

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İSKELET KASI GÜÇSÜZLÜĞÜ VE KAŞEKSİSİ OLAN AĞIR VE ÇOK AĞIR
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) OLGULARINDA
PULMONER REHABİLİTASYONLA EŞZAMANLI UYGULANAN NUTRİSYONEL
DESTEK TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN KLİNİK, RADYOLOJİK VE FONKSİYONEL
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SAMİ DENİZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.ALEV GÜRGÜN

Bornova- İzmir
2010

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm tüm hocalarıma teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında yardımcı olan; Doç. Dr. Alev GÜRGÜN'e, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD Başkanı Prof. Dr. Hüdaver ALPER'e, Uzm. Dr. Mehmet ARGİN'a, Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Bölüm Başkanı Prof. Dr. Muzaffer ÇOLAKOĞLU ve Okutman. Tolga AKŞİT'e, Pulmoner Rehabilitasyon Ünitimizde görev yapan Uzman Fizyoterapist. Nuri ÜÇLER'e, Doç. Dr. Hale KARAPOLAT'a, beş yıl boyunca günün üçte birini birlikte geçirdiğim, nöbetleri paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarım'a, kliniğimizin tüm hemşire, sekreter ve personeline, her zaman yanımda olan, uzakta olsam da varlığını her zaman hissettiğim değerli aileme.

Teşekkür ederim.

I-İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
KISALTMALAR	V
RESİM DİZİNİ.....	VI
TABLO DİZİNİ	VII
ŞEKİL DİZİNİ	VIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1 TANIM.....	1
1.2 PULMONER REHABİLİTASYONUN AMACI.....	1
1.3 PULMONER REHABİLİTASYON UYGULAMA GEREKÇELERİ	2
1.3.1. Dispne'de artış ve egzersiz kapasitesinde azalma	2
1.3.1.1. Ventilasyon bozukluğu.....	2
1.3.1.2. Gaz değişim bozukluğu	3
1.3.1.3. Kardiyak fonksiyon bozukluğu	3
1.3.2. İskelet kas fonksiyon bozukluğu	3
a. Kas morfolojisindeki değişiklikler	5
b. Kas biyoenerjisindeki değişiklikler	6
c. Kas liflerinde hücresel düzeydeki değişiklikler	6
1.3.2.1. KOAH' da yağsız vücut kütlelerinde azalma ve kaşeksi	7
1.4. PULMONER REHABİLİTASYONUN BİLEŞENLERİ ve	
PROGRAM İÇERİĞİ.....	8
1.4.1. Eğitim	9
1.4.2. Egzersiz	9
1.4.2.1 Egzersiz stratejileri	9
a.Aerobik egzersizler	10
b. Güçlendirme egzersizleri.....	10
1.4.2.2. Egzersizin şiddeti, süresi ve sıklığı	11
1.4.2.3. Egzersizde hedeflenen kas grupları	11
1.4.2.3.1. Alt ekstremité egzersizleri.....	11
1.4.2.3.2. Üst ekstremité egzersizleri	12
1.4.2.3.3. Solunum kas egzersizleri.....	12
1.4.3 Bronşiyal hijyen teknikleri	14
1.4.4. Kontrollü nefes teknikleri.....	14
1.4.5. Psikososyal destek tedavi	14

1.4.6. Nutrisyonel destek tedavisi	14
1.4.6.1. KOAH'da nutrisyonel durumun değeriendirilmesi	17
a. Klinik değeriendirme	17
b. Vücut bileşimi verileri	17
c. Biyokimyasal Veriler	17
1.4.6.2. KOAH'da nutrisyonel anormalliklerin tedavisi	18
1. Kalori desteğı	18
2. Protein gereksinimi	18
3. Yağ gereksinimi	18
4. Kreatin ve progestasyonel ajanlar	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. DIŞLAMA KRİTERLERİ	20
2.2 ADAY OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	21
2.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	30
3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	38
5. SONUÇ	47
6. ÖZET	48
6. KAYNAKLAR	51

II. KISALTMALAR

PR	: Pulmoner Rehabilitasyon
PRND	: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek
K	: Kontrol
GOLD	: Global Initiative for Obstructive Lung Disease
YVK	: Yağsız vücut kütlesi
YVKİ	: Yağsız vücut kitle indeksi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
CRP	: C-Reaktif protein
BEİ	: Biyoelektrik impedans
DEXA	: Dual emisyon X-ray absorbsiyometri
IGF-1	: İnsülin Growht Factor
AHMYT	: Artan hızda mekik yürüme testi
6DYT	: 6 dakika yürüme testi
EMYT	: Endurans mekik yürüme testi
MMRC	: Modified Medical Research Council
SGRQ	: Saint George's Solunum Anketi
BPQ	: Solunum Problemi Anketi
CRQ	: Kronik Solunum Hastalıkları Anketi
HAS ve HDS	: Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
PB	: Postbronkodilatatör
ÜEKG	:Üst ekstremité kol gücü

II. RESİM DİZİNİ

Resim 1: KOAH'lı olgularda yürüme bandı ve bisiklet ergometre ile aerobik egzersizi	10
Resim 2: KOAH'lı olgularda üst ve alt ekstremitte güçlendirme egzersizleri	12
Resim 3: KOAH'lı olgularda segmental solunum egzersizinin uygulanması	13
Resim 4: Dinamometre ile önkol ve el kavrama gücünün ölçümü	22
Resim 5: Artan hızda mekik ve endurans mekik yürüme testinin uygulanışı	23
Resim 6: Yürüme testleri öncesi ve sonrasında oksijen saturasyonu ve BORG skalası ölçümü	24
Resim 7: Biyoimpedans ile YVKİ ölçümü.....	28

III. TABLO DİZİNİ

Tablo 1: BORG skalası.....	22
Tablo 2: Artan hızda mekik yürüme testinde seviyeler ve yürüme mesafeleri	23
Tablo 3: Endurans mekik yürüme testi seviyeleri ve hızları	25
Tablo 4: Olguların klinik ve demografik özellikleri.....	31
Tablo 5: Grupların solunum fonksiyon testi parametrelerindeki değişiklikler	32
Tablo 6: Grupların yürüme testleri ve dispne skalalarındaki değişiklikler	33
Tablo 7: Grupların SGRQ değişiklikleri	34.
Tablo 8: Grupların CRQ değişiklikleri	35
Tablo 9: Grupların hastane anksiyete ve depresyon ölçeği ve solunum sorunları anket değişiklikleri	35
Tablo 10: Grupların VKİ, YVKİ, dinamometre ve kuadriseps volümlerindeki Değişiklikler	37

IV. ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Enflamasyon ve oksidatif stresin ilişkileri	4
Şekil 2: Manyetik Rezonans ile kuadriseps kasının görüntülenmesi.....	6
Şekil 3: Tip I ve tip II liflerin ATPaz aktiviteleri ve tip I liflerde azalma	7
Şekil 4: KOAH' lı olgularda kaşeksiye neden olan faktörler	8
Şekil 5: Yağsız vücut kitle indeksinde azalmaya neden olan faktörler ve mortalite ile olan ilişkisi	16
Şekil 6: VO2max değerine göre yürüme hızının belirlenmesi.....	25
Şekil 7: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek grubundan bir olgu: MR ile kuadriseps kesitsel alanının volümü, en uzun ve en kısa çapının ölçümü ve volümünün hesaplanması	28

1.GENEL BİLGİLER

1.1 TANIM

Pulmoner Rehabilitasyon (PR), ilk kez 1974 yılında Amerikan Solunum Hastalıkları Derneği tarafından ortaya atılmış, 1997 yılında ise Avrupa Solunum Hastalıkları Derneği tarafından ise daha kapsamlı tanımı yapılmıştır. Pulmoner Rehabilitasyon; klinik veya fizyolojik yöntemlerle ölçülen, kronik hastalıklara bağlı organ bozukluğu ve maluliyetten yakınan hastalarda bireysel olarak günlük aktivitelerini ve sağlık ilişkili yaşam kalitesini en üst düzeye getirmeyi amaçlayan, bilimsel temelli ve sistematik programlar bütünüdür (1).

Günümüzde PR; semptomatik ve günlük yaşam aktiviteleri azalmış olan kronik solunum sistemi hastalıkları için kanıta dayalı, multidisipliner, tıbbi tedaviye eklenen, çok yönlü, kişiye özel bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır (2).

1.2. PULMONER REHABİLİTASYONUN AMACI

Pulmoner rehabilitasyonun amacı; kronik hastalığa ait semptomları azaltmak, fonksiyonel durumu en üst düzeye çıkarmak, hekim-hasta-aile işbirliğini arttırmak, hastalığın maliyeti ve mortalitesini azaltmaktır. Bu amaçla hastanın bireysel tedavisine eklenmesi önerilmektedir (2-4).

Yaygın olarak Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'nda uygulanmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına küresel yaklaşım 'Global Initiative for Obstructive Lung Disease' (GOLD) rehberine göre KOAH tedavisinde, Evre 2 ($FEV_1/FVC < 70\%$ ve $50 \leq FEV_1 < 80\%$)'den itibaren tıbbi tedaviye eklenmesi önerilmiştir (5) (Kanıt 1A).

KOAH dışında; bronşektazi, interstisyel akciğer hastalıkları, göğüs duvarı hastalıkları ve kistik fibrozis için PR'un kanıt düzeyi 1B olarak bulunmuştur. Ayrıca, astım, akciğer kanseri, nöromusküler hastalıklar, akciğer transplantasyonu, akciğer volüm azaltıcı cerrahi öncesi ve sonrası gibi diğer endikasyonlarda uygulanması ise uzman görüşü olarak önerilmektedir (6). Pulmoner rehabilitasyon uygulanacak olan olgunun, rehabilitasyon programı öncesi değerlendirme ve program içeriğini anlayabilmesi için, hekim ile iletişim kurabilecek düzeyde olması gerekir.

Pulmoner rehabilitasyon için iki majör dışlama kriteri vardır (2):

1. Ağır pulmoner hipertansiyon (Sistolik pulmoner arter basıncı >45 mmHg) ve stabil olmayan kardiyovasküler hastalık
 2. Rehabilitasyonu engelleyecek artrit, ciddi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar
- Motivasyon eksikliği ise, rölatif kontrendikasyon olarak değerlendirilmelidir.

1.3. PULMONER REHABİLİTASYON UYGULAMA GEREKÇELERİ

Pulmoner rehabilitasyon, KOAH'lı olgularda dispneyi azaltmak, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini arttırmak, sosyal yaşama katılımını sağlamak amaçlarıyla uygulanmaktadır. Aşağıda, fizyopatolojik süreçler ile pulmoner rehabilitasyon uygulama gerekçeleri tanımlanmıştır.

1.3.1. Dispne artışı ve egzersiz kapasitesinde azalma

KOAH'lı olgularda; havayollarında daralma, elastik geri çekim kuvveti (recoil) ve ekspiratuvar akım hızlarının azalması ilerleyici bir havayolu obstrüksiyona neden olurken, ekspirasyon sırasında akciğerlerin yeterli düzeyde boşalamaması 'dinamik hiperinflasyon' ile sonuçlanmaktadır. Dinamik hiperinflasyon nedeniyle yüksek volümlerde solunması, diyafragmanın aşağı itilmesi ve liflerinin kısalması, dispne ve kas yorgunluğunun temel nedenidir. Tüm bunlar, solunum kasları üzerindeki mekanik yükü de arttırır. KOAH'daki temel fizyopatolojik özellik; eforla artan ekspiratuvar hava akımının kısıtlanmasıdır. Bunun sonucunda havayolu rezistansı artar, akciğer elastik geri çekim gücü azalır. Özellikle amfizemli olgularda, akım kısıtlanmasına bağlı olarak ekspiryum sırasında akciğerin normal boşalması gecikir. Egzersizde daha belirgin hale gelen hiperinflasyon, solunum yükünü ve solunum frekansını arttırarak, ekspiryum süresinin kısalmasına neden olur. Ekspiryum süresinin kısalması, solunum işinin ve solunum kaslarının yükünün artmasına, dispne algısının şiddetlenmesine neden olmaktadır (7). Kronik akciğer hastalıklarında, egzersizi kısıtlayan birçok faktör olmasına karşın en önemli nedenleri hastanın dispne algısında artma, iskelet ve solunum kaslarındaki sistemik inflamasyona bağlı gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu gelişen kas gücündeki azalmadır. Sistemik inflamasyon nedeniyle oluşan kas güçsüzlüğü ve beslenme bozukluğu, özellikle hastalığın ileri evrelerinde kaşeksi ile sonuçlanmaktadır. Kaslarda meydana gelen değişiklikler ve dispne, kişiyi daha sedanter bir yaşama doğru iter, daha sedanter yaşayan bir kişi de egzersizden kaçınır. Bu kronik süreç sonunda, KOAH'lı olgularda anksiyete ve depresyon görülme sıklığının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (8). Pulmoner rehabilitasyon programlarında; oluşan bu kısır döngüyü kırarak dispnenin, anksiyete ve depresyonun azalması, egzersiz kapasitesinin arttırılması, program sırasında uygulanan beslenme desteği de kaşeksinin ortadan kaldırılmasına hedeflenmektedir.

1.3.1.1. Ventilasyon bozukluğu

KOAH'lı olgularda egzersiz sırasında ventilasyon gereksinimi daha da artar. Özellikle egzersizde; kas güçsüzlüğüne bağlı olarak ventilatuar gereksinimde artma sonucu gaz değişim bozukluğu ve ölü boşluk ventilasyonu ortaya çıkar. Hastalığın ileri evrelerinde ölü boşluk ventilasyonu daha belirgin hale gelir. Gaz değişimi ve ventilasyon bozuklukları alevlenmeler

sırasında artarak hastaların dispne algısını arttırır, alevlenme tedavisi sonrasında ise geriler. Solunum mekaniklerinde bozulma, solunum kas yorgunluğu ve santral solunum kontrolünde bozulma sonucunda alveoler hipoventilasyon gelişir.

1.3.1.2. Gaz değişim bozukluğu

KOAH'lı olgularda; ventilasyon / perfüzyon dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum şekli gaz alışverişinde bozulmaya neden olur. Ventilasyon / perfüzyon dengesizliği yanısıra alveoler hipoventilasyon, hipoksi ve/veya hiperkapni gelişiminde temel patofizyolojik süreçtir. Hipoksi direkt etkisiyle periferik kemoreseptörleri uyarırken, indirekt olarak da laktik asit oluşumunu stimüle eder. Laktik asit artışı, kas yorgunluğuna, ventilasyon gereksiniminin ve karbondioksit yapımının artmasına neden olur (9).

1.3.1.3. Kardiyak fonksiyon bozukluğu

Kronik akciğer hastalıkları, kardiyak fonksiyonları olumsuz yönde etkiler. KOAH'da ortaya çıkan hipoksemi, hiperkapni, vazokonstrüksiyon, akciğer parankim değişiklikleri ve sekonder eritrositoza bağlı pulmoner vasküler direnç artışı, sağ ventrikül ön yükünü arttırır. Bu değişim zamanla, sağ ventrikülde hipertrofi ve sonrasında sağ kalp yetersizliğine neden olur (10). Sağ ventrikül hipertrofisi interventriküler septumun sola doğru yer değiştirmesine, sol ventrikül atım volümünün azalmasına ve egzersiz sırasında oksijen saturasyonunun düşmesine neden olmaktadır (11).

1.3.2. İskelet kas fonksiyon bozukluğu

İskelet kas güçsüzlüğü KOAH'da sık görülen bir bulgudur. KOAH'da yağsız vücut kütlesi (YVK)'nde azalma, hastalıktan bağımsız mortalite belirteci olması açısından önemlidir (12). Birçok faktörün bir araya gelmesiyle ortaya çıkan iskelet kas fonksiyon bozukluğu sonucu, kaslar daha yavaş kasılır ve çabuk yorulur. Bu durum, egzersiz kapasitesinde azalma ve erken laktik asidoz ile sonuçlanmaktadır. Kaslarda ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu, yağsız vücut kitle indeksi (YVKİ) azalmaktadır.

KOAH'daki enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. KOAH'lı olgularda periferik kan nötrofillerinde ve lenfositlerinde artış saptanır. Nötrofil sayısı havayolu lümeninde daha fazla artış gösterirken, havayolu duvarlarında ise makrofajlar ve T supressör hücreler artmıştır. Aktive olan nötrofiller, alveoler makrofajların ortama çekilmesine yol açar. Aktive olan alveoler makrofajlar ortamda birikir ve oksidatif enzimler salınır. KOAH'da görülen oksidan-antioksidan dengesi, muhtemelen oksidatif yükteki artış veya antioksidanların azalması sonucu oksidasyon lehine bozulur (13). Oksidatif yükün artması, ortama serbest oksijen radikallerinin salınmasına yol açar (Şekil 1).

Proteaz / antiproteaz dengesini bozarak doku hasarına neden olur. Akciğerlerdeki enflamasyon süreci bu şekilde devam ederken, sistemik inflamasyon da akciğerdeki enflamasyondan ayrı olarak regüle edilir (14).

İn vitro çalışmalarda hipoksinin, makrofajlardan sitokin üretimini arttırdığı, TNF sistem aktivasyonuna neden olduğu ve böylece sistemik enflamasyon gelişiminde önemli katkısı olduğu gösterilmiştir (15). Özellikle alveoler makrofajların, hipoksi ile ilişkili akciğer hasarlanmasında temel rolü oynadığı ve enflamasyonu tetiklediği vurgulanmaktadır. Hastalığın geri dönüşümsüz olarak tanımlanmasındaki en önemli patofizyolojik temel; enflamasyonun kendi kendini sınırlayamayarak, persistan ve kronik bir sürece dönüşmesidir.



Şekil 1: Enflamasyon ve oksidatif stresin ilişkileri
(SOR: Serbest oksijen radikalleri)

KOAH'daki sistemik enflamasyonda birçok sitokin ve medyatör yer alır. Sistemik dolaşıma TNF- α , TNF -1 β , LTB4, IL-6 ve IL-8 gibi mediyatörler salınır (13). Ancak özellikle TNF- α 'nın değişik mekanizmalar ile kasları ve diyafragmatik direnci etkilediği, kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu olduğu bildirilmiştir. KOAH'lı olguların periferik kanında eriyebilir TNF- α reseptörleri de saptanmıştır (16). TNF- α 'nın kobaylara kronik olarak uygulanmasının, kaslardaki miyofibriler aktiviteyi değiştirdiği, protein içeriğinin ve miyozin ağır zincirlerinin kaybına neden olduğu gösterilmiştir (17). TNF- α enflamatuvar süreçte; lökosit ve epitel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, diğer proenflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda ve anjiogenezde rol oynar. Sistemik enflamasyonun bir komponenti olarak, akut faz reaktanı ve bazı sirkulatuvar sitokinlerin düzeyleri artar.

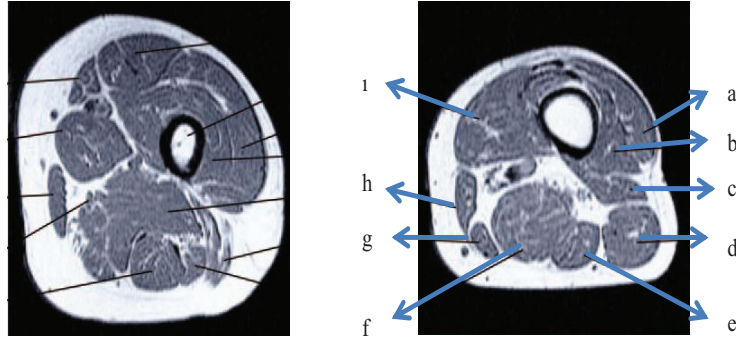
KOAH'lı olgularda, artmış istirahat enerji kullanımına ve kas erimesine neden olan C-Reaktif protein (CRP)'in arttığı gösterilmiştir (13).

Enflamatuvar mekanizmalar dışında, KOAH'a sekonder nöro hormonal etkiler de görülür. Leptin, enerji dengesinde önemli role sahip olan ve yağ dokusundan salınan bir proteindir. Afferent hormonal sinyaller ile yağ kütlesini regüle eder. Ayrıca T hücreli immunitede, anjiyogenez ve solunum kontrolünde de etkileri saptanmıştır. Leptin, vücut kitle indeksi (VKİ) ve YVKİ ile yakın ilişkilidir. KOAH alevlenmesi olan olgularda, serum leptin ve TNF- α düzeylerinin stabil dönemdeki ve sağlıklı olgulara göre daha yüksek olduğu, VKİ, ideal vücut ağırlığı yüzdesi, yağ kütle oranı, deri altı kalınlığı gibi nutrisyonel parametrelerde değişikliğe yol açarak hastalığın gidişini değiştirebileceği bildirilmiştir (18). Leptin; beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, katabolik sinyal iletimini ise aktive ederek kilo alımına engel olur. Leptinin en iyi bilinen fonksiyonu, hipotalamus üzerine negatif geribildirim etkisiyle gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. İnsanlarda düşük doz leptin verilmesinin; enerji harcanması ve dolaşımdaki tiroid hormonları üzerine ters etkili olduğu bildirilmiştir (19).

a. Kas morfolojisindeki değişiklikler

Kas kontraktilesindeki azalma, kas yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasına neden olur. KOAH'lı olgularda kas lifi yapılarının değişmesi yanı sıra kasların kesit alanlarının da belirgin olarak azaldığı bilinmektedir. KOAH'lı olgularda özellikle alt ekstremitelerde daha belirgin olan ekstremit kas kütlesi ve gücünde azalma vardır, Bunun olası nedenleri; dispne korkusu nedeniyle hastaların hareket etmekten kaçınması ve günlük aktivitelerde çoğunlukla üst ekstremit kaslarını kullanmasıdır. Kaslardaki bu değişiklikler, aynı zamanda KOAH' daki kaşeksi gelişiminin de etyoloji ve patogenezi açıklamaktadır.

KOAH'lı olgularda kilo kaybından çok, kaşeksiden sözedilebilir. Yani hem VKİ, hem de YVKİ azalmıştır. Her ne kadar kas volümünün direkt bir ölçümü olmasa da, biyoelektrik impedans (BEİ) ve dual emisyon X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemleri ile yapılan ölçümlerde: KOAH'lı olgularda YVKİ'nde azalma saptanmıştır (20). İskelet kaslarındaki yapısal değişiklikler, alt ekstremit kuadriseps kası manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemleriyle de gösterilmiştir (21) (Şekil 2).



Şekil 2: Manyetik Rezonans ile kuadriseps kasının görüntülenmesi

A) Sağlıklı birey B) KOAH'lı bir olguda: Kas kesit alanında azalma

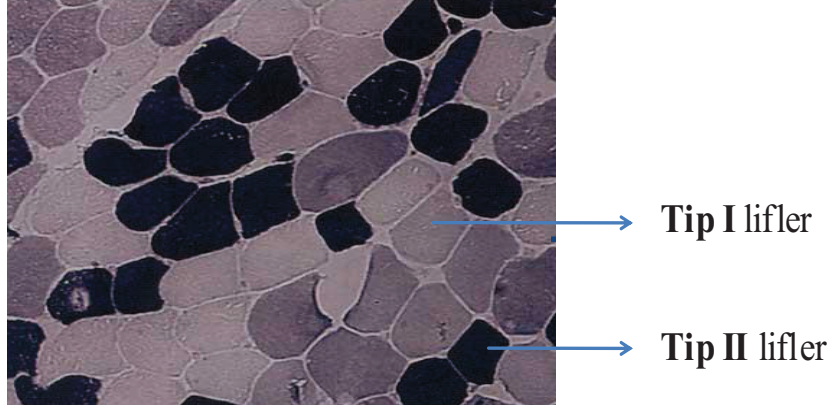
- | | | |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| a. Vastus lateralis | b. Vastus intermedius | c. Biceps femoris- kısa |
| d. Biceps femoris- uzun | e. Semitendinosus | f. Semimembranosus |
| g. Gracilis | h. Sartorius | i. Vastus medialis |

b. Kas biyoenerjisindeki değişiklikler

KOAH'lı olgulardan yapılan kas biyopsilerinde, oksidatif ve glikolitik enzimlerde anlamlı azalma gösterilmiştir. Öncelikle kas gücünde önemli bir enerji deposu olan kas fosfokreatinin düzeyi azalır. Bu azalma, kaslarda anaerobik metabolizma ve erken laktik asidoza neden olur (22).

c. Kas liflerinde hücresel düzeydeki değişiklikler

Hipoksi, kas hücrelerinde protein sentezinde ve kontraktıl proteinlerin myozin izoformlarının ekspresyonunda azalmaya neden olur. Elektron mikroskopik incelemelerde YVKİ'deki kayba paralel olarak, hücresel düzeyde de bazı önemli morfolojik değişiklikler saptanmıştır. KOAH'da sistemik enflamasyon nedeniyle yavaş kasılan ancak yorgunluğa dirençli olan **tip I** liflerde azalma, hızlı kasılan ancak çabuk yorulan **tip II** liflerde ise artış görülür. Düşük ATPaz aktivitesi gösteren lifler **tip I**'dir ve sayıca daha fazladır. Yüksek ATPaz aktivitesi gösteren lifler ise **tip II** liflerdir. Tip II lifler de kendi içerisinde **tip II A** ve **tip II B** olarak sınıflandırılır ve bunlar arasından m-ATPaz aktivitesi en yüksek olan **tip II B** fibrillerdir (Şekil 3). Ayrıca elektron mikroskopik incelemelerde kas kapillerizasyonunda %53 oranında azalma gösterilmiştir (23). Bu değişiklikler erken laktik asidoz ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır.



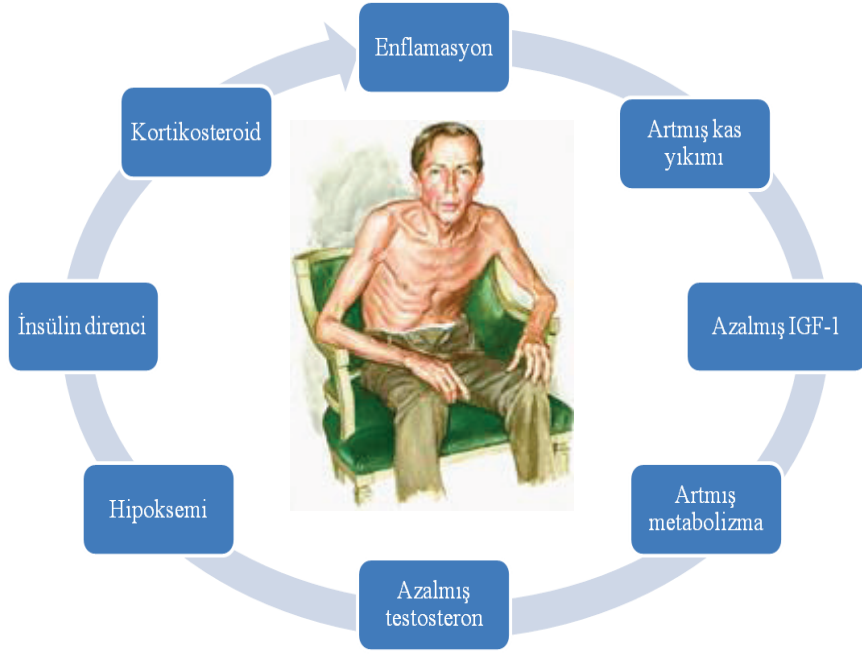
Şekil 3: Tip I ve tip II liflerin ATPaz aktiviteleri ve tip I liflerde azalma
Koyu renk: ATPaz aktivitesi yüksek, açık renk: ATPaz aktivitesi düşük (tip I lifler)

1.3.2.1. KOAH' da yağsız vücut kütlelerinde azalma ve kaşeksi

Birçok çalışmada KOAH'lı olgularda beslenme bozukluğu gösterilmiştir. Ağır KOAH'lı olguların %50'sinde, hafif-orta KOAH'lıların %10-15'inde iskelet kas kaybına bağlı olarak kilo kaybı görülmektedir. Vücut kompozisyonunda gelişebilecek doku kayıp şekilleri, aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (24):

- 1- Kaşeksi: Hem vücut yağ dokusunda hem de yağsız kütledeki kayıplar söz konusudur.
- 2- Sarkopeni: Kas kitlesinde azalma görülürken sıklıkla VKİ normaldir.
- 3- Semistarvasyon: Sadece VKİ'deki kaybı tanımlar.

KOAH' da YVKİ'de azalma, VKİ'den daha belirgindir ve mortaliteyle yakından ilişkilidir. Kaşekside hem VKİ hem de YVKİ azalmıştır. KOAH'da kaşeksi önemli mortalite belirteci olması yanısıra solunum ve periferik kas fonksiyonlarını, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiler. KOAH'lı olgularda kaşeksi; iskelet kaslarında morfolojik, biyoenerjik ve hücresel düzeydeki değişimlere ek olarak, sistemik enflamasyon (özellikle TNF- α), hipoksi ve özellikle sistemik kortikosteroid gibi ilaçların kullanımı sonucu oluşan miyopati ve periferik kas güçsüzlüğüne bağlı gelişir (Şekil 4).



Şekil 4: KOAH' lı olgularda kaşeksiye neden olan faktörler
IGF-1: İnsülin Growht Factor

1.4. PULMONER REHABİLİTASYONUN BİLEŞENLERİ ve PROGRAM İÇERİĞİ

Pulmoner Rehabilitasyon; multidisipliner bir yaklaşımdır. Hekim, hasta ve aile arasında işbirliğini gerektirir. Bu multidisipliner ekip içerisinde; kronik solunum hastalıklarında deneyimi olan göğüs hastalıkları uzmanı, fizyoterapist, solunum terapisti, hemşire, iş ve meşguliyet terapisti, konuşma terapisti, psikolog, sosyal çalışmacı, egzersiz fizyoloğu ve diyetisyen yer alır. Pulmoner rehabilitasyon öncesinde bireysel olarak hastaların değerlendirilmeleri gerekir. Aday olgunun değerlendirilmesi aşağıdaki şekilde planlanır.

1-Öykü (sigara alışkanlığı, hastalığa bağlı semptomlar, kullandığı ilaçlar, ek hastalıkları, meslek)

2- Detaylı fizik muayene

3- Akciğer grafisi, elektrokardiyografi

4- Laboratuvar (hemogram ve rutin biyokimya)

5- Solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazı analizi

Bu tetkiklerden sonra; yürüme testleri, nutrisyonel durum (Subjektif global değerlendirme formu, VKİ, YVKİ), yaşam kalitesi ve psikososyal değerlendirmesi yapılır. Ekokardiyografi

ile sistolik pulmoner arter basıncı ölçülür. Uygun aday olgunun motivasyonu, ulaşım sorunu ve finansal desteği sorgulanır.

Hasta PR'a alınmadan önce yapılacak egzersiz eğitiminin güvenliği, kontrendike durumların belirlenmesi, egzersizi sınırlandıran faktörlerin tanımlanması, hastanın mevcut egzersiz kapasitesinin belirlenmesi için uygun şartlar sağlanırsa kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) yapılmalıdır (25). Kardiyopulmoner egzersiz testi olanağı yok ise; artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) ve 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile yürüme mesafesi, endurans mekik yürüme testi (EMYT) ile de egzersize dayanıklılık süresi belirlenir. Olgunun dispne derecesini belirlemek amacıyla 'Modified Medical Research Council' (MMRC), 'Borg Clinical Rating for Dyspnea' (BORG) skalası kullanılır. Yaşam kalitesi için; 'Saint George's Solunum Anketi' (SGRQ), Solunum Problemleri Anketi (BPQ), Kronik Solunum Hastalıkları Anketi (CRQ), Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HAS ve HDS) anketleri birebir görüşme şeklinde uygulanır.

KOAH'da Pulmoner Rehabilitasyon Program İçeriği (26):

1. Eğitim (Hasta ve ailesinin eğitimi, bireysel yönetim)
2. Egzersiz stratejileri
 - a) **Aerobik (endurans) egzersizleri**
 - b) **Güçlendirme egzersizleri**
3. Fizyoterapi uygulamaları
4. Kontrollü nefes teknikleri
5. Psikososyal destek
6. Nutrisyonel destek tedavisi
7. Sonuçların değerlendirilmesi ve izlem

1.4.1. Eğitim

Hastalığı optimal düzeyde tutabilme ve hastalıkla baş edebilme yetilerini, inhalasyon teknikleri ve cihazlara uyumu, hastalığın ciddiyetindeki değişiklikleri anlayabilme algısını arttırmak amacıyla hastaya verilen eğitimi içerir. Bireysel yönetimle; hastaneye başvuruda azalma, yaşam kalitesinde artma, BORG dispne skalasında azalma gibi kazanımlar elde edildiği güncel bir meta-analizde bildirilmiştir (27). Hasta eğitimi, PR programlarında mutlaka yer almalıdır (6) (Kanat 1B).

1.4.2. Egzersiz

Egzersiz, PR'nin önemli bir komponentidir.

1.4.2.1 Egzersiz stratejileri

KOAH'da aerobik ve güçlendirme egzersizlerinin birlikte uygulanması konusunda ortak fikir birliği olmamasına rağmen, birlikte uygulandığında elde edilen kazanımları fazladır (28).

a.Aerobik egzersizler:

Bisiklet ergometre veya yürüme bandı aracılığı ile yapılan ve büyük kas gruplarını ilgilendiren egzersiz şeklidir (Resim 1). Hastalığın ağırlığı ile ilgili olmaksızın her hasta aerobik egzersiz programından yarar görür. Orta ve yüksek şiddetteki aerobik egzersiz programı, KOAH'lı olgularda laktik asidozu azaltır ve periferik kas aerobik kapasitesini artırır. Kaslardaki olumlu etkileri yanı sıra kalp hızını azaltarak kardiyak performansı artırır. Yüksek şiddetteki egzersiz programı düşük şiddetteki egzersiz programına göre daha fazla fizyolojik yanıt ve submaksimal egzersiz toleransı sağlar (29). Aerobik egzersizler ile bacak yorgunluğunun azaldığı ve yürüme mesafesinin arttığı bildirilmiştir (Kanıt 1A).



Resim 1: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Pulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde KOAH'lı olguların yürüme bandı ve bisiklet ergometre ile aerobik egzersizi

b. Güçlendirme egzersizleri:

Bu tip egzersizler kas kitlesini arttırmakta ve aerobik egzersize göre kas gücünde daha fazla artış sağlamaktadır. Güçlendirme egzersizleri; 8-15 tekrardan oluşan, 2 veya 5 set olarak tasarlanmaktadır. Hastanın tek seferde kaldırabileceği ağırlığın %60-80'i hedef ağırlık olarak alınır. Önce hedef kas gücü saptanır. Bu hedefe ulaşmak üzere, uygun ağırlıklar ile 2 veya 5 set halinde, 8-15 tekrardan oluşan ağırlık kaldırma egzersizleri uygulanır. Evde de hastanede uygulanan egzersizlerin aynısının yapılması önerilir. Bu tip egzersizler aerobik egzersizlere göre daha kolay tolere edilmekte, daha az dispneye neden olmaktadır (30).

1.4.2.2. Egzersizin şiddeti, süresi ve sıklığı

Sağlıklı bireylerde ‘American College of Sports Medicine’ (ACSM) önerisine göre; egzersizin şiddeti maksimal kalp hızının (%60-90) veya maksimal oksijen tüketiminin yüzdesi olarak (%50-80) hesaplanır. Yüksek şiddetteki egzersizden daha fazla yarar sağlansa da, ek hastalıklar ve genel performans durumu göz önüne alınarak egzersiz şiddeti bireyselleştirilmelidir. Maksimal egzersiz kapasitesinin %60’ı ve fazlasında yapılan egzersiz ile anlamlı fizyolojik değişiklikler elde edilir. Bu şiddetteki bir egzersiz, genellikle anaerobik eşiğin altındadır. Sağlıklı kişilerde kardiyak fonksiyonları iyileştirir, periferik kasların fizyolojik adaptasyonunu sağlar ve egzersiz performansını artırır (31). Pulmoner rehabilitasyonda egzersiz şiddetini belirlemek için semptom skorları kullanılabilir. BORG dispne skalası en sık kullanılan ölçektir. BORG skalası, dispne algısının hasta tarafından sözlü ifadesinin sayısal olarak belirtilmesidir. 0-10 aralığında sayıların karşılık geldiği dispne derecesi hasta tarafından söylenir (0- hiç nefes darlığı yok, 3- orta, 7- çok şiddetli, 10- maksimum nefes darlığı). BORG skalasında; 4-6 arasında bir dispne seviyesi, uygun bir hedef kabul edilir (2) (Tablo 1).

Egzersiz süresi konusunda tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Genel olarak, 6-12 hafta olarak kabul edilmesine rağmen, etkin bir PR programının en az 8 hafta olması önerilmektedir (5). Süre uzadıkça PR’nun etkisinin arttığı bildirilmiştir (Kanıt 1B). Pulmoner rehabilitasyon programının, haftada 3 kez direkt gözetimli olarak uygulanması önerilmektedir. Bu sağlanamazsa; en az ikisi direkt gözetimli, biri gözetimsiz olmak üzere haftada 3 kez uygulanması önerilir. Pulmoner rehabilitasyon bitiminden 12 ile 18 aydan sonrasında uygulanan programın etkinliği azalmaktadır (6).

1.4.2.3. Egzersizde hedeflenen kas grupları

1.4.2.3.1. Alt ekstremite egzersizleri

KOAH’lı olgularda kas kitlesinde, kas gücü ve dayanıklılığında, enzimatik aktivitesinde azalma nedeniyle egzersiz sırasında bacak yorgunluğu sıktır. Alt ekstremite kaslarındaki güçsüzlük, günlük aktiviteleri kısıtlayan en önemli faktör olduğundan, bu kasların egzersizleri PR’un en önemli bileşenidir. Bu nedenle KOAH’da asıl hedef, alt ekstremite kas güçsüzlüğünün ortadan kaldırılması için aerobik ve güçlendirme egzersizlerinin birlikte uygulanmasıdır (Kanıt 1A) (29). Alt ekstremite egzersiz programları içeriğinde; bisiklet ergometri, yürüme bandında yürüyüş ya da her ikisinin birlikte uygulanması yer alır. KOAH olgularında en fazla kas güçsüzlüğü kuadriseps kasında saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda kuadriseps kasının; sağlıklı kontrollere göre kas kesitsel alanı ve kas gücünün belirgin olarak

azaldığı bildirilmiştir (21). Bu nedenle özellikle kuadriseps kas gücünü arttırmaya yönelik yaklaşımlar büyük önem taşımaktadır.

1.4.2.3.2. Üst ekstremité egzersizleri

Üst ekstremité egzersizleri, nefes darlığı ile ilişkisiz gibi görülebilir. Ancak, üst ekstremitelerin solunuma indirekt katılımı, kol egzersizlerinin desenkron solunum hareketleri ile ilişkili olması, üst ekstremité egzersizleri ile daha iyi solunum yapılacağı ve ventilasyonu azalttığı, performansı arttırdığı göz önüne alınırsa egzersiz programlarında yer alması gerekir.

Üst ekstremité egzersizleri; destekli kol endurans egzersizleri, desteksiz dayanıklılık egzersizleri ya da bireysel ağırlık kaldırma egzersizlerinden oluşmaktadır. Bu egzersizlerin genellikle solunum fonksiyonları, solunum kas fonksiyonları ve genel egzersiz performansları üzerinde etkileri bulunmamaktadır. Üst ekstremité endurans eğitiminin KOAH'lı olgularda günlük yaşamı kolaylaştırma etkileri gösterildiğinden, PR programlarında yer alması önerilmektedir (Kanıt 1A) (29) (Resim 2).



Resim 2: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Pulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde KOAH'lı olgulara uygulanan üst ve alt ekstremité güçlendirme egzersizleri

1.4.2.3.3. Solunum kas egzersizleri

KOAH'lı olgularda diyafragma başta olmak üzere tüm solunum kaslarında kas güçsüzlüğü, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Solunum kaslarındaki en önemli fonksiyon bozukluğu, hiperinflasyon nedeniyle oluşan mekanik yükün artmasıdır (Resim 3).

Solunum kas güçsüzlüğü saptanan olgularda solunum kaslarının belli bir dirence karşı çalışmasını sağlayan cihazlarla inspirasyon ve ekspirasyon egzersizlerinin yapılması önerilir (Kanıt 1B) (6). Solunum kas gücü, inspiratuvar eşik yüklenme cihazıyla ölçülür.



Resim 3: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Pulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde KOAH'lı olgulara segmental solunum egzersizinin uygulanması

KOAH'da uygulanan egzersizlerin kanıt düzeyleri olarak kazanımları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

- Egzersiz toleransı artar
- Dispne algısı azalır (Kanıt 1A)
- Bacak yorgunluğu azalır (Kanıt 1A)
- Yaşam kalitesi artar (Kanıt 1A)
- Korku ve anksiyete azalır (Kanıt A)
- Kas gücü ve kütlesi artar (Kanıt 1A)
- Kan laktatı azalır
- Tidal volüm artar
- Solunum sayısı azalır
- Günlük yaşam fonksiyonlarında bağımsızlık artar (Kanıt 1B)
- Hastaneye başvuru ve yatışlar azalır (Kanıt 1B)

1.4.3 Bronşiyal hijyen teknikleri

Akut veya kronik akciğer hastalıklarında; mukus miktarında artış, mukus vizkozitesinde oluşan değişiklikler, silialarda hareket bozuklukları ve etkili olmayan öksürüğün varlığı, sekresyonların etkin şekilde temizlenmesini engeller ve enfeksiyon gelişme riskini artırır (32).

Pozisyonlama; akciğer volümlerini, mukosiliyer temizlemeyi ve ventilasyon / perfüzyon uyumunu arttırmak, solunum işini ve kalbin iş yükünü azaltmak amacı ile kullanılabilir (33).

1.4.4. Kontrollü nefes teknikleri

Dispnenin azaltılması amacı ile kullanılan kontrollü nefes teknikleri; ekspirasyon süresinin uzatılması, tidal volümün artırılması ve üst göğüs kafesinin gevşetilmesine yoğunlaşır. Bu tanımlama altında, etkinliği kanıtlanmış olan ‘büyük dudak solunumu’ ile ekspirasyon süresinin uzatılması sonucu, solunum frekansı azalır ve özellikle yararını gören hastalarda tidal volüm artar (34).

1.4.5. Psikososyal destek tedavi

KOAH’lı olgular; kronik solunum problemleri nedeniyle dispne algısının arttığı durumlarda duygusal tepkiler verebilirler. Bu olgularda anksiyete de sık görülmektedir. KOAH’lı olgularda anksiyete sıklığı %2-96 oranında bildirilmiştir. Depresyon ise; hafif distimik bozukluktan majör depressif bozukluğu gidebilen bir spektrumda, KOAH’lı olguların %7-42’sinde görülmektedir.

Pulmoner rehabilitasyonun KOAH’lı olgularda anksiyete ve depresyonu azalttığına yönelik son yıllarda birçok çalışma yayınlanmıştır. Peter ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde (35), KOAH olgularında PR ile anksiyete ve depresyon skorları anlamlı düzeyde azalmıştır. Pulmoner rehabilitasyon KOAH’da ortaya çıkan anksiyete ve depresyonu azaltmaktadır (5) (Kanıt A).

1.4.6. Nutrisyonel destek tedavisi

KOAH’lı olgularda kilo kaybı ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki, ilk kez 19. yüzyılda tanımlanmıştır (36). Kilo kaybı, %26-47 oranında KOAH’lı olgularda sık görülen bir komplikasyondur (37). Mortalite, sağlık durumu ve fonksiyonel kapasite açısından önemli bir prognostik belirleyicidir. Bu yakın ilişki ilk kez 1960’lı yıllarda tanımlanmıştır (38). Daha sonra yapılan çalışmalarda mortalitenin, sağlık durumu ve fonksiyonel kapasite açısından belirleyici olduğu gösterilmiştir. Kilo kaybı, sadece yetersiz beslenme ile ilişkili değildir ve hastalığın ciddiyeti ile de korelasyon gösterir. Vücut kütle indeksi 25kg/m^2 altında olan olgularda ve/ veya YVKİ; erkeklerde $<16\text{kg/ m}^2$, kadınlarda $<15\text{kg/ m}^2$ olan olgularda, mortalitenin daha fazla olduğu saptanmıştır.

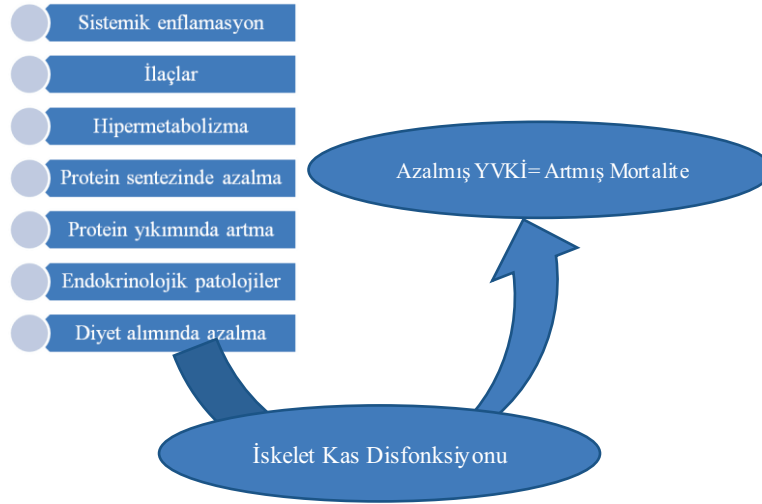
Düşük vücut ağırlığı; akciğer fonksiyon kaybının derecesinden bağımsız olarak ya da en azından akciğer fonksiyon kaybıyla yakın ilişkili olmayarak, artmış mortalite için belirleyicidir (39). KOAH'lı olgularda nutrisyonel destek tedavi ile mortalitenin azaldığı çalışmalarla kanıtlanmıştır (40). Ağır ve çok ağır KOAH'lı olgularda kaşeksi, hastalığın ağırlığına paralel olarak artar. Hastalığın ağırlığıyla artması, sistemik enflamasyonun etkisini daha da kuvvetlendirmektedir. Evre 4 KOAH olgularında kaşeksi oranı, Evre 2 ve 3'e göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kaşektik KOAH'lı olgularda mortalite; semistarvasyon veya kas morfolojisi bozulmamış hastalara göre yüksek bulunmuştur (41).

KOAH'da iskelet kas fonksiyon bozukluğu, temel olarak iskelet kas kütlesi ile belirlenir. Kas kütlesi; vücut kütlesinin en büyük dokusudur ve klinik olarak stabil KOAH'lı olgularda YVK ölçümü ile dolaylı olarak değerlendirilebilir. Periferik kas gücü etkileri yanı sıra YVK'si, egzersiz yanıtı ve egzersiz kapasitesinin de belirleyicisidir. Azalmış YVK, maksimal oksijen tüketim eşiğinin düşmesi ve erken laktik asid oluşumuyla karakterizedir. Bu bulgular fonksiyonel kısıtlılığın sadece kas kaybına bağlı olmayıp aynı zamanda kas morfolojisi ve metabolizması ile de ilişkili olduğunu göstermektedir. KOAH'da beslenme bozukluğu ve kaşeksi sadece periferik kas fonksiyon bozukluğuna neden olmaz, aynı zamanda solunum kas gücünü de azaltır (42).

Yağsız vücut kütlesindeki azalma sadece kilo kaybının sonucu değildir. Normal ya da VKİ artmış olan olgularda da, YVKİ'nde azalma olabilir. Bu nedenle YVKİ ölçümü önemlidir. Kilo kaybından bağımsız olarak YVK'si azalan olguların, YVK'si normal ve düşük kilolu kişilerle kıyaslandığında, fonksiyonel kapasitelerinin ve yaşam kalitelerinin azaldığı gösterilmiştir. Klinik olarak stabil, orta ve ağır KOAH'lı hastaların %20'sinde YVK azalmıştır ve PR'a uygun olarak değerlendirilen olguların ise %35'inde YVK'nde azalma saptanmıştır (43). Vücut kitle indeksi, KOAH'lı olgularda dispne düzeyi ve solunum kas gücü ile yakın ilişkili bulunmuş ve VKİ düşük olgularda nutrisyonel desteği de içeren pulmoner rehabilitasyon programlarının uygulanması önerilmiştir (44).

Eğer enerji tüketimi, diyetle alınan enerjiyi aşarsa, kilo kaybı ve yağ kütlesinde azalma meydana gelir. Kas kaybı, protein yıkımı ve sentezi arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. KOAH'lı olgularda kilo kaybının nedenleri arasında, beslenmedeki yetersizlik kadar enerji tüketimindeki artış da sayılmaktadır. Klinik olarak stabil KOAH'lı olgularda indirekt kalorimetri ile istirahat enerji gereksinimi hesaplanmış ve 'Harris-Benedict' formülüyle hesaplanan yaş, cins, boy ve ağırlığa göre olması gereken değerden %10-20 fazla olduğu saptanmıştır. Bu artış, solunum işindeki ekstra yük ve solunum kaslarında dakika ventilasyonu başına düşen artmış oksijen tüketimi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Kilo kaybının; artmış

metabolik ihtiyaçla ilişkili olduğu ve oksijen tüketimini düşürmek için bir adaptasyon mekanizması olduğu öne sürülmüştür. Bu adaptasyon mekanizmasından farklı olarak, sistemik enflamasyon, ilaç ve solunum iş yükü gibi başka faktörler de göz önüne alınmalıdır (45) (şekil 5).



şekil 5: Yağsız vücut kitle indeksinde azalmaya neden olan faktörler ve mortalite ile olan ilişkisi
YVKİ: Yağsız vücut ktl indeksi

Sigara iimine bağlı gelişen sistemik enflamasyon yanısıra KOAH'lı olgularda görülen hipermetabolizma sonucu proenflamatuvar mediatör olan TNF- α salınır. Lipoprotein lipaz inhibe olur ve diğer sitokinlerin salınımını da uyarır. Salınan sitokinler, aminoasitleri mobilize eder, kas protein katabolizmasını ve enerji tüketimini arttırır. Bazı hastalarda normal veya yüksek diyet alımına rağmen hipermetabolizma kilo kaybını açıklayabilir. Kilo kaybı olan hastalardaki diyet alımının, kilosu stabil olan hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çünkü sağlıklı kişilerdeki enerji ihtiyaçlarındaki artışa normal adaptasyon, diyet alımındaki artıştır. KOAH'lı olgularda göreceli olarak düşük diyet alımının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (46). KOAH'lı hastalarda çiğneme ve yutmanın solunum şeklini değiştirmesi, oksijen satürasyonunu düşürmesi, ayrıca bu hastalarda midede doygunluk hissinin fazla olması nedeniyle normalden az yedikleri ne sürülmüştür.

Enerji hemostazında leptinin rolü oldukça önemlidir. Aynı zamanda leptinin lipid metabolizmasında, glukoz hemostazında düzenleyici rolü vardır ve termogenezi arttırır.

Dolaşımdaki leptin VKİ ve yağ yüzdesiyle beklendiği gibi iyi bir korelasyon gösterir. Ancak sağlıklı katılımcılarla kıyaslandığında daha düşük değerler gözlenmiştir (47).

1.4.6.1. KOAH'da nutrisyonel durumun değerlendirilmesi

KOAH'lı olgularda beslenme bozukluğu ve kaşeksi, hastalığın ağırlığı ile korele olarak artan sıklıkta görülmektedir. Hastaların beslenme bozukluğu açısından değerlendirilip, uygun tedavinin başlanması önemlidir.

a. Klinik değerlendirme:

Olguların beslenme alışkanlıkları, gastrointestinal sistem semptomlarının sorgulandıktan sonra subjektif global değerlendirme formu (Ek-1) ile hastanın beslenme durumu değerlendirilir. Sonrasında vücut bileşimi ölçümleri yapılmalıdır.

b. Vücut bileşimi verilerinin değerlendirilmesi: Antropometrik ölçümleri içerir.

1. Vücut kütle indeksi (VKİ): Total vücut yağı ile ilişkilidir. Vücut kitle indeksi $<21 \text{ kg/m}^2$ olan olgular ideal kilosunun altında, 30 kg/m^2 üzerinde olan olgular obez olarak değerlendirilir.
2. Yağsız vücut kitle indeksi (YVKİ): KOAH'lı olgularda hastalığın ağırlığı arttıkça kilo kaybı daha sık görülmektedir. Her ne kadar kaşeksi olarak tanımlansa da, KOAH'lı olgularda VKİ her zaman düşük saptanmayabilir. Ancak yağdan bağımsız vücut kitle indeksi azalır. Yağsız vücut kitle indeksi, çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir. Bunlardan en sık kullanılanlar; 'Biyoiimpedans pletismografi (BİP)' ve 'Dual X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)' dir. Biyoiimpedans pletismografi, insan vücuduna alternatif akım uygulanması ile impedans (Z) denilen vektöriyel bir büyüklüğün ölçülmesi prensibine dayanır. İmpedans, rezistans (Rz) ve reaktans (Xc) değerlerinin vektöriyel toplamıdır. Rezistans elektrik akımının iletilmesine karşı koyma özelliğidir. İnsan vücudunda rezistans başlıca ekstrasellüler doku tarafından oluşturulur. Reaktans ise elektrik yükünü belli bir süre için depolama özelliğidir. Bu özelliği ile yağsız vücut kütlelerinden gelen farklı akımı ölçer. Dual X-Ray absorbsiyometri ise, ilk kez 1987'de kullanılmıştır. X ışınıyla çalışır ancak alınan radyasyon dozu düşüktür. Özgüllük ve duyarlılığı yüksek olduğundan daha fazla tercih edilen yöntemdir. yüksektir.
3. Diğer: Vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığı yüzdesi, triseps deri kıvrım kalınlığı, üst kol çevresi nutrisyonel durum değerlendirmesinde kullanılan ek ölçümlerdir.

b. Biyokimyasal Veriler:

Serum albümin, total lenfosit sayısı, serum transferrin, serum prealbümin, total demir bağlama kapasitesi ve serum kolesterol düzeyleri araştırılmaktadır. Ancak sonuçları değişken olabildiğinden, klinik pratikte çok fazla kullanım alanı yoktur.

1.4.6.2. KOAH'da nutrisyonel anormalliklerin tedavisi

KOAH'da kaşeksinin nedeni tam olarak açıklanamasa da kilo ve YVK kaybının yerine konulması önem taşımaktadır. KOAH'a karşı küresel yaklaşım kılavuzuna göre PR, KOAH'ın tüm evrelerinde etkilidir. Ancak özellikle Evre 3 ve 4 olup sedanter yaşayan, fonksiyonel kapasitesi azalmış tüm KOAH'lı olgularda PR önerilmektedir. Fiziksel egzersiz enerji tüketimini daha da arttıracığından, kaşektik olgulara ek beslenme desteğinin sağlanması, kaşektik olmayan olgulara da mevcut kilolarını korumak amacıyla yeterli kalori desteğinin sağlanması önem taşımaktadır.

1. Kalori desteği: Vücut ağırlığı ve yağ kütleindeki kaybın giderilmesi ya da korunmasında, kalori desteği gerekmektedir. Kalorik destek tedavisi; $VKİ < 21 \text{ kg/m}^2$ olan 6 ayda vücut ağırlığının %10'undan ya da son bir ayda %5'inden fazlasını istemsiz olarak kaybeden ve yağsız vücut kitlesinde azalma olan olgularda gereklidir. Kaşektik KOAH'lı olgularda sadece PR uygulanması, harcanan kalori miktarını arttırarak kilo kaybına neden olabilir. Nutrisyonel desteğin uygulanmadığı yedi haftalık bir rehabilitasyon programının negatif enerji imbalansına neden olduğu ve yaklaşık 0.5 kg kadar kilo kaybı ile seyrettiği gösterilmiştir (48). Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı nutrisyonel destek uygulanan olgularda, fonksiyonel iyileşme sağlandığı ve kilo kazanımının olduğu gösterilmiştir (49). Birkaç çalışma haricinde genel olarak, karbonhidrattan zengin beslenmenin hiperkapniyi arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Daha çok doymamış N3 poliansatüre yağ asitlerinden zengin beslenme önerilmelidir. Optimum nutrisyonel destek sağlanmasına rağmen ileri evre KOAH olgularında YVKİ arışı sağlanamayabilir. Bu nedenle, erken evrelerde nutrisyonel durum değerlendirilmeli ve tedavi başlanmalıdır.

2. Protein gereksinimi: KOAH'lı olgularda yağsız vücut kütleindeki görülen kayıp, protein sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Protein yıkımından çok, protein sentezinde azalma olan olgularda, protein sentezini indüklemek amacıyla anabolizan tedavi ve büyüme hormonu tedavisi uygulanabilir. KOAH'da yağsız vücut kitlesinin korunması amacıyla günde 1.5-2 gr/kg/gün düzeyinde protein alımı olmalıdır. Bu, yaklaşık toplam kalorinin %20'sini oluşturmaktadır.

3. Yağ gereksinimi: Özellikle esansiyel yağ asitlerini içeren anti-enflamatuvar içerikli N3 poliansatüre yağ içerikli beslenme, protein dışı enerjinin %30-40'ını karşılayacak şekilde verilmelidir.

4. Kreatin ve progestasyonel ajanlar: Plasebo ve kreatin uygulanan randomize kontrollü bir çalışmada, kreatin alan grupta yaşam kalitesi skorlarında anlamlı artış saptanmasına rağmen, AHMYT’inde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (50). Progestasyonel ajanların iştah arttırıcı ve kilo alımını sağlayıcı etkileri olsa da genel olarak YVK’dan çok yağ oranında artış sağlamıştır. Her iki ajan için de ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Anabolizan Hormonlar: Anabolizan hormonların özellikle testosteronun invivo olarak kas kütlesini arttırıcı özellikleri bilinmektedir. Plasebo, testosteron, güçlendirme egzersizine ek olarak plasebo ve güçlendirme egzersizine ek olarak testosteron uygulanan çalışmada, testosteron alan grupta kas kitle ve gücünde anlamlı değişiklik saptanmıştır (51). Ancak elde bulunan verilere göre rutinde kullanımı önerilmemektedir (6).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Pulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'ne başvuran, YVKİ $<16\text{kg/m}^2$ olan GOLD'a göre KOAH tanısı alan Evre 3 ve 4 stabil KOAH'lı olgular alınmıştır (5). Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı uygulanan oral nutrisyonel desteğin; vücut kitle indeksi, yağsız vücut kitle indeksi, dispne, yürüme mesafesi, yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon durumu, kas gücü ve kuadriseps kası kesitsel alanı üzerine olan etkisi başlangıç ve 8 hafta sonrası sonuçları karşılaştırılarak prospektif olarak araştırılmıştır. Yaş ortalaması 62.5 ± 8.3 yıl olan, 44'ü erkek, 46 KOAH'lı olgu çalışmaya alınmış ve üç gruba randomize edilmişlerdir.

1- Pulmoner rehabilitasyon (PR) grubu (15 olgu): İki direkt gözetimli olarak hastanede, biri ev programı olmak üzere haftada 3 kez, 8 hafta süren ayaktan pulmoner rehabilitasyon programına alınmıştır.

2- Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek (PRND) grubu (15 olgu): Standart PR programına ek olarak program süresince oral nutrisyonel destek uygulanmıştır. Oral nutrisyonel desteğin içeriği; %50 yağ, %20 karbonhidrat ve %30 protein olmak üzere sıvı şeklinde 250 cc'lik paketlerde günde 3 paket olarak uygulanmıştır.

3- Kontrol (K) grubu (16 olgu): KOAH evresine göre uygun tıbbi tedavi uygulanmıştır.

Pulmoner rehabilitasyon grubunun yaş ortalaması 66.8 ± 9.6 yıl, pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek grubunun yaş ortalaması 64.0 ± 10.8 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 67.8 ± 6.6 'dır. Çalışma öncesi İzmir 1 no'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

2.1. DIŞLAMA KRİTERLERİ

Başvuru sırasında tüm olguların mesleği, sigara öyküsü, evde uzun süreli oksijen ve ilaç kullanım öyküleri, son bir yıl içinde alevlenme nedeniyle hastaneye yatış sayıları, pulmoner rehabilitasyon programına katılmalarını engelleyebilecek ek hastalık öyküleri sorgulanmıştır. Aşağıdaki kriterleri taşıyan olgular çalışma dışı bırakılmıştır:

- 1- Stabil olmayan kardiyovasküler hastalığı bulunan olgular
- 2- Sistolik pulmoner arter basıncı $> 45\text{mmHg}$ olup ciddi pulmoner hipertansiyonu tanısı konulan olgular
- 3- Egzersiz yapmasına engel olacak artrit veya diğer ekstremitte hastalığı olan olgular
- 4- Psikiyatrik veya bilişsel hastalığı olan olgular
- 5- Vücut kitle indeksi $>21\text{ kg/m}^2$ ve/veya YVKİ $>16\text{ kg/m}^2$ olan olgular

Hipoksemi ve/ veya hiperkapni PR için bir kontrendikasyon değildir. Solunum yetmezliği olan olgulara oksijen desteğinde PR uygulanması önerilmektedir (Kanıt 1B). Sigara içen olgularda da aynı PR programlarına alınabilir. Ancak bu olguların, PR programlarından ayrılma olasılıklarının yüksek olduğu saptanmıştır (Kanıt 1C) (6).

2.2 ADAY OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fizik bakı: Tüm olguların solunum, kardiyovasküler sistem, karın, nörolojik ve kas iskelet sistem muayeneleri yapılmıştır.

Akciğer grafisi: Ayakta HITACHI P-C-125AB marka cihazla hastaya 150-180 metre mesafede, derin inspiryumda, 4 MAS (Miliamper saniye) akım şiddetinde, 90 kilowatt (kw) gücünde postero-anterior akciğer grafisi çekilmiştir. KOAH ile uyumlu olan bulgular dışında, infiltrasyon, yer kaplayan oluşum, pnömoni ve pnömotoraks gibi ek hastalıklar dışlanmıştır.

Solunum fonksiyon testleri: V_{max} SensorMedics spirometre kullanılarak ve önerilen şekilde oturur pozisyonda yapılmış, zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1), FEV_1/FVC oranı beklenin yüzdesi olarak kaydedilmiştir. 400 mcg salbutamol inhalasyonu sonrası postbronkodilatatör FEV_1 , FVC değerleri ve FEV_1/FVC oranı elde edilmiş ve KOAH evrelemesi GOLD kılavuzuna göre yapılmıştır (5).

Arteriyel kan gazı analizi: Arteriyel kan örneği radial arterden, istirahat halindeyken alınmış ve Stat Profile Phoxplus L cihazı ile pH, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$), oksijen satürasyonu (SaO_2) değerleri analiz edilmiştir. Egzersiz sırasında oksijen gereksinimleri de AKG incelemesi ile belirlenmiştir.

Elektrokardiyografi: Nihon Kohden Cardiofax S marka cihazla, normal kalibrasyonda (10mm/ 1mv ve 25 mm/ sn hızla) 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmiştir. EKG ile ritim ve ileti bozuklukları, sağ ve/veya sol ventrikül hipertrofi ve yüklenme bulguları, miyokard hasarı ve repolarizasyon anormallikleri değerlendirilmiştir.

Transtoraksik Ekokardiyografi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda tüm olgular Kontron Sigma 5000 marka ekokardiyografi cihazıyla, 2-4 MgHz dalga boyuna sahip transdüser yardımıyla ekokardiyografik incelemeleri yapılmıştır. Ekokardiyografi ile sistolik pulmoner arter basınçları ölçülmüş, 45 mmHg üzerinde bulunan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Dinamometri: T.K.K.5401 kodlu grip-D (Grip strength dynamometer) ile her iki önkol ve el kavrama kas gücü, hasta dinlenmiş ve oturur pozisyondayken ölçülmüştür (Resim 4). Alt ekstremita kas gücü, uygun cihaz olmadığından ölçülememiştir.



Resim 4: Dinamometre ile önkol ve el kavrama gücünün ölçümü

Dispne algısının değerlendirilmesi: Istirahat sırasında ve yürüme testleri sonrası dispne değerlendirmeleri BORG skalası üzerinden yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Dispne ölçümünde kullanılan BORG skalası

0	: Hiç nefes darlığı yok
0,5	: Çok çok hafif
1	: Çok hafif
2	: Hafif
3	: Orta
4	: Biraz şiddetli
5	: Şiddetli
6	:
7	: Çok şiddetli
8	:
9	: Çok çok şiddetli
10	: Maksimal

Yürüme testleri: Egzersiz kapasiteleri ve aktivite düzeyleri; 6 dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme ve endurans mekik yürüme testleriyle belirlenmiştir.

1-Artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT): 10 metrelik bir düzlemde, hastanın artan hızda bir uçtan bir uca yürümesi esasına dayanmaktadır (Resim 5). Yürüme hızı her dakika 0.17 m/sn olarak artar ve CD çalar yardımıyla işitilebilen sinyallerle kontrol edilir. Test toplam 12 düzeyden oluşur. Her düzeyde mekik sayısı ve yürüme mesafesi artmaktadır (Tablo 2). Test; hasta devam edemeyecek kadar nefes darlığı, anjinayı düşündüren göğüs ağrısı, mental konfüzyon ya da kooperasyon kaybı, baş dönmesi, bacak krampları veya aşırı kas yorgunluğu olduğunda, oksijen saturasyonunun %85'in altına düşmesi durumunda, sesli uyarın geldiğinde köşelere 0.5 metre mesafe kalması (hastanın yetişememesi) durumunda sonlandırılmıştır. Test sırasında taşınabilir 'pulse oksimetri' cihazıyla hastanın oksijen

saturasyonu her mekik sonunda kontrol edilmiştir. İlk değerlendirmede hipoksemisi olan ve/veya yürüme testleri sırasında oksijen satürasyonu %4'ten fazla düşen olgulara egzersiz sırasında oksijen inhalasyonu uygulanmıştır. Testten önce ve sonra BORG skalası ile dispne algısının değerlendirilmesi, kalp hızı ve oksijen satürasyonu kayıt edilmiştir. Test sonucu elde edilen yürüme mesafesi, 'beklenen VO₂ oksijen tüketim kapasitesi (ml/dk/kg) = 4.19+ (0.025 x yürüme mesafesi) mesafe' formülüyle maksimal oksijen tüketim kapasitesinin ölçümüne de olanak sağlamıştır.



Resim 5: Artan hızda mekik ve endurans mekik yürüme testinin uygulanışı

Tablo 2: Artan hızda mekik yürüme testinde seviyeler ve yürüme mesafeleri

ARTAN HIZDA MEKİK YÜRÜME TESTİ			
Düze y	Hız (m/sn)	Her seviyede yürünen tur sayısı (n)	Her seviyede yürünen mesafe (m)
1	0.50	3	30
2	0.67	4	70
3	0.84	5	120
4	1.01	6	180
5	1.18	7	250
6	1.35	8	330
7	1.52	9	420
8	1.69	10	520
9	1.86	11	630
10	2.03	12	750
11	2.20	13	880
12	2.37	14	1020

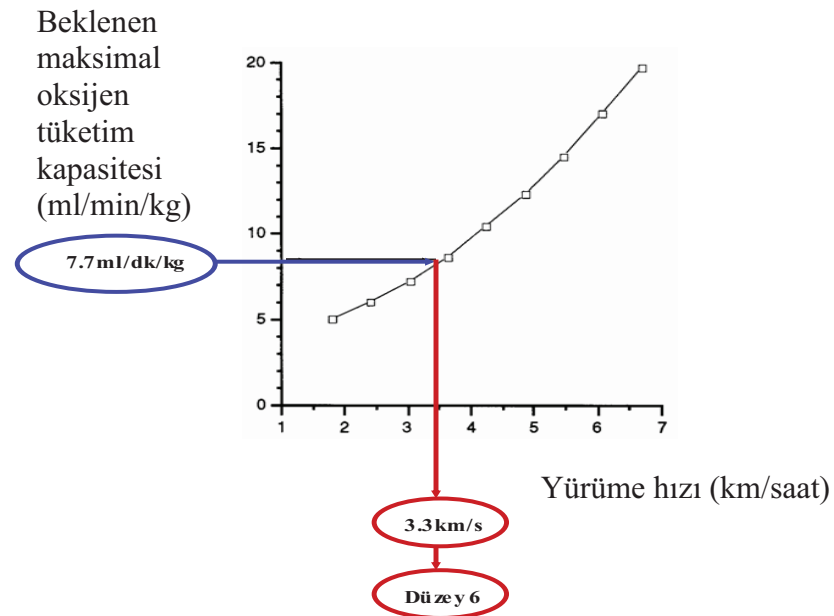
2- *Endurans mekik yürüme testi (EMYT)*: Beklenen VO_{2max} değeri AHMYT'ne göre değerlendirilmiştir. Maksimal oksijen tüketim kapasitesinin %85'i göz önüne alınarak EMYT için saatteki yürüme hızı hesaplanmıştır (Tablo 3). Endurans mekik yürüme hızı ve seviyesi belirlenmiştir (Şekil 6). Endurans mekik yürüme testi; AHMYT'deki ölçülen seviyeden hesaplanan ve hastanın o şiddetteki egzersize ne kadar süre dayandığını gösteren bir testtir. Endurans mekik yürüme testi, günlük yaşam aktiviteleri sırasında bireyin gösterdiği submaksimal egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesine yöneliktir. Yürüyüş hızı işitilebilir sinyallerle dışardan yönlendirilerek bireye bağlı farklılığın azaltılması amaçlanmıştır. Bireyin teste uyumunu da sağlayan iki dakikalık ısınma süresi vardır. Bu süreci takiben üçlü sinyal daha önce AHMYT'den hesaplanan sabit hızda yürünmesi gerektiğini ve teste geçildiğini ifade eder. Test olgunun yürümeye devam edemeyecek kadar nefes darlığı hissetmesi ya da yorulması durumunda ya da 20 dakikalık test süresi tamamlanınca sonlandırılır. Endurans mekik yürüme testinde primer ölçüm, hedef saniye olarak ifade edilen yürüyüş süresidir. Olguların bu teste devam etme süresi, yürüme sonrası oksijen satürasyonu, kalp hızı, BORG skalası ile dispne derecesi kaydedilmiştir (Resim 6).



Resim 6: Yürüme testleri öncesi ve sonrasında oksijen satürasyonu ve BORG skalası ile dispne ölçümü

Tablo 3: Endurans mekik yürüme testi seviyeleri ve hızları

DÜZEY	AHMYT (sn)	HIZ (km/s)
1	20.25	1.78
2	17.25	2.09
3	14.75	2.44
4	13.25	2.72
5	12	3.00
6	11	3.27
7	10	3.60
8	9.5	3.79
9	8.75	4.11
10	8.25	4.36
11	7.75	4.65
12	7.25	4.97
13	7.00	5.14
14	6.50	5.54
15	6.25	5.76
16	6.00	6.00



Şekil 6: VO_{2max} değerine göre yürüme hızının belirlenmesi

Beklenen VO_{2max} (ml/dk/kg) = (AHMYT mesafesi x 0.025) + 4.19

Bu değerin %85'i alınıp aşağıdaki çizelgeden endurans mekik testinin hızı belirlenir (Şekil 6).

Örneğin; AHMYT'de yürünen mesafe = 200m olarak düşünülen bir olgunun;

Beklenen VO_{2max} = 9.2ml/dk/kg'dir.

Bu değerin %85' i alınır= 7.8ml/dk/kg' dır.

Endurans yürüme hızı = 3.3 km/s ve test seviyesi 6 olarak belirlenir.

3- 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT): Kapalı ortamda 30 m'den 100 m'ye kadar değişen düz koridorda uygulanması gereken ve 6 dakika boyunca kişinin yürüdüğü mesafeyi ölçen bir alan testidir. 6 dakika yürüme testi, 'American Thoracic Society' kriterlerine göre uygulanmıştır. Test sırasında hastaların kendi adımlama hızlarında yürümelerine, gerektiğinde durmalarına ve oksijen kullanmalarına izin verilmiştir. Testi yapan kişi tarafından sözel, standart cesaretlendirme ifadeleri (iyi gidiyorsunuz, bunu koruyun ya da test bitimine 4 dakika kaldı) birer dakikalık aralıklarla kullanılmıştır (53). Test bitiminde dispne algısı için BORG skalası, oksijen saturasyonu ve kalp hızı ölçümleri yapılmış ve formüller üzerinden yürüme mesafesi hesaplanmıştır.

Modified Medical Research Council (MMRC): Nefes darlığının günlük aktivitelerindeki etkisinin derecesini belirlemek için, MMRC dispne skalası uygulanmıştır (54).

Yaşam kalitesi ve psikolojik durumun değerlendirilmesi: Yaşam kalitesini değerlendirmek üzere aşağıdaki anketler uygulanmıştır.

1- Saint George's Solunum Anketi (SGRQ): Öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma, hırıltılı solunum ve alevlenmeleri sorgulayan semptom; fiziksel aktivitelerin sorgulandığı aktivite; hastalığın olgunun yaşamı üzerindeki etkisini değerlendiren etki bölümlerinden oluşmaktadır. 76 sorudan oluşan ankette skor aralığı 0 (mükemmel sağlık) ve 100 (en ağır hastalık) arasında değişmekte ve minimal klinik anlamlı değişiklik 4 ünite olarak kabul edilmektedir. Hastanın her üç bölümün toplam skorunun, testin alabileceği maksimum değere oranlanması ile testin toplam skoru belirlenmektedir (55).

2- Solunum Sorunları Anketi (BPQ): Fonksiyonel problemler ve fonksiyonel durum ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi sorgulamaya yönelik 33 soru içermektedir. BPQ kısa formu; bu 33 sorudan 10 tanesi seçilerek, rehabilitasyon değişikliklerini saptayabilecek ve orijinal soruları içerecek şekilde hazırlanmıştır. KOAH'lı olgular için amaca ve hastalığa spesifik olarak yaşam kalitesini yansıtacak şekilde oluşturulmuştur. Her soru 0-3 arasında skorlanmakta ve toplam skor 0-30 arasında değişmektedir. Hastanın toplam skoru arttıkça sağlık durumu kötüleşmektedir (56).

3- Kronik Solunum Hastalıkları Anketi (CRQ): Guyatt ve arkadaşları tarafından geliştirilen CRQ, kronik solunum hastalığında hem fiziksel hem de emosyonel durumu değerlendirmeye yarayan görüşmecisi yoluyla uygulanan bir ankettir. Dispne, yorgunluk, emosyonel fonksiyon, hastalık üzerindeki kontrol yetisini değerlendiren dört kategori ve 20 sorudan oluşan bir ankettir. Numerik, 7-nokta modifiye Likert Skalası üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Her bölümün ortalama skoru 1-7 arasında değişmektedir ve yüksek skor iyi yaşam kalitesini

göstermektedir. 7 nokta skalasında 0.5'lik değişim minimal klinik anlamlılık değeridir (1.0 = orta dereceli; 1.5 = büyük dereceli) (57).

Ağırlıklı ortalama değişim (WMD): Rehabilitasyon öncesi ve sonrası arasında oluşan değişimler ile hesaplanmaktadır. Minimal klinik anlamlılık düzeyi; anlamlı klinik değişim oluşturan en küçük değişim miktarıdır. SGRQ için hesaplanmış minimal klinik anlamlılık değeri tüm komponentler için 4 birimdir. CRQ'da da her bölüm için minimal klinik anlamlılık değeri 0.5 olarak olarak saptanmıştır.

4- *Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HAS ve HDS)*: Anksiyete ve depresyon düzeyinin belirlenmesinde kullanılmıştır. HADS, anksiyete ve depresyonla ilgili olan toplam 14 maddeden oluşur. Her madde 0-3 puan aralığında puanlanır. Anketten alınan yüksek puanlar, daha şiddetli anksiyete ve depresyon düzeyini gösterir (58).

Nutrisyonel değerlendirme ve antropometrik ölçümler:

Olguların haftalık olarak kilo değişimleri (kazanım veya kayıp) nutrisyon izlem formu ile takip edilmiştir.

1. Antropometrik ölçümler

- a. *Vücut kitle indeksi (VKİ)*: Olgunun kilosunun, boyunun metre cinsinden ölçümünün karesine oranı olarak alındı.
- b. *Yağsız vücut kitle indeksi (YVKİ)*: Ölçüm için ön hazırlığı (bir gün öncesinde; egzersiz yapmamış olmak, düzenli uyumuş olmak, çay, kahve, sigara ve alkol almamış olmak ve yürüyerek gelen hastalar için 15 dakika dinlenme süreci sonrasında) yapılan hastalara Bodystat 1500 model biyoimpedans cihazı ile yağsız vücut kitle indeksi ölçümü yapılmıştır (Resim 7). Sağ kol ve sağ ayağa biri bilek distaline diğeri bileğin medialine olmak üzere 2'şer elektrot takılmış, yaş, boy, kilo, cinsiyet ve günlük aktiviteleri girilmiştir. Günlük aktivite, çok düşük, düşük, orta, yüksek, çok yüksek olmak üzere 5 kategoride değerlendirilmiştir. Verileri karşılaştırmak amacıyla TANİTA TBF-300 ile vücut kompozisyon ölçümü yapılmıştır. Boy, kilo değerleri ve cinsiyet girildikten sonra çıplak ayakla cihazın üzerine basması sağlanarak vücut kompozisyonu değerleri çıktı ile alınmıştır. Her iki yöntemle YVKİ'leri aynı olarak hesaplanmış ve sonuç değerler kaydedilmiştir.

1. Eğitim
2. Aerobik ve glendirme egzersizleri
3. Relaksasyon egzersizleri
4. Sekresyon atılım teknikleri (hava yolu temizleme teknikleri, etkili öksürme teknikleri), sekresyonu varsa sekresyon mobilizasyon teknikleri (postüral drenaj, perküsyon, vibrasyon)
5. Kontrollü nefes teknikleri (diyafragmatik solunum, segmental solunum, uzun maksimal inspirasyon); dispneyi ve solunum işini azaltmak için yapılan solunum egzersizleri (bzk dudak solunumu, solunum kontrolü)
6. Abdominal güçlendirme, postür egzersizleri, göğüs mobilize edici egzersizler
7. Isınma, güçlendirme ve soğuma egzersizleri yer almıştır.

Çalışmaya alınan olgulara KOAH konusunda genel bilgilendirme, kullanılan ilaçlar ve yan etkileri, solunumsal tedavi için yararlanılan araçların (oksijen konsantratörü veya tüpü, nebulizatör cihazları v.b) kullanımı ve temizlenmesi, hastalıkla baş edebilme yöntemleri, beslenme teknikleri hakkında bilgilendirme yapıldı. Pulmoner rehabilitasyon bölümünde görevli fizyoterapist tarafından olgulara gevşeme egzersizleri ve uygulaması gösterildi. Sekresyonu olanlara postüral drenaj, perküsyon ve vibrasyon teknikleri uygulandı ve hasta yakınlarına öğretildi. Etkili öksürme teknikleri hakkında eğitim verildi. Segmental solunum için hastalarında bu egzersizi evde uygulayabilme durumları göz önüne alınarak elastik kemer kullanıldı. Bzk dudak solunumunda hastanın burundan nefes alarak, dudaklarını hafifçe aralayarak ıslık çalar gibi ekspirasyon yapması, ekspirasyon süresinin inspirasyon süresinin iki katı olması gerektiği öğretildi. Maksimal inspirasyon olunca 3 saniye nefesini tutması ve daha sonra nefesini vermesi gerektiği belirtildi. Günlük yaşam işlerinde solunum kontrolü (rneğin 1-2 adım inspirasyon takiben 3-4 adım ekspirasyon) ve dispne durumunda alması gereken postürler gösterildi. Endurans egzersizleri 15'er dakika olacak şekilde statik bisiklet ve yürüme bandı ile yaptırıldı. Hastalara abdominal güçlendirme egzersizleri, parsiyel oturma egzersizleri şeklinde öğretildi. Güçlendirme egzersizleri seansı; 5-10 dakika ısınma süresini takiben 20-30 dakika çalışma ve 5-10 dakika soğuma sresinden oluşmaktaydı. Güçlendirme egzersizi; haftada 2 kez, 1-3 set halinde 8-10 tekrarla, bir defada kaldırabildiği ağırlığın % 50-85'i ile yapıldı ve setler arasındaki dinlenme süresi 1-2 dakika ile sınırlandı. Hastalara evde uygulanacak olan egzersiz programları reçete edildi. Subjektif global değerlendirmesi yapılan, VKİ ve YVKİ llen olgulara beslenme konusunda bilgilendirme ve beslenme nerileri verildikten sonra olguların kilosuna göre ayarlanan gerekli enerji desteği, heyet raporu

ıkarılarak günlük kullanımına devam edilmesi önerildi. Az ve sık aralıklarla ve normal öğünlerine ek olarak alması önerilmiştir.

2.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm olgular 8. haftanın sonunda başlangıç parametreleriyle değerlendirildi. Grupların kendi iindeki değişimlerini değerlendirmek için öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı. Daha sonra aynı parametreler üzerinden, gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

İstatistiksel analizde ‘SPSS for Windows 15.0’ paket programı kullanıldı.

Grup içi parametrelerin tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında ‘Wilcoxon signed rank’ test kullanıldı. Gruplar arasında parametrelerin ve parametrelerde tekrarlayan ölçümlerdeki değişimlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

3. BULGULAR

Toplam 46 stabil KOAH'lı olgu çalışmaya alınmıştır. 15 olguya pulmoner rehabilitasyon (PR), 15 olguya pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek tedavi (PRND), 16 olguya sadece tıbbi tedavisi (K) uygulanmıştır. Olguların demografik özellikleri, başvuru fizik bakı ve laboratuvar bulguları arasında fark saptanmamıştır ($p=0.15$) (Tablo 4).

Tablo 4: Olguların klinik ve demografik özellikleri

	PR n=15	PRND n=15	K n=16	p
Yaş (yıl± SS)	66.8± 9.6	64.0± 10.8	67.8± 6.6	0.15
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	15/0	13/2	16/0	0.29
KOAH evresi				
Evre 3 (n)	11	11	12	
Evre 4 (n)	4	4	4	
Ek hastalık (n)				
Hipertansiyon	2	2	2	
Koroner arter hastalığı	-	1	1	
'Pacemaker'	1	-	-	
Geçirilmiş beyin infarktı	1	-	-	
Depresyon	-	2	-	
Sigara (paket/yılı)	44.0± 16.5	38.2± 16.1	41.3± 24.4	0.17
Son 1 yılda yatış sayısı*	3/7	3/9	4/7	
USOT (n)	2	3	5	0.73
PB FEV₁ (ml)	1191.3± 349.0	1278.0± 476.0	1034.0± 355.0	0.23
PB FEV₁ (%)	41.9± 13.2	41.9± 10.8	39.3± 9.3	0.75
PB FEV₁/ FVC(%)	49.0± 6.7	53.4± 15.8	46.7± 7.2	0.21
VKİ (kg/m²)	20.0± 0.4	17.8± 0.6	19.1± 0.5	0.51
YVKİ (kg/m²)	14.1	13.9	13.7	0.57

Kısaltmalar: PR: Pulmoner rehabilitasyon, PRND: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek, K: Kontrol, USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, VKİ: Vücut kütle indeksi, YVKİ: Yağsız vücut kitle indeksi, PB: Postbronkodilatatör.

*Son 1 yılda yatış sayısı: KOAH alevlenme nedeniyle son 1 yılda yatan olgu sayısı/ yatış sayısı (Bir hastanın birden fazla yatışı var)

Çalışmaya alınan olgularda hiçbir grupta; başlangıç ve 8. hafta sonundaki değerlendirmelerinde, solunum fonksiyon testi parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların solunum fonksiyon testi parametrelerindeki değişiklikler

SFT	PR			PRND			K		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
FVC (ml)	2254.1± 530.0	2298.0± 607.1	0.28	2404.1± 811.0	2452.0± 791.1	0.18	2005.0± 709.0	1985.1± 701.0	0.22
FVC (%)	60.8± 15.6	61.9± 16.2	0.84	64.1± 16.5	65.2± 16.3	0.81	62.8± 12.7	62.2± 12.8	0.82
FEV ₁ (ml)	1110.2± 316.1	1136.2± 318.0	0.15	1232.0± 483.1	1266.4± 494.0	0.14	958.2± 332.1	936.2± 311.0	0.10
FEV ₁ (%)	38.1± 11.1	39.3± 10.2	0.50	40.4± 11.1	41.4± 11.6	0.26	36.1± 8.5	35.5± 8.1	0.11
FEV ₁ /FVC (%)	48.2± 6.7	49.1± 7.2	0.24	52.1± 14.1	50.6± 14.0	0.31	46.0± 7.2	45.8± 7.2	0.31
PB FEV ₁ (ml)	1191.0± 349.1	1214.0± 349.7	0.23	1278.2± 476.0	1308.5± 501.0	0.21	1034.2± 355.0	1003.1± 322.0	0.15
PB FEV ₁ (%)	41.9± 13.2	42.6± 12.3	0.75	41.9± 10.8	43.2± 11.6	0.44	39.3± 9.3	38.1± 7.8	0.45
PB FEV ₁ /FVC	49.2± 6.7	49.2± 7.4	0.21	53.4± 15.8	52.8± 16.3	0.23	46.6± 7.2	46.6± 7.3	0.29

Kısaltmalar: PR: Pulmoner rehabilitasyon, PRND: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek, K: Kontrol, PB: Postbronkodilatatör

Solunum fonksiyon testlerinde, gruplar arası ikili karşılaştırmalarında da anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Gruplar yürüme testleri sonuçları ve dispne skorları açısından karşılaştırıldığında; Pulmoner rehabilitasyon alan grupta 6 DYT, AHMYT ve endurans testinde PR sonrasında

istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Aynı zamanda MMRC dispne skalası ve BORG dispne derecesi de PR alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,05$) (Tablo 6). Pulmoner rehabilitasyona ek olarak nutrisyonel destek alan grupta; yürüme testleri ve dispne değerlendirmesinde 8. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise; 8. haftanın sonunda yürüme testleri ve dispne algısında anlamlı değişiklik saptanmamıştır

Tablo 6: Grupların yürüme testleri ve dispne skalalarındaki değişiklikler

	PR			PRND			K		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
Başlangıç BORG	2.37± 1.5	1.33± 0.85	0.008	2.13±1.4	1.33±1.0	0.001	2.6±2.5	2.8±0.62	0.15
6DYT (m)	330.6± 111.0	396.6± 87.2	<0.001	308.0±121.4	370.6±117.1	0.001	304.2±119.2	294.7±119.9	-0.02
AHMYT mesafesi (m)	328.2± 188.8	397.3± 169.5	<0.001	270.2±151.2	326.6±154.7	0.001	251.0±155.4	247.5±152.2	0.118
AHMYT BORG	4.67± 1.5	3.4± 1.1	0.002	4.27±1.4	2.8±1.3	0.001	4.4±2.2	2.505.1±2.0	-0.003
Endürans düzey	8.47± 4.1	10.2± 3.6	0.003	6.7±4.0	8.4±3.6	0.001	6.5±3.8	6.4±3.8	0.317
Endürans zamanı (dk)	11.7± 6.8	12.5± 6.1	0.045	10.1±6.8	11.0±6.9	0.032	11.0±7.3	9.68±6.0	-0.01
Endürans hızı (km/s)	3.95± 1.1	4.47± 1.0	0.003	3.4±1.1	3.96±1.0	0.001	3.41±1.0	3.32±0.9	0.18
Endürans BORG	4.6± 1.8	3.6± 1.2	0.02	4.6±1.3	3.8±1.3	0.003	4.8±2.0	5.50±1.6	-0.013
MMRC	3.33± 1.4	2.13± 1.0	0.003	3.4±1.2	2.4±1.0	0.001	3.75±1.3	3.75±1.5	1.0

Kısaltmalar: PR: Pulmoner rehabilitasyon, PRND: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek, K: Kontrol, BORG: Borg Clinical Rating for Dyspnea, 6DYT: 6 dakika yürüme testi, MMRC: Modified Medical Research Council dispne skalası, AHMYT: Artan hızda mekik yürüme testi

Gruplar yaşam kalitesindeki değişiklikler açısından karşılaştırıldığında; PR grubunda, SGRQ'nın tüm parametrelerinde PR sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eşzamanlı nutrisyonel destek alan grupta ise; etki hariç diğer SGRQ parametrelerinde 8. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Diğer iki gruptan farklı olarak kontrol grubunda; 8 hafta arayla uygulanan SGRQ'nın hiçbir parametresinde PR sonrasında anlamlı fark saptanmamıştır. Pulmoner rehabilitasyon ile PR'la eş zamanlı nutrisyonel destek alan grup birbiriyle karşılaştırıldığında; PRND grubunda, semptom ve aktivite skorlarında PR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların SGRQ yaşam kalite anketi sonuçları

SGRQ	PR			PRND			K		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
Semptom	57.0± 26.1	45.6± 24.7	0.01	64.1± 22.3	51.8± 23.3	0.001	63.3± 24.7	63.4± 24.5	0.11
Aktivite	66.1± 20.7	58.2± 16.5	0.019	64.5± 25.1	56.8± 22.9	0.005	77.2± 17.1	76.9± 17.2	0.20
Etki	45.7± 28.4	38.7± 24.5	0.023	48.8± 29.6	46.2± 25.5	0.11	56.5± 23.6	56.6± 22.9	0.73
Toplam	53.4± 24.1	45.7± 20.7	0.004	55.5± 25.1	48.4± 21.5	0.01	63.9± 20.5	63.7± 20.5	0.17

Kısaltmalar: PR: Pulmoner rehabilitasyon, PRND: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek, K: Kontrol, SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire

Pulmoner rehabilitasyon uygulanan grupta; dispne hariç diğer CRQ parametrelerinde 8. hafta sonundaki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek alan grupta; tüm CRQ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise; 8 hafta arayla uygulanan CRQ'nin hiçbir parametresinde anlamlı fark saptanmamıştır. Pulmoner rehabilitasyon ile PRND alan grup karşılaştırıldığında; PRND grubunda, PR alan gruba göre dispne ve yorgunluk skorlarında anlamlı olmayan bir artış bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların CRQ yaşam kalite anketi sonuçları

CRQ	PR			PRND			K		
	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>
Dispne	3.0± 1.4	3.4± 0.8	0.37	3.2± 1.2	4.0± 1.3	0.001	2.6± 1.3	2.6± 1.3	0.96
Yorgunluk	3.8± 1.5	4.6± 1.2	0.01	3.7± 1.2	4.3± 1.2	0.005	3.6± 1.3	3.5± 1.4	0.06
Emosyonel	4.1± 1.3	4.9± 1.0	0.002	3.8± 1.0	4.3± 1.2	0.007	4.1± 2.1	4.0± 1.2	0.23
Hakimiyet	4.2± 1.3	4.8± 1.2	0.01	4.1± 1.3	4.7± 1.3	0.007	3.8± 1.1	3.8± 1.1	0.38

Kısaltmalar: PR: Pulmoner rehabilitasyon, PRND: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek, K: Kontrol, CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire

Pulmoner rehabilitasyon alan grupta; anksiyete, depresyon ölçeği ve solunum sorunları anketinde PR sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eşzamanlı nutrisyonel destek alan grupta; anksiyete ve solunum sorunları anketinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise; 8 hafta arayla uygulanan anksiyete depresyon ölçeği ve solunum sorunları anketinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, solunum sorunları anket sonuçları

	PR			PRND			K		
	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>
HAS	7.0± 4.8	5.0± 4.3	0.008	9.1± 5.6	6.4± 5.0	0.01	9.0± 5.9	9.6± 5.4	-0.04
HAD	6.8± 3.6	5.7± 3.0	0.01	8.4± 3.1	7.3± 3.3	0.07	8.8± 4.5	8.6± 4.5	0.49
Solunum Sorunları	11.6± 7.1	9.5± 6.1	0.01	13.2± 6.9	11.3± 6.0	0.002	14.2± 6.8	14.5± 6.4	0.31

Kısaltmalar: PR: Pulmoner rehabilitasyon, PRND: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek, K: Kontrol HAS/ HAD: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, BPQ: Solunum sorunları anketi

Pulmoner rehabilitasyon alan grup, PRND ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasında SGRQ etki parametresinde, PRND alan gruba ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanırken, PRND alan grupta CRQ dispne parametresi, diğer iki gruba kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Diğer SGRQ parametrelerinde; PR ve PRND alan grup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma, diğer CRQ parametrelerinde ise anlamlı artış saptanmıştır., PR grubu PRND alan gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı. Pulmoner rehabilitasyonla eşzamanlı nutrisyonel destek alan grupta solunum sorunları anketinde, PR grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan ılımlı azalma gözlenmiştir. Pulmoner rehabilitasyon ve PRND uygulanan olgularda anksiyete ve solunum sorunları skorlarında azalma saptanmıştır.

Üç gruba uygulanan yaşam kalite anketlerinin ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında; PR ve PRND uygulanan gruplarda BPQ, HAS/ HAD, SGRQ'da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyon grubuyla, PRND alan grup kıyaslandığında ise, istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır.

Üç grubun VKİ, YVKİ, dinamometre ile el kavrama ve önkol gücü ve kuadriseps kesitsel volümünün karşılaştırılmasında; PR ve PRND alan gruplarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı nutrisyonel destek alan grupta; PR alan gruba göre VKİ, YVKİ ve kuadriseps kas volümünün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Sadece PR alan grupta VKİ değişmezken, YVKİ'de 0,1 birimlik artış gözlenmiştir. Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı nutrisyonel destek alan grupta VKİ artarken aynı zamanda YVKİ'de 0,8 birimlik artış bulunmuştur (Tablo 10). Pulmoner rehabilitasyon alan grupta; 9 hastanın kesitsel alan volümü artarken, 3 hastanın volümü azalmış, 2 hastanın volümü stabil kalmıştır. Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı nutrisyonel destek alan grupda ise; kuadriseps MR değerlendirmesinde; 8 hastanın kesitsel alan volümü artarken, 5 hastanın volümü stabil kalmıştır.

Tablo 10: Grupların VKİ, YVKİ, üst ekstremité kas gücü ve kuadriseps volümlerindeki değişiklikler

	PR			PRND			K		
	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>	<u>Önce</u>	<u>Sonra</u>	<u>p</u>
VKİ (kg/m ²)	20.0± 1.5	20.1± 1.4	0.057	17.8± 2.4	18.5± 2.4	0.001	19.1± 2.1	19.1± 2.2	0.14
YVKİ (kg/m ²)	14.1± 1.9	14.2± 1.8	0.02	13.9± 2.3	14.7± 2.3	0.001	13.7± 2.2	13.6± 2.2	0.09
ÜEKG	32.8± 7.8	35.2± 7.4	0.001	30.7± 8.7	34.5± 9.7	0.001	26.0± 6.7	25.5± 2.3	-0.02
Volüm (cm ³)	77.2± 18.1	79.8± 19.5	0.34	66.3± 17.4	68.8± 17.6	0.01	66.6± 15.7	65.6± 15.4	-0.053

Kısaltmalar: PR: Pulmoner rehabilitasyon; PRND: Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek; K: Kontrol; VKİ: Vücut kitle indeksi; YVKİ: Yağısız vücut kitle indeksi; ÜEKG:Üst ekstremité kas gücü.

4.TARTIŞMA

Çalışmamızda Evre 3 ve 4 iskelet kas güçsüzlüğü ve kaşeksisi olan KOAH'lı olgularda, 8 haftalık ayaktan uygulanan pulmoner rehabilitasyon grubunda, rutin KOAH tedavisi alan kontrol grubuna göre uygulama sonunda; dispne ölçekleri, yürüme mesafesi, SGRQ anketi tüm parametrelerinde, CRQ dispne dışındaki parametrelerde, BPQ anketinde, anksiyete ve depresyon skorlarında, üst ekstremitte kas gücünde anlamlı olarak iyileşme sağlanmıştır. Ancak bu grupta vücut kütle indeksinde istatistiksel anlamlılığa çok yakın olmasına rağmen anlamlı iyileşme ve kas volümünde artış saptanmamıştır.

Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı olarak uygulanan nutrisyonel destek tedavi grubunda ise; dispne ölçekleri, yürüme mesafesi, SGRQ anketinde etki skoru hariç diğer parametrelerde, CRQ'nin tüm parametrelerinde, BPQ anketinde, anksiyete ve depresyon skorlarında anlamlı olarak iyileşme sağlanmıştır. Ek olarak bu grupta; vücut kütle indeksi, yağsız vücut kütle indeksi, üst ekstremitte kas gücü ve MR ile ölçülen kuadriseps kas volümünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Temel amaç; ileri evre KOAH'lı olgularda pulmoner rehabilitasyon programları ile eşzamanlı olarak nutrisyonel destek tedavi vermenin yağsız vücut kütle indeksi, kas gücü ve kas volümü üzerindeki olumlu etkilerini objektif olarak gösterebilmektir.

KOAH'da ekspiratuvar hava akımının kısıtlanması, hava yolu rezistansının artmasına ve akciğer elastik geri çekme kuvvetinde azalmaya neden olur. Normalde tidal volüm, egzersiz esnasında maksimal akım hızına ulaşamazken, ileri KOAH'lı olgularda ekspirasyonda tidal akım maksimal akım hızını geçebilir, bu da egzersizde KOAH'lı olguların yeterli tidal volümü sağlamak için daha yüksek volümlerde solumasını gerektirir. Bu durum, ekspirasyon süresini de kısaltarak solunum işini arttırır ve egzersiz kısıtlanmasına neden olur (59). KOAH'lı olgular uygulanan PR programları ile; yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve kas gücünde artış, bacak yorgunluğu ve dispne algısında azalma, anksiyete ve depresyonda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, kanıt düzeyleri ile de desteklenmiştir. Bu nedenle uluslararası ve ulusal tüm uzlaşi raporlarında, Evre 2'den itibaren ve semptomatik olan KOAH'lı olgularda tıbbi tedaviye ek olarak PR uygulanması önerilmektedir (5). Semptomatik olan her olgunun; öncelikle egzersiz kapasitesinin arttırılması, dispne algısının azaltılması ve sosyal izolasyonun ortadan kaldırılması yoluyla, pulmoner rehabilitasyon programlarından yararlandığı gösterilmiştir (13).

KOAH'lı olgularda dispne algısının artması; sedanter yaşam tarzı ve sosyal izolasyon ile yaşam kalitesini giderek azaltır. KOAH'lı olguların subjektif olarak dispne algısının ölçümü çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilir. En sık kullanılan iki yöntem, MMRC skorlaması ve

BORG skalasıdır (60). Geniş olgu sayılı bir çalışmada; pulmoner rehabilitasyon uygulanan 1826 KOAH'lı olguda MMRC ve BORG dispne skalalarında anlamlı iyileşme saptanmıştır (61). Evans ve arkadaşları (62)'nın yaptığı bir çalışmada, PR programını tamamlayan KOAH'lı olgularda MMRC'de anlamlı azalma saptanmıştır. Çalışmamızda da; literatür ile uyumlu olarak, PR alan grup dispneyi belirlemek amacıyla uygulanan BORG ve MMRC skorlarında, anlamlı azalma sağlanmıştır.

Pulmoner rehabilitasyon programları ile AHMYT, 6DYT ve EMYT'de anlamlı artışlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, PR programını tamamlayan 395 KOAH'lı olguda, AHMYT'de anlamlı artış saptanmıştır (62). Artan hızdaki mekik yürüme testi yürüme mesafesi, sağkalım ile korelasyon gösterir. Yedi hafta PR uygulanan 416 KOAH'lı 4.5 yıl izlenmiş ve yürüme mesafesi düşük olan olgularda mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır (63). Bir başka çalışmada; 8 haftalık PR programı sonrasında, EMYT ve 6DYT'de de anlamlı artış saptanmıştır (64). Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek alanlarda yürüme mesafesinde artış bildirilmiştir (48). Pulmoner rehabilitasyona ek olarak ND alan ve almayan hasta grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; AHMYT'de, nutrisyonel destek alan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı artış gösterilmiştir (49). Pulmoner rehabilitasyonun bu olumlu sonuçları, solunum fonksiyonlarında herhangi bir değişikliğe yol açmadan gerçekleşmektedir (65).

Çalışmamızda PR ve PRND alan grupta; AHMYT, 6DYT ve EMYT'de istatistiksel olarak anlamlı artış sağlanmıştır. Kontrol grubunda ise, bu parametrelerde anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Artan hızda mekik yürüme testinde; PR alan grupta 69, PRND alan grupta 56 metrelik bir artış, 6 DYT'de; PR alan grupta 66, PRND alan grupta 62 metrelik bir artış, EMYT'de ise, PR alan grupta 0.8, PRND alan grupta 0.9 dakikalık bir artış saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek alan grupta, başlangıç yürüme mesafeleri daha düşük olduğundan artış da daha düşük kalmış olabilir Benzer şekilde PRND alan grupta bazal EMYT süresi ve 6DYT yürüme mesafesi PR grubuna göre daha düşüktü. Endurans düzeyinde ise; PR ve PRND alan gruplarda eşit olarak, 1.73'lük bir düzey artışı bulunmuştur. Bazal endurans yürüme düzeyi; PRND grubunda, PR grubuna göre belirgin olarak daha düşük olduğundan, artış da PR grubundan daha yüksek saptanmamıştır. Endurans yürüme zamanı ve hızı, PRND alan grupta, PR alan gruba göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek alan grubun; başlangıç fonksiyonel kapasitesi daha düşük olmasına rağmen, PR alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı artış sağlanamasa da, aynı veya daha yüksek değerler elde edilmesi, nutrisyonel desteğin olumlu etkilerine bağlanmıştır.

KOAH'da azalan Tip1 lifler ağırlıklı olarak endurans ile tanımlanan submaksimal gücü devam ettirebilmek için gerekliken, ani hareket ve enerji gerektiren durumlarda ise ağırlıklı olarak tip 2 lifler devreye girer. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek alan alan grupta, endurans seviyesi, zamanı ve hızında, PR alan gruba göre daha fazla artış sağlanması, tip1 liflerdeki gelişimin rehabilitasyona ek olarak verilen ND'in olumlu etkisi ile açıklanmıştır. Hastaların egzersiz kapasitesindeki bu artış; anaerobik metabolizmaya geçişi daha da geciktirerek, erken laktik asidoz oluşumunu da engelleyecektir. KOAH'da mevcut artmış bazal metabolizma hızı nedeniyle; sadece PR uygulanmasıyla, kaslar için gerekli protein ve enerji sağlanamayabilir ve PR alan hastalarda kilo kaybı gözlenebilir. KOAH'lı olgularda birçok faktöre bağlı olarak diyetle alınan desteğin az olması nedeniyle, ek olarak verilen beslenme desteğinin hastaların egzersiz performansını arttıracığı düşünülmektedir.

Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); semptom, aktivite ve hastalığın günlük yaşama etkisini değerlendiren bir testtir. Güncel bir meta-analizde 31 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş, PR programı sonrasında SGRQ anketinin tüm parametrelerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu meta-analiz, PR'nin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini kuvvetle desteklemektedir (66).

Solunum Problemleri Anketi (BPQ); olguların fiziksel durumu, dispne algısını ve psikolojik durumunu değerlendirir. 170 KOAH'lı olgunun değerlendirildiği PR etkinliğini araştıran çalışmada, PR alan grupta BPQ'da anlamlı azalma saptanmıştır (67). Singh ve arkadaşları (15)'nin çalışmasında, KOAH'lı olgularda uygulanan PR programı sonrasında BPQ toplam skorunda anlamlı azalma gözlenmiştir (68).

Dispne, yorgunluk, hakimiyet ve emosyonel rol bölümlerinden oluşan Kronik Solunum Hastalıkları Anketi (CRQ), yaygın olarak kullanılan bir yaşam kalite ölçütüdür. Lacasse ve arkadaşları (69) tarafından yapılan meta-analizde; pulmoner rehabilitasyonun yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı artış sağlamasının yanı sıra klinik yararının da olduğunu belirtilmektedir. Daha az olgu ile yapılan ve evde PR programının uygulandığı bir çalışmada, CRQ'nun dispne skoru dışındaki tüm parametrelerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır (70). Bir diğer çalışmada; PR sonrasında CRQ anketinin sadece emosyonel fonksiyon skorunda anlamlı düzelme bildirilmiştir. Dispne, yorgunluk ve hakimiyet skorlarındaki değişim ise anlamlı bulunmamıştır (64).

Çalışmamızda PR grubunda; CRQ anketinin dispne skoru dışındaki, diğer CRQ parametrelerinde, SGRQ'nin tüm parametrelerinde ve BPQ'de anlamlı değişiklik saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyon grubunda CRQ dispne skorunda iyileşme saptanamaması; bu gruptaki 3 olgunun Evre 4 KOAH'lı olup evde uzun süreli oksijen tedavisi

alması, ayrıca son bir yılda sık alevlenme geçirmeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu olgularda CRQ dispne skorundaki azalma, sık geçirilen alevlenmeye bağlı dispne algısındaki artışa bağlı olabilir. Pulmoner rehabilitasyon ile eş zamanlı nutrisyonel destek alan grupta ise; CRQ'nin tüm parametrelerinde anlamlı artma, BPQ'de anlamlı azalma, SGRQ'nin etki skoru dışındaki tüm parametrelerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Etki skorunda anlamlı düşme saptanamayan Evre 4 KOAH'lı olup son bir yılda en az bir kez alevlenme nedeniyle hastane yatışı ve evde uzun süreli oksijen tedavisi öyküsü mevcuttu. Ayrıca SGRQ'nin etki skorunda düşme sağlanamayan 4 olgunun 2'sinin major depresyon tanısının olması da anket değerlerinde yeterli iyileşme sağlanamamasının nedeni olabilir. Olgu sayısı daha fazla olabilse idi, 2.6'lık düşüş de anlamlı düzeye ulaşabilirdi. Kubo ve arkadaşları (71)'nin yaptığı bir çalışmada, bir gruba aminoasit ağırlıklı solusyon desteği ve PR, diğer gruba sadece PR uygulanmış, pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı ND alan grup sadece PR alan grupla kıyaslandığında CRQ'nun tüm parametrelerinde anlamlı artış saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek grubunda CRQ'nin dispne skorunda, sadece PR uygulananlardan farklı olarak anlamlı iyileşme saptanması ND'nin pozitif etkisiyle ilişkilendirilebilir.

Kontrol grubunda ise; dispne skorları ve yaşam kalitesi anketlerinde, 8. hafta sonundaki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir.

KOAH'lı olgularda dispne, anksiyete ile yakın ilişkilidir. Hastaların anksiyetesi arttıkça dispne algısı da orantılı olarak artmaktadır. Bu durum, nefes alamama korkusuyla ilişkilendirilebilir. KOAH alevlenmelerinde dispne algısı daha çok artmakta ve hastalar bunu anksiyete duygularıyla tanımlamaktadırlar. KOAH'lı olgularda; PR'nun anksiyeteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Peter ve arkadaşları (35)'nin yaptığı bir meta-analizde, PR'nin anksiyete ve depresyonu azalttığı belirtilmiştir. Merkezimizde de 26 KOAH'lı olguya uygulanan 8 haftalık PR sonrasında anksiyete ve depresyon skorlarında azalma saptanmıştır (72). KOAH'a karşı küresel yaklaşım kılavuzunda; PR'nun hastalıkla ilişkili anksiyete ve depresyonu azalttığı kanıt A düzeyinde belirtilmiştir (5). Çalışmamızda; PR alan grupta, anksiyete ve depresyon skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı ND alan grupta ise, anksiyete skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, depresyon skorunda anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Bu grupta iki hastanın majör depresyon tanısının olması, depresyon skorlarında anlamlı iyileşme saptanmamasının nedeni olabilir. Kontrol grubunda anksiyete ve depresyon skorlarında azalma gözlenmemiştir.

Çalışmamızda uygulanan yaşam kalite anketlerinin hepsinin birbirleri ile bağlantılı olduğu ve PR'nun tüm uygulanan anketlerde yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek alan grupta da tüm anketlerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ek olarak PRND alan grupta; PR alan gruba göre SGRQ anketi semptom, aktivite skorlarında ve BPQ toplam skorunda azalma, CRQ'nun dispne ve yorgunluk parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak daha fazla artış saptanmıştır. Bu olumlu etki ND'nin etkisiyle ilişkilendirilebilir.

KOAH'da kaslarda yapısal değişiklikler yanı sıra, kas kütle kaybı, protein içeriğinde ve oksidatif enzimlerde azalma saptanmıştır. Kas kütle kaybı, egzersiz kapasitesinin azalmasına ve bununla ilişkili olarak yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır.

İnsan ve hayvan çalışmalarında vücut ağırlığı ile solunum kas kitlesi arasında güçlü ilişki bildirilmiştir. Yağsız vücut kitle indeksi azalma (erkeklerde $<16 \text{ kg/m}^2$ ve kadınlarda $<15 \text{ kg/m}^2$); KOAH' a karşı küresel yaklaşım kılavuzuna göre Evre 2-3 KOAH'lı olguların %25'inde ve Evre 4 olguların ise %35'inde gösterilmiştir (24). KOAH'ın erken evrelerinde bile kas kütle kaybı ve kaşeksi görülebilmektedir. Cano ve arkadaşları (72)'nin yaptığı bir çalışmada, ağır ve çok ağır 300 KOAH'lı olgunun %38'inde YVKİ ve %17'sinde ise VKİ düşük bulunmuştur. Bu nedenle, KOAH'lı olgularda YVKİ ölçümü, VKİ ölçümüne göre daha duyarlı ve mortaliteyle daha yakından ilişkilidir.

Kaşeksinin; solunum dürtüsünü ve solunum kas gücünü azaltma gibi indirekt etkileri de vardır. Bağışıklık sisteminin bozulmasına yol açar ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Çeşitli hastalıklar nedeniyle kaybedilmiş düşük YVKİ'si olan olguların otopsi çalışmalarında; normal vücut ağırlığında %70, diyafragmatik kas kütlelerinde ise %60 azalma saptanmıştır (73). On gün süreyle günde 550 kcal dengeli enerji sağlayan enteral beslenme uygulanan normal gönüllülerde hipoksiye karşı solunum dürtüsünde %58 azalma görülmüş, olağan enerji desteğine dönülmesiyle solunum dürtüsü normal değerlere ulaşılmıştır (74). Yedi gün süreyle proteinden fakir beslenen olgularda CO₂'ye karşı oluşan solunumsal yanıtta azalma saptanmıştır (75). Solunum dürtüsünde azalma; özellikle ileri KOAH'lı olgularda öksürük refleksinde azalmaya, ateletazi, pnömoni, mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşmasına ve mekanik ventilasyondan ayrılma sürecinin uzamasına neden olacaktır. KOAH'da ileri düzeyde YVKİ kaybı; antikor üretimini baskılar, sayıları normal olmasına karşın polimorf nüveli lökositlerin kemotaksis, opsonizasyon ve fagositoz yeteneğini ile hümmoral immünitenin azalmasına neden olur (76). Solunum dürtüsünde azalma, solunum kas gücünde azalma yanı sıra malnutrisyonun immünolojik etkileri de düşünülürse, böyle KOAH'lı olgularda

enfeksiyonlara yatkınlık ve alevlenme sıklığı artar. Tüm bunlar mortalite ve morbiditeyi de arttırır.

Mostert ve arkadaşları (77)'nin yaptığı bir çalışmada; KOAH'lı olgularda biyoimpedans ile değerlendirilen YVKİ ölçümündeki azalmanın, yürüme mesafesi ve yaşam kalitesinde azalma ile korele olduğu gösterilmiştir. Vücut kütle indeksi düşük olan KOAH'lı olgular VKİ'si normal veya artmış olgularla karşılaştırıldığında; VKİ'si düşük olan olgularda, YVKİ'si ve solunum kas gücünde belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Yağsız vücut kitle indeksinin egzersiz kapasitesiyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Pulmoner rehabilitasyonun tek başına uygulanması, KOAH'lı olgularda artmış metabolizma hızı ve diyetle oral alımın azalmasına bağlı kilo kaybına yol açabilir. Bu nedenle, vücut kitle indeksi düşük olan olgularda, tıbbi tedavinin yanı sıra nutrisyonel desteği de içeren PR programlarının uygulanması önerilmiştir (78). Yağsız vücut kitle indeksi azalmış kaşektik KOAH'lı olgularda, pulmoner rehabilitasyona ek olarak verilen nutrisyonel destek tedavisi, hem VKİ hem de YVKİ'de artış sağlayarak mortalitenin azalmasına katkıda bulunacaktır. Nutrisyonel desteğin asıl hedefi; hesaplanan enerji gereksiniminin verilmesi ve kilo kaybının önlenmesidir. Çalışmamızda PR alan grupta; VKİ'de anlamlı artış saptanmazken, YVKİ'de anlamlı artış görülmüştür. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek alan grupta, 15 hastanın tümünde hem VKİ hem de YVKİ'de artış saptanmıştır. Bu sonuçlar PR ile eş zamanlı uygulanan ND'in katkısının objektif bir göstergesidir. Her iki parametre kontrol grubunda değişmemiştir. Pulmoner rehabilitasyon alan gruptaki YVKİ artışı; hastaların egzersize sekonder olarak kalori ihtiyacının artmasına ve kalori açığının oral beslenmeyi artırmak şeklinde karşılamaya çalışmasına neden olabilir. Pulmoner rehabilitasyon grubunda YVKİ 14.1'den 14.2'e çıkarken, PRND grubunda ise 13.9'dan 14.7'e çıkmıştır. Olguların demografik verilerine bakıldığında, yürüme testlerindeki bazal değerler PRND grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı YVKİ artışı saptanması önemlidir. Ek olarak her iki grupta da, yağlı kütlede artış saptanmamıştır. Yağlı kütlede artış olmaması, verilen nutrisyonel desteğin içeriğiyle ilişkilendirilmiştir.

26 KOAH'lı olgu randomize edilerek iki gruba ayrılmış; ilk gruba 12 hafta PR programına ek olarak ND, kontrol grubuna sadece PR uygulanmış ve ND alan hasta grubunda YVKİ'de istatistiksel olarak artış saptanmıştır. Bu çalışmada nutrisyonel destek olarak esansiyel ve esansiyel olmayan çoklu zincirli aminoasid karışımı (1.5- 1.7 gr protein/ kg/ gün) uygulanmış ve yağsız vücut kütledeki artış, verilen aminoasid solüsyonunun protein sentezini uyarması ve hücre içi ATP yapımını arttırmasıyla (Aminotrofic®) ilişkilendirilmiştir (79). Faroogi ve arkadaşları (80)'nin yaptığı bir çalışmada, 36 KOAH'lı olguya PR programına ek olarak 1 yıl

boyunca oral nutrisyonel destek verilmiş, programın sonunda VKİ’de ve yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışmada nutrisyonel destek olarak; protein içeriği yüksek, yağ ve karbonhidrat miktarları eşit miktarda ve protein içeriğinin yarısı olacak şekilde oral solusyon kullanılmıştır. Crutzberg ve arkadaşları (49)’nın yaptığı çalışmada; 64 KOAH’lı olguya 8 hafta PR ve eş zamanlı olarak oral nutrisyonel destek verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VKİ, YVKİ ve egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde artış sağlanmıştır.

Üst ekstremitte egzersizlerinin genellikle solunum fonksiyonları, solunum kas gücü ve genel egzersiz performansları üzerinde etkileri sınırlıdır. Ancak bu egzersizlerin, içeriğine göre metabolik ihtiyacı azalttığı ve günlük aktivitelerde hareket kolaylığı sağladığı gösterilmiştir. Üst ekstremitte endurans eğitiminin KOAH’lı olgularda yararı gösterildiğinden, PR programlarında yer alması önerilmektedir (Kanıt 1A) (29). Çalışmamızda olgulara, üst ekstremitte egzersiz programı uygulanmış ve program sonrasında her iki önkol ve el kavrama kas gücünün arttığı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise üst ekstremitte kas gücünde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Pitta ve arkadaşları (81)’nin çalışmasında 3 aylık pulmoner rehabilitasyon programı sonrasında üst ekstremitte kol gücünde anlamlı artış saptanmıştır. Başka bir çalışmada önerildiği şekilde uygulanan oral nutrisyonel destek ile birlikte egzersiz programı sonrasında “hand grip” dinamometri ile üst ekstremitte kol gücünün anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da; PR ve PRND alan hasta grubunda dinamometri ile ölçülen kas gücündeki artış literatür ile uyumlu bulunmuştur. Pulmoner rehabilitasyon grubunda; 14 hastanın ÜEKG’de artış saptanırken bir hastanın kol gücü başlangıç değeriyle aynı bulunmuş, PRND grubunda ise; 15 hastanın tümünde kol gücünde artış saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı beslenme desteği alan grupta bazal üst ekstremitte kol gücü değeri, PR grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla artış gözlenmiştir. Beslenme desteğinin, tip 1 liflerde artış sağlayarak kas gücüne olumlu yansıyacağı düşünülmüştür.

Bir çalışmada, orta ve ağır KOAH’lı olgularda kuadriseps kasının volümünün, kas gücüyle korelasyon gösterdiği saptanmış ve KOAH’lı 16 hastanın 6’sında kuadriseps kasının kesitsel alanında azalma gözlenmiştir. Bu durum, KOAH’lı olgularda kas gücü kaybına neden olmaktadır. Kas gücü azalan Evre 2 KOAH’lı olgularda, PR ile eş zamanlı nutrisyonel destek verilmesinin kuadriseps kas gücünü arttırdığı gösterilmiştir (52). Çalışmamızda; PR alan grupta MR ile değerlendirilen kuadriseps kası volümünde anlamlı artış saptanmamıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek uygulanan grupta ise, kuadriseps kas

volümünde anlamlı artış gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise, kuadriseps kas volümünde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek uygulanan gruptaki kuadriseps kas volümünün artışı tamamen nutrisyonel destekle ilişkilendirilmiştir. Kas volümü ile kas gücünün ilişkili olduğu düşünülürse, volümün artması kas gücünün artmasına neden olacaktır. Çalışmamızda alt ekstremité kas gücü ölçüm cihazı olmadığı için bu parametre değerlendirilememiştir. Üst ekstremité gücünde de artış saptanan çalışmamızda, alt ekstremité kas gücünü değerlendirebilseydik büyük olasılıkla volümü arttığı için kas gücünde artmış olarak bulmuş olacaktık. Kas gücünün artması egzersiz yoğunluğunun arttırılmasına olanak sağlar ve yoğun egzersiz programından hastalar daha fazla yarar görür. Yüksek yoğunluktaki egzersiz programından yararlanım fazladır ve güçlendirme egzersizlerinin daha etkili uygulanmasına olanak sağlar. Kas gücü, YVKİ ve kas volümündeki artışların sağlanabilmesi için, PR' ile eş zamanlı olarak %50 yağ, %25-30 protein %20-25 gibi düşük karbonhidrat içerikli nutrisyonel desteğin eklenmesi önerilmektedir. Sadece YVKİ artışı ve kuadriseps kas volümünün artışı bile, PR programına ek olarak nutrisyonel destek uygulanması için yeterli gerekçe olduğunun açık göstergesidir.

KOAH'lı olgularda nutrisyonel desteğin (ND) etkinliğini inceleyen ilk klinik çalışmalarda oral sıvı desteği veya enteral nutrisyon uygulanmıştır (83). Günde 1000 kcal olmak üzere, 3 aylık oral beslenme desteği uygulanan bir çalışmada; solunum ve iskelet kas fonksiyonlarında, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır (84). Benzer ND destek uygulanan olgularda 8 haftada 1.5 kilogramdan daha az kilo artışı gösterilmiştir (85). Nutrisyonel desteğin pozitif sonuçlarına karşın, KOAH'lı olgularda kilo kaybının progresif karakterinden dolayı, düzenli ND sağlamak için uygun beslenme stratejilerinin geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Yeterli enerji desteğini sağlamak için, ciddi KOAH'ı olan ve oral desteğe yanıt vermeyen kilo kaybı bulunan olgularda, yüksek kalori ve protein rejimlerinin etkisi araştırılmıştır. Nutrisyonel desteğin içeriği ile ilişkili olarak tedavi alan grupta sadece %3.3' lük ortalama bir kilo kazanımı gözlenmiştir. Pulmoner rehabilitasyon tek başına kilo kaybına yol açabilir. Bu nedenle ND ile birlikte uygulanması önerilebilir. Her ikisinin birlikte uygulanması YVKİ'yi arttırarak sağkalımın artmasını sağlayabilir.

KOAH'lı olgulardaki nutrisyonel desteğin içeriği konusunda halen fikirbirliği sağlanamamıştır. Testosteron ile yapılan birçok çalışmada, olguların kas kitlesinde istatistiksel olarak anlamlı artış sağlandığı gösterilmesine rağmen, halen rutinde kullanımı önerilmemektedir (6). Megestrol asetat, büyüme hormonu ve kreatinin ile yapılmış çalışmalarda genel olarak olumlu sonuçlar olsa da, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Stabil KOAH'lı olgularda hastalığa özel düşük karbonhidrat, yüksek yağ

içerikli oral n trisy n eklerinin, standart veya yüksek protein yüksek enerji içerikli ürünlerin verilmesine avantajı yoktur. Sık ve az miktarda oral n trisy n ekleri, postprandiyal dispne, dolgunluk hissini önlemek ve uyumu artırmak için tercih edilir. Karbonhidratlı yiyeceklerin yüksek solunum katsayısı (RQ) nedeniyle solunum i  yükünü arttırdığı bilinmektedir. Verilen nutrisyonel desteğin içeriği, yağlardan zengin olmalı ve enerji ihtiyacının yaklaşık %50-60'ını karşılamalıdır. Protein miktarının ise, total enerjinin %20'si kadar olması önerilir. Güncel kanıtlara göre; stabil KOAH'lı olgularda optimal oral nutrisyon desteği sık ve az miktarda verilerek postprandiyal dispne, dolgunluk hissi ve uyumsuzluk gibi komplikasyonlar önlenir (86). Çalışmamızda da olgulara %50 yağ, %20 karbonhidrat ve %30 protein içeriği olan, oral, sıvı kıvamında, günlük ortalama 1000 kcal enerji desteği sağlayan 250 cc'lik kutulardan, günde 3 adet nutrisyonel destek, kendi beslenmelerine ek olarak uygulanmıştır.

Bir  alışmada; 64 KOAH'lı olguya pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı oral nutrisyonel destek verilmiştir. Uygulanan içerik; önerilen miktarda total protein (1gr/ kg), yağ ve karbonhidrat içeren ve indirekt kalorimetri ile hesaplanan istirahat enerji tüketime göre hesaplanmıştır. Kontrol grubu, sadece rutin tıbbi tedavisini almıştır. Nutrisyonel destek alan grupta, kilo alımı ve yağsız vücut kitle indeksinde anlamlı artış saptanmıştır. Ek olarak; maksimal ağız içi basınç, zirve oksijen tüketimi, dinamometre ile kas gücü ve yaşam kalitesi skorlarında da anlamlı artış sağlanmıştır (49). Bu  alışmada; SGRQ'nun semptom ve etki skorlarında anlamlı azalma, VK , YVK 'de, hand-grip dinamometri ile  EKG ve 12 dakika yürüme testinde artış bulunmuştur. Bu  alışma uygulanan oral nutrisyonel destek açısından çalışmamıza benzer özellikler taşımaktadır. Bizim  alışmamızda da SGRQ aktivite skorunda anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada yağlı kütlede artış olup olmadığı belirtilmemiş iken, çalışmamızda yağlı kütlede artış saptanmamıştır. Steiner ve arkadaşları (48)'nin yaptığı çalışmada; karbonhidrattan zengin ND (%60 karbonhidrat, %20'şer protein ve yağ, total 570 kcal) verilmiş, kontrol grubu ve ND alan gruba e  zamanlı pulmoner rehabilitasyon uygulanmıştır. Nutrisyonel destek alan grupta VK 'nde anlamlı artış saptanmasına rağmen, AHMYT ve EMYT'de anlamlı değişim gözlenmemiştir. Karbonhidrat yıkımıyla ortaya çıkan CO₂ miktarının artması, hiperkapni eğilimi yüksek olan KOAH'lı olgularda, uygulanan yüksek karbonhidratlı diyeti olumsuz etkileyecektir.

Çalışmamızda; PRND grubuna önerildiği şekilde, düşük karbonhidrat, yüksek yağ ve protein oranı uygulanmış ve yürüme testlerinin hepsinde anlamlı artış saptanmıştır. Çalışmamızda farklı olarak yağlı kütle değişmezken, YVK  ve bu artışa paralel olarak VK 'de artış bulunmuştur. Steiner ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi yağ kütlesinde artış değil,

YVKİ’inde artış saptanmıştır. Sonuçlarımız, nutrisyonel içerik ve kazanımlar konusunda önem taşımaktadır. Yüksek karbonhidrat diyeti yağlı kütlede artışa neden olurken, yağsız kütlede artışa yol açmamıştır. Normal bireylerde yüksek karbonhidrat diyeti hızlı insülin salgılanmasına neden olurken, KOAH’lı olgularda sistemik inflamasyondan dolayı yüksek insülin seviyesine ulaşamadığı için hiperglisemiye yol açabilir. Sadece 2 ay süreyle verilen ND, olguların bazal insülin seviyelerinin yüksek değere adapte olmasına neden olabilir ve ND kesildiğinde, hastalarda yüksek bazal insülininden dolayı hipoglisemi görülme olasılığı artabilir. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek uygulanan grupta, YVKİ ve VKİ’nin tüm hastalarda artması, tamamen nutrisyonel destekle ilişkilendirilebilir. Üstelik YVKİ ve VKİ’nin, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi ve mortalitenin azalması ile korelasyon gösterdiği düşünülürse, kaşektik KOAH’lı olgularda nutrisyonel destek gereği göz önüne alınmalıdır. Pulmoner rehabilitasyona ek olarak nutrisyonel destek verilmesinin, kas gücü, volümü ve YVKİ’de artışla PR’nin olumlu etkilerini daha da arttırması beklenebilir. Nutrisyonel destek; yürüme testleri, yaşam kalitesi, YVKİ, VKİ, ÜEKG ve kuadriseps kasının kesitsel alanının volümünü artırdığı için, PR ile eş zamanlı nutrisyonel destek uygulanmasını öneriyoruz. Nutrisyonel destek; yağlardan zengin olmalı ve enerji ihtiyacının yaklaşık %50-60’ını karşılayacak şekilde bulunmalı, protein miktarı ise, total enerjinin %20’si olmalıdır. Nutrisyonel desteğin; sık, az miktarda ve normal beslenmeye ek olarak alınması önerilmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları vardır. İki önemli kısıtlılık; olgu sayısının az olması ve alt ekstremitte kas gücünün değerlendirilmemiş olmasıdır. Pulmoner rehabilitasyon süresi, nutrisyonel destek uygulanması ve değerlendirilmesi için yeterli olmayabilir. Pulmoner rehabilitasyona ek olarak ND verilen grubun daha uzun süre takip edilmesi, mortalite de dahil olmak üzere uzun dönem etkilerinin görülmesi açısından yararlı olacaktır. Hedefimiz; bu olguların 2 yıl boyunca izlemi ve mortalitelerinin değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak; KOAH’lı olgularda sistemik inflamasyon başta olmak üzere doku hipoksisi, artmış istirahat enerji tüketimi, kullanılan kortikosteroidler, protein sentezinde azalma ve protein yıkımında artma, endokrinolojik patolojiler ve diyet ile alımın azalması gibi birçok faktör kilo kaybına neden olmaktadır. Özellikle YVKİ kaybı önem taşımaktadır. KOAH’lı olgularda PR ile eş zamanlı ND uygulanması YVKİ’i, kas gücü ve volümünü artırır. Sadece PR uygulanması ise kilo kaybına neden olabilir. Pulmoner rehabilitasyon ile eş zamanlı ND, KOAH’dan bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkili kaşeksinin tedavisini sağlar. Asıl hedef; sağkalımın arttırılması olmalıdır.

5. ÖZET

Pulmoner rehabilitasyon; semptomatik ve günlük yaşam aktiviteleri azalmış olan kronik solunum sistemi hastalıkları için kanıta dayalı, multidisipliner, tıbbi tedaviye eklenen, çok yönlü, kişiye özel bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon KOAH'lı olgularda; egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini artırır, dispne algısını azaltır (kanıt 1A) (5).

KOAH'da sistemik enflamasyon, hipoksi, protein yapımında azalma, protein yıkımında artma, kortikosteroidler, hipermetabolizma ve endokrinolojik anormallikler gibi faktörlerle iskelet kas fonksiyon bozukluğu oluşur. İskelet kası fonksiyon bozukluğu, sedanter yaşayan KOAH'lı olgularda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. KOAH'da VKİ azalsa da YVKİ'deki azalma daha önemlidir. Çünkü YVKİ hastalıktan bağımsız mortalite nedenidir. YVKİ, biyoimpedans ve DEXA yöntemleriyle objektif olarak gösterilebilir. Aslında KOAH'da her iki parametrede azalmıştır ve bu durum kaşeksi olarak tanımlanmaktadır. Kaşeksi; solunum dürtüsünü ve solunum kas gücünü azaltma gibi indirekt etkileri de vardır. Bağışıklık sisteminin bozulmasına ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırır ve diyafragmatik kas kütlesinde azalmaya neden olur. Bu nedenle; KOAH'lı olgularda egzersiz kapasitesinin artırılması kadar nutrisyonel desteğinde önemli yeri vardır.

Evre 3 ve 4, toplam 46 KOAH'lı olgu (2'si kadın) çalışmaya alınmıştır. Onbeş olgu (PR), ikisi direkt gözetimli olarak hastanede, biri ev programı olmak üzere haftada 3 kez, 8 hafta süren ayaktan pulmoner rehabilitasyon programına alınmıştır. İkinci gruba (PRND: 15 olgu); standart PR programına ek olarak program süresince oral nutrisyonel destek uygulanmıştır. Kontrol grubu rutin tıbbi tedavisini alan 16 olgudan oluşmaktaydı.

Çalışmamızda; pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı uygulanan oral nutrisyonel desteğin; vücut kitle indeksi, yağsız vücut kitle indeksi, dispne, yürüme mesafesi, yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon durumu, kas gücü ve kuadriseps kası kesitsel alanı üzerine olan etkisi başlangıç ve 8 hafta sonrası sonuçları karşılaştırılarak prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Üst ekstremité kas gücü dinamometri ile, kuadriseps kası kesitsel alanı ise MR ile değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi, SGRQ, CRQ, BPQ, anksiyete ve depresyon skoru ile, yürüme testleri; AHMYT, 6DYT ve EMYT ile değerlendirilmiştir. YVKİ ölçümü biyoimpedans ile yapılmış ve TANITA cihazıyla doğrulanmıştır.

Çalışmamızda evre 3 ve 4 iskelet kas güçsüzlüğü ve kaşeksisi olan KOAH'lı olgularda, 8 haftalık ayaktan uygulanan pulmoner rehabilitasyon grubunda, rutin KOAH tedavisi alan kontrol grubuna göre uygulama sonunda; dispne ölçekleri, yürüme mesafesi, SGRQ anketi tüm parametrelerinde, CRQ dispne dışındaki tüm parametrelerde, BPQ anketinde, anksiyete

ve depresyon skorlarında, üst ekstremité kas gücünde anlamlı olarak iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca bu grupta vücut kütle indeksinde istatistiksel anlamlılığa çok yakın olmasına rağmen anlamlı iyileşme ve kas volümünde artış saptanmamıştır.

Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı olarak uygulanan nutrisyonel destek tedavi grubunda ise; dispne ölçekleri, yürüme mesafesi, SGRQ anketinde etki skoru hariç diğer tüm parametrelerde, CRQ'nin tüm parametrelerinde, BPQ anketinde, anksiyete ve depresyon skorlarında anlamlı olarak iyileşme sağlanmıştır. Ek olarak bu grupta; vücut kütle indeksi, yağsız vücut kütle indeksi, üst ekstremité kas gücü ve MR ile ölçülen kuadriseps kas volümünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyon ile eşzamanlı olarak uygulanan nutrisyonel destek alan grup, PR ile kıyaslandığında, YVKİ ve kuadriseps kas kesitsel alan volümünde anlamlı artış saptanmıştır.

Pulmoner rehabilitasyon grubunda CRQ dispne skorunda iyileşme saptanamaması; bu gruptaki 3 olgunun evre 4 KOAH'lı ve evde uzun süreli oksijen tedavisi alması, ayrıca sık son 1 yılda 7 alevlenme geçirmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu olgulardaki CRQ dispne skorundaki azalma, sık geçirilen alevlenmeye bağlı dispne algısındaki artışla bağlantılı olabilir.

Saint George's Respiratory Questionnaire etki skorunda anlamlı düşme saptanamayan 4 olgunun 3'ü evre 4 KOAH'lı ve son bir yılda alevlenme nedeniyle birden fazla hastane yatışı olan olgulardı. Diğer bir olgu ise, son bir yıl içerisinde bir kez hastane yatışı olan ve evde uzun süreli oksijen tedavisi kullanmaktaydı. Saint George's Respiratory Questionnaire etki skorunda düşme sağlanamayan 4 olgunun 2'sinin major depresyon tanısı olması nedeniyle anket değerlerinde yeterli iyileşme sağlanmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda, PR alan grupta MR ile değerlendirilen kuadriseps kası volümünde, istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmazken, PRND uygulanan grupta ise, kuadriseps kas volümünde PR sonrasında anlamlı artış saptanmıştır. Kontrol grubunda ise, kuadriseps kas volümünde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Ek olarak; PR alan grupta; VKİ'de anlamlı artış saptanmazken, YVKİ'de anlamlı artış saptanmıştır. Pulmoner rehabilitasyonla eş zamanlı nutrisyonel destek alan grupta, 15 hastanın tümünde hem VKİ hem de YVKİ'de artış saptanmıştır. Bu sonuçlar PR ile eş zamanlı uygulanan ND'in katkısının objektif bir göstergesidir. Her iki parametre kontrol grubunda değişmemiştir. Her ne kadar tamamen bu olumlu artışlar, ND'in etkisine bağlansa da ND'nin içeriğinde önemli gözükmemektedir. Çünkü karbonhidrattan zengin ND, YVKİ'de artışa neden olmamıştır. Çalışmamızda da olgulara %50 yağ, %20 karbonhidrat ve %30 protein içeriği olan, oral, sıvı kıvamında, günlük ortalama 1000 kcal enerji desteği sağlayan 250 cc'lik kutulardan, günde 3 adet nutrisyonel destek, kendi beslenmelerine ek olarak uygulanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları vardır. 8 haftalık pulmoner rehabilitasyon süresi, nutrisyonel destek uygulanması ve değerlendirilmesi için süre yeterli olmayabilir. Pulmoner rehabilitasyona ek olarak nutrisyonel destek verilen grubun daha uzun süre takip edilmesi uzun dönem etkilerinin ve mortalite ile ilişkisinin görülmesi açısından yararlı olacaktır. Bizim şimdiki hedefimiz; bu olguların 2 yıl boyunca izlemi ve mortalitelerinin değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak; KOAH'lı olgularda sistemik inflamasyon başta olmak üzere doku hipoksisi, artmış istirahat enerji tüketimi, kullanılan kortikosteroidler, protein sentezinde azalma ve protein yıkımında artma, endokrinolojik patolojiler ve diyet ile alımın azalması gibi birçok faktör kilo kaybına neden olmaktadır. Özellikle YVKİ kaybı önem taşımaktadır. Pulmoner rehabilitasyon ile eş zamanlı ND uygulanması KOAH'lı olgularda YVKİ'yi, kas gücü ve volümünü artırır. Sadece PR uygulanması KOAH'lı olgularda kilo kaybına neden olabilir. Asıl hedef; mortalitenin azaltılarak sağkalımın artırılması olmalıdır. Pulmoner rehabilitasyon ile eş zamanlı ND, KOAH'dan bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkili kaşeksinin tedavisini sağlar.

KAYNAKLAR

1. Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 744-757.
2. Nici L, Donner C, Wouters E et al. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413.
3. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality. A systematic review. *Respiratory Research* *Respir Res.* 2005; 6(1): 54
4. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD005305
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009 (www.goldcopd.org)
6. Ries AL. Pulmonary Rehabilitation Summary of an Evidence-Based Guideline. *Respir Care* 2008; 53:1203–1207.
7. O'Donnell DE. Hyperinflation, dysnea and exercise tolerance in COPD. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 180-184.
8. Peter A. Does pulmonary rehabilitation reduce anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009, 15:143–149.
9. Somfay A, Casaburi R. Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest* 2002; 121: 393–400.
10. Sietsema K. Cardiovascular limitations in chronic pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 200; 33 : 656–661.
11. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833–852.
12. Swallow EB, Reyes D, Hopkins NS et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115-120.
13. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu-2010. *Türk Toraks Dergisi* Cilt:11 Ek: 1 (www.toraks.org.tr)

14. Michel O, Dentener M, Corazza F et al. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 797-804.
15. Chao J, Wood JG, Gonzalez NC. The systemic inflammation of alveolar hypoxia is initiated by alveolar macrophage-borne mediator. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2009; 41: 573-582.
16. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-1224.
17. Li X, Moody MR, Engel D et al. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation* 2000; 102: 1690-1696.
18. Çalıkoglu M, Şahin G, Unlu A et al. Leptin and TNF-Alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritance parameters. *Respiration* 2004; 71: 45-50.
19. Rosenbaum M, Murphy EM. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2391-2394.
20. Freitas Júnior IF, Rupp de Paiva SA, Godoy I et al. Comparative analysis of body composition assessment methods in healthy men and in chronic obstructive pulmonary disease patients: Anthropometry, bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Latinoam Nutr* 2005; 55: 124-131.
21. Mathur S, Takai KP. Estimation of thigh muscle mass with magnetic resonance imaging in older adults and people with COPD. *Phys Ther* 2008; 88: 219-230.
22. Steiner MC, Morgan MD. Enhancing physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 73-77.
23. Hughes RL, Katz H, Sahgal V et al. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1983; 44 : 321-328.
24. Schols AM, Broekhuizen R. Body composition and mortality in COPD. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53-59.
25. Palange P, Ward SA, Carlsen KH et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185-209.
26. Donner CF, Decramer M. Pulmonary Rehabilitation. *ERJournal*. 2000;5: 41-131.

27. Monninkhof EM, Van der Valk PD, van der Palen J et al. Self-management education for patients with COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD002990
28. Nici L, Donner C, Wouters E et al. ATS/ ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413.
29. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary Rehabilitation. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S-42S.
30. D. Langer, EJM Hendriks, C. Burtin et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with COPD based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 2009; 23; 445-462.
31. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J. Intensity of training and physiological adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 555-561.
32. Van der Schans CP. Conventional chest physical therapy for obstructive lung disease. *Respir Care* 2007; 52: 1198-2106.
33. Dean E. Oxygen transport a physiologically-based conceptual framework for the practice of cardiopulmonary physiotherapy. *Physiotherapy* 1994; 80: 347-355.
34. Gosselink R. Breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chron Respir Dis* 2004; 1: 163-172.
35. Peter A. Does pulmonary rehabilitation reduce anxiety and depression in COPD. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009; 15: 143-149.
36. Filley GF, Beckwitt HJ, Reeve JT et al. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med* 1968; 44: 26-38.
37. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 161-171.
38. Vandenberghe E, Van de Woestijne KP, Gyselen A et al. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 556–566.
39. Gray Donald K, Gibbons L, Shapiro SH et al. Nutritional status and mortality in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961-966.
40. Schols A, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible actor in the prognosis of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797.
41. Schols AMWJ, Broekhuizen R. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53-59.
42. Rochester DF, Braun NM. Determinants of maximal inspiratory pressure in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 42-47.

43. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion inpatients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-1156.
44. Salepçi B, Eren A, Çalayan B ve ark.. The effect of body mass index on quality of life in COPD patients. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 342-349.
45. Schols AMWJ, PhD. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. Lippincott Williams & Wilkins Med 2000; 6: 110-115.
46. Steiner MC, Morgan MD. Enhancing physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 73-77
47. Shin KC, Chung JH, Lee KH. Effects of TNF-alpha and leptin on weight loss in patients with stable COPD. *Korean J Intern Med*, 2007; 22: 249-255
48. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ et al. Nutritional enhancement of exercise performance in COPD. *Thorax* 2003; 58: 745-751.
49. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R et al. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with COPD. *Nutrition* 2003; 19: 120-127
50. Lewis MI, Fournier M. Skelatal muscle adaptations to testosterone and resistance training in men with COPD. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1299-1310.
51. Sarah J. Deacon. RCT of dietary creatine as an adjunct therapy to phsical training in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 233-239.
52. Van Wetering CR, Hoogendoorn M. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation muscle wasted patients with COPD in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2010; 11: 179-187.
53. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
54. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *BMJ* 1960; 2: 1665-110
55. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327.
56. Hyland ME, Singh SJ, Sodergren SC, Morgan MD. Development of a shortened version of the Breathing Problems Questionnaire suitable for use in a pulmonary rehabilitation clinic: a purpose-specific. Disease specific questionnaire. *Qual Life Res* 1998; 7: 227-233.

57. Garrod R, Lasserson T. Role of physiotherapy in the management of chronic lung diseases: an overview of systematic reviews. *Respir Med.* 2007; 101: 2429- 2436.
58. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.
59. Denise O Donnell. Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; Vol 164: 770-777.
60. Mahler DA. Measurement of dyspnea ratings during exercise. Clinical ratings. *Lung Biology in Health and Disease.* Taylor & Francis, Boca Raton 2005; 208: 167-182.
61. Clini EM, Crisafulli E. Effects of early inpatient rehabilitation after acute exacerbation of COPD. *Respir Med.* 2009; 103:1526-1531.
62. Evans RA, Singh SJ. Pulmonary rehabilitation is successful for COPD irrespective of MRC dyspnoea grade. *Respir Med.* 2009; 103: 1070-1075.
63. Ringbaek T, Martinez G, Brøndum E et al . Shuttle Walking Test as Predictor of Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Enrolled in a Rehabilitation Program. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010; June 14.
64. Eaton T, Young P. The endurance shuttle walking test: a responsive measure in pulmonary rehabilitation for COPD patients. *Chron Respir Dis.* 2006; 3: 3-9.
65. Nici L, Lareau S, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Fam Physician.* 2010; 82: 655-660.
66. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary diseases. *EURA medicophys* 2007; 43: 475-485.
67. Connor MC, O'Shea FD, O'Driscoll MF et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in an Irish population. *Ir Med J.* 2001; 94: 46-48.
68. Singh SJ, Sodergren SC, Hyland ME, et al. A comparison of three disease-specific and two generic health-status measures to evaluate the outcome of pulmonary rehabilitation in COPD. *Respir Med.* 2001; 95: 71-77.
69. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review. *Eura Medicophys.* 2007; 43: 475-485.
70. Oh EG. The effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic lung disease. *Int J Nurs Stud.* 2003; 40: 873-879.
71. Kubo H, Honda N. Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006; 15: 551-555.

72. Cano N, Roth H, Court-Ortune I, et al. Clinical Research Group of the Societe Francophone de Nutrition Enteral et Parenteral. Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation. *Eur Resp J* 2002;20:30–37.
73. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness and area. *J Appl Physiol* 1982; 52: 64-70.
74. Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI. Effects of parenteral nutrition on ventilatory drive. *Anesthesiology* 1980; 53: 185-189.
75. Askanazi J, Weismann C, LaSala PA. Effect of protein intake on ventilatory drive. *Anesthesiology* 1984; 60: 106-110.
76. Chandra RK. Nutrition and immunology from the clinic to cellular biology and back again. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 681- 683.
77. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 859–867.
78. Sabino PG, Silva BM, Brunetto AF. Nutritional status is related to fat-free mass, exercise capacity and inspiratory strength in severe chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinics* 2010; 65: 599-605.
79. Baldi S, Aquilani R, Pinna GD. Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010; 18: 29-39.
80. Faroogi N, Nordström L, Lundgren R et al. Changes body weight and physical performance after receiving dietary advice in patients with COPD. *Arch Gerontol. Geri*. 2010-July
81. Pitta F, Troosters T. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest*. 2008; 134: 273-280.
82. Vilaro J, Rabinovich R. Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2009; 88: 39-46.
83. Wilson DO, Rogers RM, Sanders MH et al. Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1986, 134: 672–677.
84. Rogers RM, Donahoe M, Constatino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary diseases, a randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1511–1517.

85. Lewis MI, Belman MJ, Dorr Uyemura L. Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev espir Dis* 1987; 135: 1062–1067.
86. Anker SD, John M. ESPEN guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clinical Nutrition* 2009; 455- 460.