı ve fonksiyon üzerindeki zararlı etkisinin devam ettiğini göstermektedir. Verbanck ve ark. sigara içimi ve küçük hava yolu hastalığına ait patolojik değişiklikler ve fonksiyonel bulgular arasındaki ilişkiyi göstermiştir [59]. Hale ve ark. sigara içen bireylerde ve KOAH'lı olgularda, sigara içmeyenlerdekinden farklı olarak, küçük hava yollarındaki patolojik değişiklikleri ortaya koymuştur [60].

Sigara içmeyi sürdüren risk altındaki olgularda 3. dakika eğimlerinde farklılığın olmaması, her iki grupta erken enerji depolarının kullanımındaki benzerlik ile açıklanabilir. Ancak 6. dakikadaki eğimlerin sigarayı bırakmış olgulara göre daha düşük olması, sigara içiminin yol açtığı havayolu ve parankimdeki patolojik değişikliklerin daha da şiddetli olması ile açıklanabilir.

Çalışma grubumuz benzer sosyoekonomik gruptan gelen olgulardan oluşmaktadır. Kontrol grubu ile arasındaki en önemli farklılık hafif KOAH'lı olguların daha fazla tütün dumanına maruz kalmış olmalarıdır. KOAH'ta en önemli değişikliğin erken dönemden itibaren küçük havayolu etkilenimi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [59,61]. Çalışmamızın sonuçlarına göre anlaşılmaktadır ki, hafif KOAH'lı olgularla risk altındaki olgular arasındaki risk faktörüne maruziyetin yoğunluğundan kaynaklanan farklılık, küçük havayolu bozukluğunun yaygınlık ve şiddetini de etkileyen en önemli faktör gibi görünmektedir. Hafif KOAH'lı olgularda egzersizle alveoler hiperventilasyonun

beklenenenden daha fazla olması, küçük havayolu obstrüksiyonuna sekonder olarak egzersizle ortaya çıkan dinamik hiperinflasyonun sonucu olabilir. Bu da hafif KOAH'lı **olgularda düşük iş yükü düzeylerinde bile aerobik kapasitedeki sınırlanmayı açıklayabilir. Hafif KOAH ya da risk grubunda sigara içmeyi sürdüren olgulardaki dVO<sub>2</sub>/dW ilişkisinin içmeyenlere göre daha kötü olması bu olasılığı daha da güçlendirmektedir.**

Sonuç olarak, hafif KOAH'lı olgular risk altındaki olgulardan daha fazla sigara içmiştir. Küçük havayolu hastalığı ile ilişkili olabilecek ventilatuvar fonksiyonel bozukluk efor kapasitesini etkiliyor gibi görünmektedir. Yoğun tütün dumanı maruziyeti daha ciddi pulmoner hasara yol açmaktadır. Hafif KOAH'ta ortaya çıkan hasar baskın olarak periferik havayollarından kaynaklanmaktadır. KOAH'ın erken tanısında periferik havayolu hastalığının yaygınlık ve şiddetini daha hassas olarak tanıyabilen yöntemler, **spirometrik ölçütlerin yerini alabilir.**

## **SONUCLAR VE ÖNERİLER**

- Hafif KOAH'lı olgularda egzersiz kısıtlanması mevcuttur. Bu kısıtlanma egzersizin erken döneminde, aerobik metabolizmanın etkilenmesi ile ortaya çıkmaktadır.
- Hafif KOAH'lı olgularda egzersizde gaz değişim parametreleri etkilenmemektedir.
- GOLD kriterlerine göre hafif KOAH tanısı konulan olgulardaki fonksiyonel etkilenme risk gruna göre anlamlı ölçüde daha şiddetli gibi görünmektedir.
- Risk grunda olup sigara içmeye devam edenlerde ventilatuvar kısıtlılık, sigarayı bırakmış olanlara göre giderek artma eğilimi gösterebilir
- Egzersiz testi henüz spirometrik sonuçlara yansımayan ılımlı periferik havayolu obliterasyonunun neden olduğu dinamik hiperinflasyonun gösterilmesinde ve KOAH'a gidişi öngörmede yararlı olabilecek bir yöntem olarak dikkate alınabilir.



## **KAYNAKLAR**

1. Jones PCW, Agusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822 – 832.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009.
3. Gross NJ. Outcome measures for COPD treatments: a critical evaluation. *COPD* 2004; 1(1): 41-57.
4. Celli B. COPD heterogeneity: gender differences in the multidimensional BODE index. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(2): 151–5.
5. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(2): 180-4.
6. Diaz O, et al. Six-minute-walk test and maximum exercise test in cycloergometer in chronic obstructive pulmonary disease. Are the physiological demands equivalent?. *Arch Bronconeumol* 2006; 46(6):294-301.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2001.
8. Murray C.J. and A.D. Lopez, Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997. 349(9063): 1436-42.
9. Murray CJ and AD Lopez. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064):1498-504.
10. Mannino DM, DE Doherty and A Sonia Buist. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006; 100(1): 115-22.
11. Siafakas NM, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8(8): 1398-420.
12. Murray CJ and AD Lopez. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274(5288): 740-3..

13. Godtfredsen NS, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 844-53.
14. Dünya Sağlık Örgütü. Erişim: 10 Temmuz 2007, <http://www.who.int/respiratory/copd/en>.
15. Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2): S17-20.
16. Hill AT, Bayley D and Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 893-8.
17. Donaldson GC, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2009; 136(5 ): 30.
18. Innes AL, et al. Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction. *Chest* 2006; 130(4): 1102-8.
19. Dragonieri S, et al. Markers of airway inflammation in pulmonary diseases assessed by induced sputum. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009; 71(3): 119-26.
20. Bancalari E and Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volumes. *Eur Respir J* 1998; 12(1): 248-58.
21. Marchand E and Decramer M. Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4): 679-92.
22. Celli BR. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998; 4(3): 359-70
23. Rossi A, et al. Pulmonary hyperinflation and ventilator-dependent patients. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1663-74.
24. Rodriguez-Roisin R and Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3(4): 469-82.
25. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56(4): 515-48.
26. Ambrosino N and Porta R. Measurement of dyspnoea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56(1): 39-42.
27. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1994; 15(2): 305-26.
28. Bauerle O and Younes M. Role of ventilatory response to exercise in determining exercise capacity in COPD. *J Appl Physiol* 1995; 79(6): 1870-7.

29. Storer TW. Exercise in chronic pulmonary disease: resistance exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(7 ): 680-92.
30. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4): 693-704.
31. Johnson BD, et al. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116(2): 488-503.
32. Polkey MI. Muscle metabolism and exercise tolerance in COPD. *Chest* 2002; 121(5): 131-135.
33. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(2): 211-77.
34. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009.
35. Baarends EM, et al. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10(12): 2807-13.
36. Berry MJ. The relationship between exercise tolerance and other outcomes in COPD. *COPD* 2007; 4(3): 205-16.
37. Lacasse Y, et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review. *Eura Medicophys* 2007; 43(4): 475-85.
38. Berry MJ, et al. A randomized, controlled trial comparing long-term and short-term exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2003; 23(1): 60-8.
39. Leidy NK and Haase JE. Functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative analysis. *Adv Nurs Sci* 1996; 18(3): 77-89.
40. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-7.
41. Guazzi M, et al. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail* 2009; 2(6): 549-55.
42. Redelmeier DA, et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1278-82.

43. Enright PL and Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 ): 1384-7.
44. Troosters T, Gosselink R and Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14(2): 270-4.
45. Pineda H, et al. Accuracy of pulmonary function tests in predicting exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984; 86(4): 564-7.
46. Brown HV, Wasserman K and Whipp BJ. Strategies of exercise testing in chronic lung disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1977; 13(3): 409-23.
47. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med* 2005; 26 ( 1): 49-55.
48. Zeballos RJ and Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15(2): 193-213.
49. Rampulla C, et al. Dyspnea on exercise. Pathophysiologic mechanisms. *Chest* 1992; 101(5 ): 248-252.
50. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin Chest Med* 1984; 5(1): 77-88.
51. Pardy RL, Hussain SN and Macklem PT. The ventilatory pump in exercise. *Clin Chest Med* 1984; 5(1): 35-49.
52. Brown SE, et al. Reproducibility of VO<sub>2</sub>max in patients with chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(3): 435-8.
53. Diaz O, et al. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2001; 17(6): 1120-7.
54. Singh S. Walking for the assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Clinical Exercise Testing*. Ward SA, Palange P. *Eur Respir Mon* 2007; 40: 148-164.
55. Dillard TA, Piantadosi S, Rajagopal KR. Determination of maximum exercise capacity in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1989; 96: 267-271.
56. Carlson DJ, Ries AL, Kaplan RM. Prediction of maximum exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1991; 100:307-311.
57. Roberto P, et al. Optimal protocol selection for cardiopulmonary exercise testing in severe COPD. *Chest* 2007; 132 (5) :1500-1505.
58. Casaburi R, Prefaut C, Cotes JE. Equipment, measurements and quality control in clinical exercise testing. *Eur Respir J* 1997; 6: 3-31.

59. Burgel PR, Verbanck S, Dusser D. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev* 2011; 20(120):123.
60. Hale KA, Ewing SL, Gosnell BA, Niewoehner DB. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:718-721.
61. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980 ; 121: 449-456.

## **EKLER**

### **EK-1**

#### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

##### **LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!**

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış **bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan **hekimler olarak, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olarak adlandırılan hava yollarının kronik daralması durumunda balgamda bakılan hücre oranlarının tanı aşamasına ve tedavi sürecine katkısını araştırmayı hedefliyoruz.**

##### **Araştırmamızın adı:**

***“Hafif KOA’lı olgularda fonksiyonel solunumsal parametreler ile klinik egzersiz testleri arasındaki ilişki”***

**Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde de mevcut bulgularla KOA olarak bilinen bu hava yollarının kronik hastalığına sahip olmanız ve/veya bu hastalık açısından yüksek riske sahip olmanızdır. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.**

KOA adlı hastalıkta sigara içiminin en önemli risk faktörü olduğunu biliyoruz. Sigara içen kişilerde solunum fonksiyon testi KOA tanısı koydurmada en öncelikli tetkiktir. Ancak henüz KOA olmamış **ancak risk grubunda olan kuvvetli sigara içicilerinde erken dönemlerde solunum fonksiyon testleri bozulmamış saptanabilir. Bu nedenle bisiklet ergometresi ile yapacağımız kardiyopulmoner egzersiz testinin daha erken tanısalla yaklaşım olabileceğini düşünüyoruz. Erken tanıda egzersiz testinin yeri olduğunun gösterilmesi halinde hastalığın seyri açısından bizi yönlendirerek yeni tedavi stratejilerinin gündeme**

gelmesi sözkonusu olacaktır. Bu hastalığın tedavisi oldukça zor olup, sonucunda ölüme **kadar gidebilen çok ciddi sorunlara neden olabilir.** İşte bu çalışma ile bundan sonraki süreçlerde hastalığın erken tanı ve tedavisi hakkında aydınlatılmamış noktaları, hastalığın **ciddiyeti ile ilişki** konuları aydınlatmaya çalışacağız. İşte böylesine önemli bir hastalığın tanısı ve tedavisinin yönetimi konusunda önemli bir çalışma içerisindeyiz. **Bu nedenlerden dolayı çalışmaya katılmanız bizim için önemlidir.**

#### **Araştırma sırasında yapılacaklar:**

**Öncelikle sizinle yüz yüze görüşerek** önceden hazırlamış olduğumuz soruları yönelteceğiz. Bu sorular ile hastalığınız hakkında geniş bir bilgiye sahip olacağız ve planlanan testi yapmanıza engel bir durum olup olmadığını anlayacağız. Hastalığınızın tanısını gözden geçirmek ve şuan mevcut olan evresini saptamak amacıyla yapılması **gereken nefes ölçümü testleri olan SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİ (basit SFT) yapacağız.** Bu aşamaya kadar olan işlemler zaten sizin mevcut hastalığınıza yönelik rutin kontrollerinizde veya sigara bırakmak için bize başvurduğunuzda sıkça uygulanan testtir. **Bu aşamadan sonra ise size 6 dakika yürüme testi ve nefes darlığınıza yönelik bir anket uygulanacaktır.** 6 dakika yürüme testi düz bir koridorda 30 metrelik turlarla yapılacaktır. Sonrasında 2 saat dinlendirileceksiniz ve ardından **giderek artan yüklerle pedal çevirme** testine alınacaksınız. Herhangi bir rahatsızlık (nefes darlığı, bacak ağrısı v.s) durumunda ve işlem esnasında tarafımızca gözlenen **değerlerinizde belirli düzeylerde düşme olması halinde işlemi derhal sonlandırarak uygun tedavi ile rahatlamanızı sağlayacağız.** Yaklaşık **60 kişinin** çalışmaya alınması planlanmaktadır.

#### **Yapılacak testin getirebileceği olası riskler:**

İşlem esnasında mevcut hastalığınızdan dolayı bir miktar bacak ağrısı ve sık nefes alıp verme ihtiyacı hissedebilirsiniz. Ancak ortamda deneyimli bir hekim ve her türlü acil müdahale ekipmanı bulundurulacak, bu durumda size **gereken tedavi verilecektir.**

#### **Yapılacak değerlendirmenin getireceği olası yararlar:**

**Böyle bir klinik değerlendirme sonunda,** belki de bu hastalığın tanı ve tedavisinde yeni adımlar atılmış olacaktır. Bugüne kadar tam olarak aydınlatılmamış olan bu hastalığın oluşum mekanizmasına yönelik **değerli bilgiler edinilecektir. Bu bilgiler, neden olabilecek çevresel faktörlerle ilişkilendirilecek** ve böylelikle hem erken tanısına hemde **önlenmesine dair değerli bilgiler elde edilecektir. Sonuçta hem bilime, hem de bundan sonraki hastalara yararlı bir katkı sağlamış olacaksınız.**

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın Prof.Dr. Eyüp Sabri UÇAN ve Dr.Yelda KARA tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. **Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.**

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken **bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum.** Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin **ihdimamla korunacağı** konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep **göstermeden araştırmadan çekilebilirim.** **Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağı**nın bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi **bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı** tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

**İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı** konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).



Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Yelda KARA'yı 05064190374 numarasından, Prof.Dr.Eyüp Sabri UÇAN'ı 02324123803 numarasından arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

“Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.”

**Kendi başıma** belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

**EK-2**

**OLGU KAYIT FORMU**

**ADI:**

**SOYADI:**

**YAŞ:**

**CİNSİYET:**

**MESLEK:**

**ADRES:**

**TEL:**

**OLGU GRUBU:** 1-Hafif KOAH (...) 2-risk altındaki grup (....)

**SİGARA ÖYKÜSÜ:**

1-Hiç içmemiş... 2-Bırakmış... 3-Hala içiyor...

**1-BMI:**

a)Boy:.... B)Kilo....

**2-SEMPATOMLAR:**

a)öksürük b)balgam c)nefes darlığı d)diğer.....

**3-SOLUNUM FONKSİYON TESTİ PARAMETRELERİ:**

FEV1:....%... FVC:....%... FEV1/FVC: %... FEF25-75: %.... MVV:....

**4- 6 DAK. YÜRÜME TESTİ:**

..... m

**5-KOMORBİD HASTALIK:**

a)Var ise..... b) yok ()

**5-KPET PARAMETRELERİ:**

SpO2:....

PETCO2:....

PECO<sub>2</sub>:...

PETO<sub>2</sub>:..

PEO<sub>2</sub>...

VO<sub>2</sub>/kg:...

V'CO<sub>2</sub>:...

RER:...

Load:...

HR:...

HRR:...

O<sub>2</sub>/HR:...

BR:...

V'O<sub>2</sub>/V'O<sub>2</sub> pred:...

V'O<sub>2</sub>/V'O<sub>2</sub>max

V'E....

#### **6-TESTİN SONLANDIRILMA NEDENİ:**

RER'de > %25 artış olması:(...)

Sat O<sub>2</sub>'de %5 lik düşme:(...)

VE (dakika ventilasyonu)'nda %80'lik artış:(...)

Testin optimal yapılmış olması:(...)

Maximum kalp hızına ulaşılmış olması:(...)

Fonksiyonel kısıtlanma:(...)

Test sırasındaki akut EKG değişikliği:(...)

Dispne, göğüs ağrısı gibi semptomların gelişmesi:(...)

# **TEZ KABUL VE ONAY FORMU**

## **DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu**

Sayı: 326  
Konu: Karar hk.

30.09.2010

**Prof.Dr.Eyüp Sabri UÇAN  
Dr.Yelda KARA**

Komisyonumuz tarafından 29.09.2010 tarih ve 192-İOÇ protokol numaralı 2010/13-36 karar ile onayı alınan "Hafif Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan olgularda klinik egzersiz testleri ile fonksiyonel solunumsal parametreler arasındaki ilişki" konulu araştırmanıza ilişkin Komisyonumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



**Prof.Dr. Ayşegül YILDIZ  
Başkan**

Ek: Komisyon Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İçiniraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE  
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:2010/13-36</b>	<b>Tarih:29.09.2010</b>
	Prof.Dr.Eyüp Sabri UÇAN proje yöneticisi olduğu Dr.Yelda KARA sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Hafif Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan olgularda klinik egzersiz testleri ile fonksiyonel solunumsal parametreler arasındaki ilişki" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>		
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	DEU Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Yönergesi , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	