



T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
KOAH'LI HASTALARDA PULMONER
REHABİLİTASYONUN ETKİNLİĞİ**

Arş. Grv. Dr. Olcay AKAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ersin GÜNAY

GÖĞÜS HASTALIKLARI

AFYONKARAHİSAR 2014

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN KOAH'LI
HASTALARDA PULMONER REHABİLİTASYONUN
ETKİNLİĞİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Olcay AKAR

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ersin GÜNAY

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
12.TUS.02 proje numarası ile desteklenmiştir.

2014-AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

Tez başlığı : Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan KOAH'lı Hastalarda
Pulmoner Rehabilitasyonun Etkinliği

Tezi hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Olcay AKAR

Tez Savunma Tarihi:/...../2014

Tez Kabul Tarihi :/...../2014

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Ersin GÜNAY

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ

Üye

Doç. Dr. Murat SEZER

Üye

Yard. Doç.Dr. Ersin GÜNAY

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve alakasını benden esirgemeyen, sürekli güleryüzlü ve hoşgörülü olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ'ye; asistanlığıma başladığımda çok kısa bir süre beraber çalışma olanağım olan bu kısa sürede yakın ilgi ve alakasını gördüğüm sayın Doç. Dr. Murat SEZER'e, yardımlarını ve bilgisini hiç bir zaman esirgemeyen tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Ersin GÜNAY'a, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan kıymetli hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI'ya, kısa zaman çalıştığım ve tecrübelerinden faydalandığım sayın Yrd. Doç. Dr. Muzaffer Sarıaydın'a;

Bilgi ve becerilerinden faydalandığım Göğüs Cerrahisi Anabilimdalı Başkanı sayın Prof. Dr. Okan SOLAK ve sayın Yrd. Doç. Dr. Gürhan ÖZ'e, İç Hastalıkları Anabilimdalı Başkanı sayın Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK ve tüm iç hastalıkları öğretim üyelerine;

Bilgilerinden faylandığım Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümünden sayın Doç. Dr. Özlem SOLAK ve sayın Yrd. Doç. Dr. Alper Murat ULAŞLI'ya ve desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma; sayın Prof. Dr. Sefa ÇELİK'e; sayın Yrd. Doç. Dr. Emre KAÇAR'a;

Uzun yıllar beraberce çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimiz hemşirelerinden Arzu ÜNLÜ'ye; Uyku teknisyenlerimiz Hasan ORAL, Mustafa SARA ve Dilek MUTLU ERİN ile bölüm sekreterimiz Hasibe ERDÖL'e;

Kliniğimiz tüm hemşire ve personeline ve çok emeği geçen yoğun bakım tüm hemşire ve personeline; tüm fizyoterapistlere sonsuz teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgisini ve desteğini esirgemeyen canım aileme, değerli eşime ve biricik kızıma sonsuz sevgilerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH).....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Risk Faktörleri	3
2.1.4. Patogenez, Patoloji, Fizyopatoloji	5
2.1.4.1. Patogenez	6
2.1.4.2. Patoloji	8
2.1.4.3. Fizyopatoloji	8
2.1.5. KOAH Tanısı ve Evreleme.....	10
2.1.6. KOAH Tedavisi	16
2.2. Pulmoner Rehabilitasyon	24
2.3. Sitokinler	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET.....	55
8. SUMMARY	57
9. KAYNAKLAR	59
EK	68
EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	68

KISALTMALAR

ACOS	: Astım KOAH overlap sendromu
AEM	: Aktif ekstremite mobilizasyonu
AKG	: Arter kan gazı
CRP	: C-reaktif protein
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMV	: Evde mekanik ventilasyon
FDE4-inh	: Fosfodiesteraz 4 inhibitörü
FEV1	: Ekspirasyonunun 1. saniyesindeki volüm
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
IFN-γ	: İnterferon gama
IMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-10	: İnterlökin 10
İKS	: İnhaler kortikosteroidler
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NIMV	: Noninvaziv mekanik ventilasyon
NMES	: Nöromusküler elektriksel kas stimülasyonu
PCO2	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PO2	: Parsiyel oksijen basıncı
PR	: Pulmoner rehabilitasyon
RV	: Rezidüel volüm
SABA	: Kısa etkili β_2 agonist
SAMA	: Kısa etkili antikolinergik
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TNF	: Tümör nekroz faktör

UHY : Ulusal Hastalık Yüğü
USOT : Uzun süreli oksijen tedavisi
YBÜ : Yoğun bakım ünitesi



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo I. KOAH'ta risk faktörleri	3
Tablo II. Bronkodilatör sonrası FEV1'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi	12
Tablo III. KOAH Değerlendirme Testi (CAT).....	13
Tablo IV. mMRC nefes darlığı skalası.....	13
Tablo V. GOLD 2014 birleşik değerlendirme tablosuna göre stabil KOAH'ta tedavi seçenekleri	20
Tablo VI. KOAH alevlenmelerinin gruplandırılması	21
Tablo VII. NİMV kontrendikasyonları	23
Tablo VIII. Genel bilgiler	38
Tablo IX. Hastaların rehabilitasyon öncesi vital bulguları ve demografik özellikleri.....	39
Tablo X. Rehabilitasyon öncesi manuel kas gücü değerleri.....	39
Tablo XI. Çalışma öncesi laboratuvar değerleri.....	40
Tablo XII. Rehabilitasyon öncesindeki arter kan gazı sonuçları	40
Tablo XIII. Rehabilitasyon sonrası vital bulgular ve demografik özellikleri	41
Tablo XIV. Rehabilitasyon sonrasında hastaların manuel kas güçleri.....	41
Tablo XV. Çalışma sonrası laboratuvar sonuçları	41
Tablo XVI. Rehabilitasyon sonrası arter kan gazı değerleri	42
Tablo XVII. Çalışma grubundaki hastaların mobilizasyon değerleri.	42
Tablo XVIII. Rehabilitasyon öncesi ve sonrası vital bulguların karşılaştırılması.....	44
Tablo XIX. Rehabilitasyon öncesi ve sonrası kas gücü değerleri.....	44
Tablo XX. Çalışma öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması... ..	45
Tablo XXI. Rehabilitasyon öncesi ve sonrası kan gazı değerleri	46
Tablo XXII. Rehabilitasyon öncesi sitokin değerleri.....	47
Tablo XXIII. Rehabilitasyon öncesi ve sonrasında bakılan sitokin değerlerinin karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KOAH patogenezinin sorumlu enflamatuvar mekanizmalar	6
Şekil 2. KOAH'ta birleşik değerlendirme tablosu	14
Şekil 3. Çalışma gruplarındaki hasta cinsiyetlerinin dağılımı	38
Şekil 4. Hastaların yoğun bakımdan taburculuk durumları	43



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünyada ölümlerin ve iş göremezliklerin en önemli nedenlerinden biridir (1,2). Dünyada 4. ölüm nedeni olan KOAH, önlenebilen ve tedavi edilebilen önemli bir sağlık sorunudur (3). 2004 yılında yayınlanan Sağlık Bakanlığı “Ulusal Hastalık Yüğü (UHY)” çalışmasına göre, KOAH Türkiye’de 3. ölüm nedenidir (4).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre günümüzde hastaneye başvuruların büyük bir bölümünü KOAH akut ataklar oluşturmaktadır (3). Günümüzde KOAH akut atağa bağı solunum yetmezliğinde medikal tedaviye rağmen, arter kan gazlarında (AKG) respiratuar asidoz olduğunda öncelikle noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulanması gerektiğı bilinmektedir. NİMV kontrendike olduğ ya da NİMV’da başarısız olduğ durumlarda invaziv mekanik ventilasyon gerekmektedir. KOAH prevelansı ve sigara içicilerin sayısındaki artış dikkate alındığında gelecekte solunum yetmezliği ile entübe olabilecek hasta sayısı daha da artacaktır. Ancak, entübe olan her KOAH olgusu kısa sürede ekstübe olamamakta, hatta bazıları trakeostomi açılarak mekanik ventilatöre bağımlı olarak hayatını devam ettirmektedir (4).

KOAH’lı hastalar sıklıkla egzersiz intoleransından şikayet ederler. Bu egzersiz intoleransı genelde, doğrudan egzersiz kapasitesini etkileyen pulmoner vasküler yatak, anormal akciğer mekaniğı, bozulmuş gaz değışimine bağılanır. Ayrıca, KOAH’lı hastalarda genellikle iskelet kas disfonksiyonu vardır. Mekanik ventilasyon alan ve KOAH’lı yatağa bağımlı hastalarda egzersiz kas gücünde ve işlevsel durumda ciddi derecede sorunlar olabilmektedir (4).

Çalışmamızda, yoğun bakım ünitelerinde KOAH sonucunda gelişen solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon desteğı alan hastalarda tek başına aktif ekstremite mobilizasyonu (AEM), AEM ile birlikte nöromusküler elektriksel kas stimölasyonu (NMES) ve tek başına NMES uygulamalarının etkinliğinin değılendirilmesini ve bu uygulamaların enflamasyon belirteçleri üzerine etkisinin incelenmesini hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

2.1.1 Tanım

KOAH; tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlandırılması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı sınırlandırılması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal enflamatuvar yanıtla ilişkilidir (3). Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (5-7).

KOAH'da kronik hava yolu obstrüksiyonu, küçük hava yollarında daralma ve parankimal yıkım nedeni ile oluşur. Kronik enflamasyon sonucu küçük hava yollarında yapısal değişiklikler oluşur. Bu enflamatuvar süreç ve parankimal yıkım, alveoler tutamalarda kayba ve akciğerlerin elastik geri dönüş basıncında azalmaya neden olur (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada görülme sıklığında artışa bağlı olarak önemli ve giderek artan mortalite ve morbidite nedenidir. KOAH dünyada ve Türkiye'de ise 3. sıradadır (4). BOLD çalışmasına göre dünyada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %10, Türkiye BOLD Adana pilot çalışması sonucuna göre %19.1'dir (4).

Mortalite: KOAH'ın yeterli bilinmemesi ve teşhis edilememiş olması, halen mortalite verilerinin güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir (8-10).

Küresel Hastalık Yüğü (KHY) Çalışması verilerine göre (2010), KOAH yılda 2.9 milyon ölüme neden olmaktadır. Günümüzde tüm dünyada 3. ölüm nedeni haline gelen KOAH, tüm ölümlerin de %5.5'inden sorumludur (11).

Morbidite: Son yıllarda DSÖ tarafından morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmede "YLD"(Year of healthy Life lost due to Disability) ve "DALY"

(Disability Adjusted Life Years) kullanılmaktadır. Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanması yapılan YLD ve erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanması yapılan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. Gelecek yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına bağlı olarak KOAH'a bağlı YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir (4).

Prevalans: 1990-2001 yılları arasında yapılan toplum tabanlı bir çalışmada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (12). Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma ile bu konuda daha güvenilir sonuçlara ulaşılmıştır. Biri Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır (13). Diğeri ise BOLD tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmadır (14). Bu çalışmalarda; sabit oran ölçütü ($FEV_1/FVC < \%70$) kullanıldığında KOAH prevalansının %20'ler seviyesinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğuna bağlı olarak arttığı gösterilmiştir.

2.1.3. Risk Faktörleri

Sigaranın KOAH'ın gelişimindeki rolü 50 yıldır bilinmektedir. Fakat toplumlar arasındaki KOAH prevalansı sigara içme oranlarından bağımsız olarak büyük değişiklikler göstermektedir (13,15,16). Bu durum sigara dışındaki diğer bazı faktörlerin de KOAH gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (4) (Tablo I).

Tablo I. KOAH'ta risk faktörleri

Risk faktörleri
• Genetik faktörler • Sigara • Çevresel ve mesleki maruziyet • İç ve dış ortam hava kirliliği • Akciğer gelişimine etkili faktörler • Hava yolu hiperreaktivitesi ve astım.

Genetik faktörler: KOAH gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik neden, proteaz enzim inhibitörü olan alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Alfa-1 antitripsin, enflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke ederek görev yapar. Dünya nüfusunun 1/1000 ile 1/10000 arası sıklıkta genetik mutasyonlara sahip olduğu tahmin edilmektedir (17). Belirgin risk faktörü olmayan ve 40 yaş altında ortaya çıkan amfizem ağırlıklı KOAH'lılarda, alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmelidir (18).

Sigara: KOAH nedenleri arasında bilinen en önemli neden sigaradır. Sigara içenlerde KOAH gelişme riski yaklaşık olarak %20'dir. Yaş ilerledikçe bu oranda belirgin artış görülür. 20-30'lu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde FEV1 değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenir (19). Sigara içen ve sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olan kişilerde düşüş daha hızlı olacağından, yaş ilerledikçe KOAH gelişmesi kaçınılmaz olacaktır. KOAH'lı hastaların birçoğunda eşlik eden başka risk faktörleri de bulunmasına rağmen, olguların %70-80'inden sigaranın sorumlu olduğu düşünülür (13,15,16,20). KOAH gelişiminde sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı önemlidir (21). Pasif olarak sigara dumanına maruziyetin de hiç sigara dumanına maruz kalmamış kişilere oranla KOAH gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Haftada 40 saatten fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişme riskini %50 oranında arttırdığı saptanmıştır. Bu yüzden yoğun sigara dumanı maruziyetinden kaçınma önemlidir (22).

Çevresel ve mesleki maruziyet: İş ortamında akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir. NHANES III çalışmasına göre ABD'deki KOAH olgularının %19.2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğu gösterilmiştir (20). Aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH olgularının %31.1'inden sorumlu bulunmuştur (20).

İç ve dış ortam hava kirliliği: İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedenidir. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni biomass maruziyetidir. Biomass maruziyetinin tanımı “ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınması” olarak yapılmaktadır. Biomass yakıtların içine genel olarak odun, odun kömürü ve tezek gibi ürünler girer. Bölgelere ve ülkelere göre biomass yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir (4).

Dış ortam hava kirliliğinin tek başına KOAH’a neden olduğu yönünde yeterli veri yoktur. Fakat dış ortam hava kirliliğinin KOAH dahil solunum ve kalp hastalıklarını alevlendirdiği bilinmektedir. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını arttırarak ilerleyen yaşlarda KOAH riskini arttırır (4).

Akciğer gelişimine etkili faktörler: Akciğerlerin gelişimi anne karnında başladığından, akciğerin gelişme sürecinde karşılaşılan olumsuz durumlar KOAH gelişimine yol açabilir. Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülür. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini olumsuz etkiler. Bu çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu geçirirler, bu yüzden erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (23).

Bronş aşırı duyarlılığı ve astım: Çocukluk çağlarından itibaren bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler vardır (24).

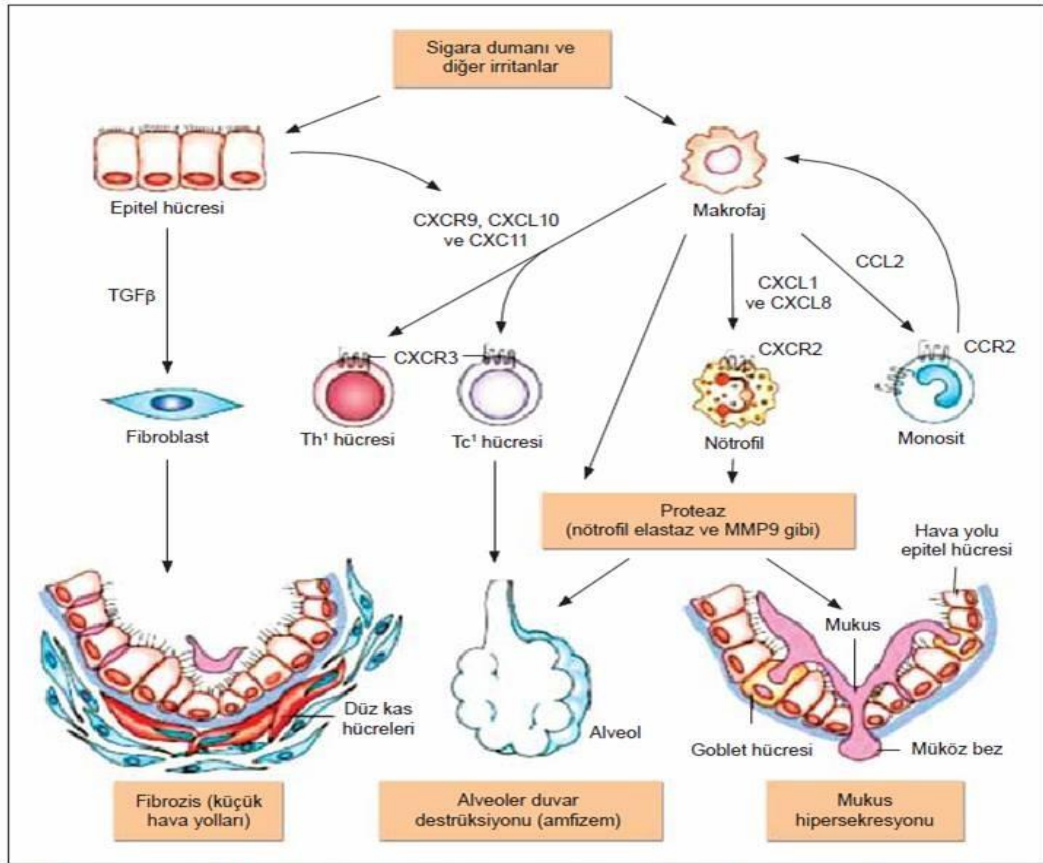
2.1.4. Patogenez, Patoloji, Fizyopatoloji

KOAH’daki enflamasyon normal sigara içenlerdeki enflamasyona, enflamatuvar hücre profili ve belirteçler bakımından çok benzerdir. Fakat KOAH’da normal sigara içicilerine göre abartılı bir enflamatuvar yanıt meydana gelir. Bu yanıt sonucu; aşırı mukus üretimi, hava yollarında fibrozis ve daralma,

parankimal yapılarda ve damarlarda hasarlanma olur. Bunun sonucunda hava hapsi ve hava akımı kısıtlanması oluşur (3).

2.1.4.1. Patogenez

KOAH'daki kronik enflamasyonun başlıca sorumlusu enflamatuvar hücrelerdir. Bu hücreler akciğerin farklı anatomik bölgelerinde farklı oranlarda bulunurlar. Enflamatuvar hücreler salgıladıkları belirteçler ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar (Şekil 1) (3).



Şekil 1. KOAH patogenezinden sorumlu enflamatuvar mekanizmalar (4)

Nötrofiller: KOAH'lılarda hava yolu lümeninde ve balgamda nötrofil artmıştır. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus sekresyonunu artırır ve alveol destrüksiyonuna yol açar (25).

Makrofajlar: KOAH'lılarda hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda makrofaj artmıştır. Makrofajlar KOAH enflamasyonunun temel hücrelerindendir. Salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik enflamasyonu artırmaktadır (25,26).

T lenfositler: KOAH'da total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8+ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- α salgılarlar. Bu salgılar ile sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olurlar (25).

B lenfositler: Küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürür (27).

Eozinofiller: Eozinofiller bazı hastaların balgamında ve hava yolu duvarında artmış olarak görülür. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha fazla artar. Alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir nedeni eozinofil sayısı artışı olabilir. Makrofaj, nötrofil ve T lenfosit sayısı ile hava akımı kısıtlanması ve hastalığın ağırlığı arasında bir ilişki gösterilmiştir (28).

Hava yolu epiteli: Epitel, önemli bir sitokin kaynağıdır, sigara dumanı ve irritanlarla aktive olur (4).

Fibroblastlar: Fibroblastların aşırı üretimi ve aktivasyonu sonucu "Transforming Growth Factor Beta" (TGF- β) gibi büyüme faktörleri aracılığı ile ekstrasellüler matriks artışı ve fibrozis olur (29).

Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulur. Bu durum oksidan yükteki artış ve antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanır. Reaktif oksijen türleri (ROS), ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak

fagositlerden ve diğ er hücrelerden kaynaklanır. Oksidanlar; akciğ er hücrelerini direkt hasar oluşturur, mukus hipersekresyonu yaparlar, antiproteazları inaktive ederler, direkt proteazların etkinliğini arttırlar, plazma eks udasyonuna neden olurlar, redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğ er enflamasyonunu arttırlar ve bu şekilde akciğ er patogenezeine katkıda bulunurlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltıp enflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırmaktadır (30).

Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliğinin nedeni antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu, proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışıdır. KOAH'da, nötrofilik elastaz, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matriks metalloproteazlar (MMPs) rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkar ve mukus sekresyonunu arttırır. Dokulardaki başlıca antiproteaz proteinler; alfa-1 antitripsin (A1AT), sekretuvar l koproteinaz inhibitörü (SLPI), doku MMP inhibitörü (TIMP)'d r (31).

2.1.4.2. Patoloji

KOAH'da patolojik değişiklikler; proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğ er parankimi ve pulmoner damarlarda görülür (3). Bu patolojik değişiklikler; enflamatuvar hücre infiltrasyonuna, bu infiltrasyonun neden olduğu kronik enflamasyona bağlıdır. Tamir mekanizmalarının uygunsuz çalışması ile yapısal değişiklikler olur (3,26,32).

2.1.4.3. Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğ er hiperinflasyonu, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (3,33).

Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu

Lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi enflamatuvar belirteçlerin salgılanması sonucu mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış oluşur (3). Epidermal büyüme faktörü (EGF); mukus hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu yapar, sigara dumanı gibi uyarıların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenler (34).

Hava Akımı Kısıtlanması

Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza enflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis nedeni ile olur ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinde artış olur. Elastik yapının parçalanması ile hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı olur. Ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar (33).

Sistemik Enflamasyon

KOAH'da akciğerler ve hava yollarındaki enflamasyon yanında, mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber düşük şiddetli sistemik bir enflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki enflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma geçmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirginleşir. Sistemik enflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olur, komorbid durumları başlatır veya şiddetini artırır. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV1, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır (3).

Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeni ile destek yapısı azalan periferik hava yollarının, ekspirasyon sırasında pozitif pleural basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyon oluşur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm

(RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artarken, sonraki dönemlerde total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir (26).

Solunum Kas Fonksiyonları

KOAH'lı hastalarda solunum işinde artma, akciğer hiperinflasyonundan kaynaklanan mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik enflamasyon kaynaklı kas kütle kaybı, elektrolit dengesizlikleri, gaz alışverişinde bozulma gibi faktörlerin etkisiyle solunum kas fonksiyon bozukluğu gelişir. Özellikle inspiratuvar kas gücü azalır (4).

Solunum Kontrolü

KOAH'da solunum dürtüsü artar, solunum frekansında artma ve tidal volümde (TV) azalmayla karakterize hızlı yüzeysel solunum olur. Hızlı ve yüzeysel solunum; solunum kasları, göğüs kafesi ve abdomen mekaniğini bozar (4).

2.1.5. KOAH Tanısı ve Evreleme

Semptomların Değerlendirilmesi:

KOAH'ta önemli semptomlar kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığıdır. Bu şikayetleri olan ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Risk faktörü taşıyan olgularda semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır (19). Tanı mutlaka spirometrik inceleme ile doğrulanmalıdır (3).

Hastayı hekime götüren en önemli şikayet nefes darlığıdır. Nefes darlığı günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar, yaşam kalitesini bozar ve anksiyeteye neden olur. İlk semptom ise sıklıkla kronik öksürüktür. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, sonralarda her gün ve sıklıkla gün boyu olur. Öksürük sıklıkla balgamlıdır. Balgam genellikle beyaz gri, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Hışıltı ve göğüste sıkışma hissi de bu semptomlara eşlik edebilir (4).

Öykü:

Kronik semptomlar, sigara içme, mesleki maruziyet, akciğer hastalıklarına ilişkin aile öyküsü, iç ve dış ortam hava kirliliği, kronik alevlenmeler, hastane yatışları, komorbiditeler ve komplikasyonlar sorgulanmalıdır. Ve ayırıcı tanı açısından atopi öyküsü ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır (4).

Fizik Muayene:

Fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür. Solunum fonksiyonlarında anlamlı bozukluk oluşuncaya kadar, hava akımı kısıtlanmasının fizik muayene bulguları gözlemlenemeyebilir. İnspeksiyonda; göğüs ön-arka çapının artması, büzük dudak solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, genellikle hızlı ve yüzeysel solunum, ortopne, paradoksal abdominal solunum, boyun ven dolgunluğu, kaşeksi ve siyanoz görülür. Oskültasyon ile solunum sesi şiddetinde azalma, ekspiryumda uzama, ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer, hışıltılı solunum (wheezing), ronküs ve ral duyulabilir. Perküsyon ile havalanma artışına bağlı olarak hipersonorite alınır (4).

Spirometrik İnceleme:

KOAH düşünülen her hastada kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometre KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Hava akım kısıtlanması spirometri ile ölçülür. Ucuz, basit, tekrarlanabilir ve uygulanması kolay bir testtir (4).

KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (35,36).

Reverzibilite Testi:

Test öncesi bronkodilatatörler kesilir. Kısa etkili bronkodilatatörler 6 saat, uzun etkili β_2 agonistler 12 saat, yavaş salımlı teofilin 24 saat, uzun etkili antikolinergik 24 saat önce kesilmelidir. Bazal FEV1 ölçülür ve ardından kısa etkili β_2 agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik veya ikisinin kombinasyonu kullanılır. Kısa etkili bronkodilatatörden 15-20 dakika veya kombinasyondan 30-45 dakika sonra FEV1 ölçümü yapılır. Bronkodilatatör sonrası FEV1’de bronkodilatatör öncesi FEV1’e göre 200 ml ve %12’den fazla artış olması obstrüksiyonun reverzible olduğunu gösterir (3). FEV1’deki artışın 400 ml veya üzeri olması astım lehinedir. Bazı KOAH olgularında reverzibl hava yolu obstrüksiyonu olabileceği gibi, bazı ağır astım olgularında da irreverzibl hava yolu obstrüksiyonu bulunabilir (4). KOAH’ta bronkodilatör sonrası FEV1’e göre hava kısıtlanmasının dereceleri Tablo II’de gösterilmiştir.

Tablo II. Bronkodilatör sonrası FEV1’e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV1/FVC < %70 olan hastalarda)(3)

Evre I:Hafif	FEV1 $\geq$ %80 (beklenenin)
Evre II: Orta	%50 $\leq$ FEV1 < %80 (beklenenin)
Evre III: Ağır	%30 $\leq$ FEV1 < %50 (beklenenin)
Evre IV: Çok	FEV1 < %30 (beklenenin) ya da FEV1 < %50 (beklenenin) + kronik solunum yetmezliği*
*Solunum yetmezliği: Deniz seviyesinde ve oda havası solunurken; PaO2 < 60mmHg ve/veya PaCO2 > 50mmHg	

KOAH Derecelendirilemesinde Öneriler:

3 öneri bulunur.

GOLD Önerisi: KOAH şiddetinin derecelendirilmesinde tek başına FEV1 yeterli değildir. Semptomlar, spirometrik olarak sınıflandırılma ve/veya alevlenme riskine dayalı ortak değerlendirme önerilmektedir. KOAH değerlendirme testi (COPD Assesment Test (CAT)) ile semptomların değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer CAT skoru belirlenmediyse, mMRC (modifiye medikal

research council) skorları ile nefes darlığı düzeyinin saptanması önerilir (Tablo III ve IV) (4).

Tablo III. KOAH Değerlendirme Testi (CAT) (4)

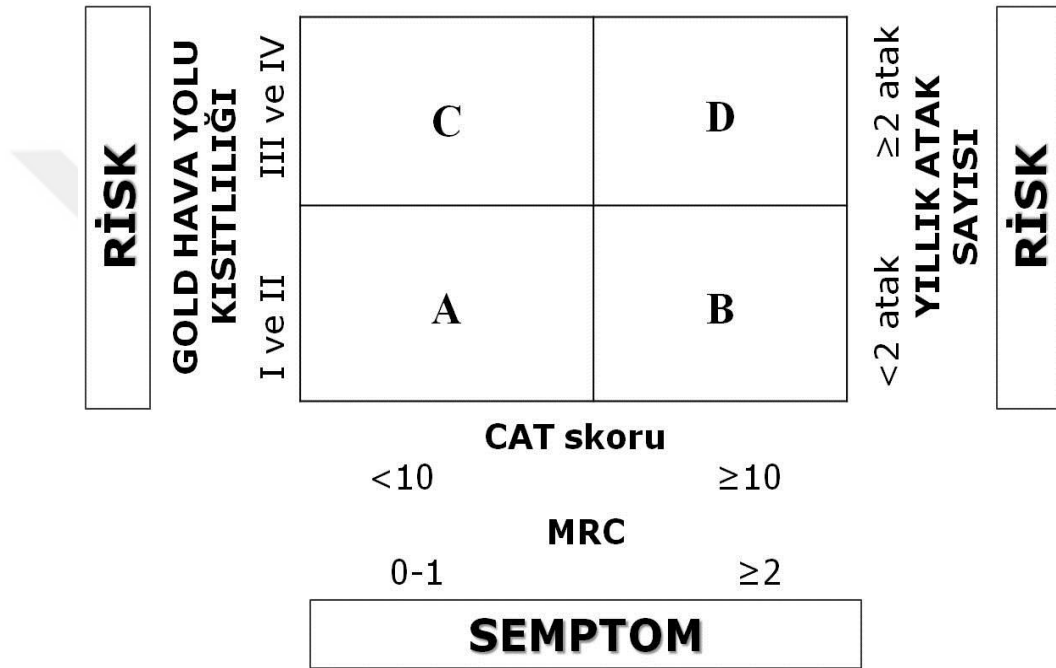
Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu.
Göğsümde hiç tıkanma/ daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven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

Tablo IV. mMRC nefes darlığı skalası (3)

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

Hastanın CAT skoru <10 ise az semptom veya mMRC düzeyi 0-1 ise az nefes darlığı olan gruplarda yer alır. CAT skoru ≥ 10 ise fazla semptom veya mMRC düzeyi ≥ 2 ise fazla nefes darlığı olan gruplarda yer alır (3) (Şekil 2). CAT ≥ 10 olması sağlık durumunun bozulduğunu göstermektedir (37).

Alevlenme riskinin belirlenmesi için üç yaklaşım kullanılabilir. Birincisi; GOLD spirometrik sınıflandırması ile GOLD Evre 3 ve 4 alevlenme riskinin yüksek olduğunu gösterir. İkincisi; hastanın alevlenme öyküsüne göre eğer son bir yılda 2 veya daha fazla alevlenme geçirdiyse risk yüksektir. Üçüncü ise; son bir yılda alevlenme nedeniyle hastaneye yatış olduysa alevlenme riski yüksektir. Farklı yaklaşımlara göre alevlenme riski değişiyorsa, hangisi yüksek riski gösteriyor ise onunla değerlendirme yapılır (4). (Şekil 2)



A grubu: Düşük Risk, Az Semptom
 B grubu: Düşük Risk, Fazla Semptom
 C grubu: Yüksek Risk, Az Semptom
 D grubu: Yüksek Risk, Fazla Semptom

Şekil 2. KOAH'ta birleşik değerlendirme tablosu (3)

Fenotiplere Yönelik Öneri

Fenotiplere yönelik tedavi yaklaşımlarından daha iyi sonuçların alınabileceği düşünülerek 2012'de yayınlanan İspanya KOAH Rehberi'nde (38) amfizem, kronik bronşit, sık alevlenme geçiren ve KOAH-astım birlikteliği olan (Asthma COPD overlap syndrome (ACOS)) fenotiplerinin kombinasyonlarından oluşan 4 ayrı grup tanımlamışlardır:

1. Kronik bronşit ya da amfizem birlikteliği olup sık alevlenme geçirmeyenler
2. KOAH-astım birlikteliği (ACOS)
3. Amfizem ağırlıklı sık alevlenme geçirenler
4. Kronik bronşit ağırlıklı sık alevlenme geçirenler.

“Sık alevlenme geçiren” fenotip, bir yıl içinde sistemik steroid ve/veya antibiyotik tedavisi gerektiren 2 veya daha fazla orta veya ciddi alevlenme olan hastalar olarak tanımlanmaktadır (39).

“Amfizem” fenotipi, klinik, radyolojik, fonksiyonel olarak amfizem tanısı konulan, başlıca yakınmaları nefes darlığı ve efor kısıtlaması olan hastalardır. Amfizemli hastaların vücut kitle indeksi düşüktür. Bu tanım ile radyolojik amfizem tanısı birbirine karıştırılmamalıdır, tüm KOAH’lı hastalarda radyolojik olarak farklı derecelerde amfizem bulunabilir. Sigara içen KOAH’ı olmayan kişilerde de radyolojik olarak amfizem görülebilir (4). Amfizem fenotipinde, kronik bronşit fenotipine göre daha az alevlenme olabilir, ancak hastalığın ileri evrelerinde sık alevlenme geçiren hastalar görülmektedir (40).

“Kronik bronşit” fenotipi, kronik bronşit tanımlamasına uygun olarak birbirini izleyen iki yıl ve özellikle kış aylarında üç ay ya da daha fazla süreyle balgam çıkarma ve öksürüğü olan hastaları tanımlamaktadır (4).

“KOAH-Astım birlikteliği” olan fenotip, tamamen geri dönüşümlü olmayan havayolu obstrüksiyonu ile birlikte reverzibilitateye ait semptom veya bulguların eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (41,42).

Birleşik belirteçler KOAH’ta prognoz (mortalite, hastaneye yatış gibi) belirlenmesinde araştırılmaktadır. Bunlar BODE (beden kitle indeksi, obstrüksiyon, nefes darlığı, egzersiz kapasitesi) (43), ADO (yaş, nefes darlığı, obstrüksiyon) (44), DOSE (nefes darlığı, obstrüksiyon, sigara içme durumu, alevlenme) gibi çok parametre içeren indekslerdir.

Akciğer Grafisi:

Tanı için duyarlı değildir. Ayırıcı tanı için önemlidir. Havalanma artışı, diyafragmalarda düzleşme, pulmoner hipertansiyon varlığında santral pulmoner arterlerde genişleme, damla kalp ve periferik vasküler izlerde silinme görülebilir (4).

Arteriyel Kan Gazları (AKG):

$FEV1 < \%50$, $FEV1 \leq 1$ lt, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı olduğunda, deniz seviyesinde $SaO_2 < \%90$ ise AKG incelemesi yapılmalıdır (3). İstirahatte alınan AKG’de; $PaO_2 < 60$ mmHg ve/veya $PaCO_2 > 50$ mmHg ise, solunum yetmezliği olarak tanımlanır (36).

2.1.6. KOAH Tedavisi

KOAH tedavisi dört ana başlıktan oluşur (4):

- Hasta eğitimi
- Risk faktörlerinin azaltılması
- Stabil KOAH tedavisi
- Alevlenmelerin tedavisi

Hasta Eğitimi:

KOAH’da hastalığın önlenmesi esastır; tanı konulduktan sonra hasta ve yakınları hastalık hakkında eğitilmeli, hastanın tedaviye katılması sağlanmalı ve hasta olabildiğince aktif bir yaşam sürmelidir (3).

Hasta sigara içiyor ise, sigarayı bırakması sağlanmalıdır. Alevlenmelerin önlenmesi ve erken fark edilmesi sağlanmalıdır. Gerekli ise oksijen tedavisi verilmelidir. Doğru beslenme, hidrasyon ve diyet önerileri yapılmalıdır.

Egzersizlerin yararları ve fiziksel aktiviteyi sürdürme anlatılmalıdır. Solunum egzersizleri (diyafragmatik solunum, büyük dudak solunumu) öğretilmelidir (4).

Risk Faktörlerinin Azaltılması:

İşyeri ortamındaki solunabilir duman, gaz ve toz şeklindeki organik ya da inorganik kökenli maddelere uzun süreli maruziyet, KOAH oluşumunda etkili olabilir. Bu gaz, toz ve duman halindeki maddelerin havadaki konsantrasyonunun azaltılması ya da inhale edilmelerinin önlenmesi ile solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatabilir (45,46).

Sigaranın bırakılması, solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatır ve hastalığın semptomlarını da azaltır (47-49).

KOAH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

a. Bronkodilatörler

Antikolinerjikler

Antikolinerjikler, muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin etkisini bloke ederek bronkodilatasyon yaparlar. İpratropium bromür gibi kısa etkili inhale antikolinerjiklerin bronkodilatör etkileri 30 dakikada başlar ve 6-8 saatte biter. Tiotropium, gibi uzun etkili antikolinerjiklerin, etki başlangıcı 30-60 dakika olup, etkisi 24 saatten daha uzun sürer. Tiotropium; semptomları, yaşam kalitesini, alevlenmeleri ve bununla ilişkili hastaneye yatışlarını azaltır (50). Pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini artırır (51).

Dört yıl süreli randomize geniş kapsamlı klinik çalışmada; tiotropiumun diğer standart tedavilere eklenmesinin solunum fonksiyonlarındaki azalmayı ve mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (52).

Beta-2 agonistler:

Beta-2 agonistler, beta-2 adrenerjik reseptörleri stimüle eder, hücre içi cAMP'yi artırır ve bronş düz kas gevşemesine neden olur (3). Farklı uyaranlarla

oluşabilecek bronkospazma karşı koruyucu etkisi vardır. İnhalasyon yoluyla alınan kısa etkili beta-2 agonistlerin etkileri dakikalar içinde başlar, 15-30 dakikada maksimuma ulaştıktan sonra 4-6 saat sürer. Uzun etkili beta-2 agonistlerin etkileri 12 saat sürer. Formoterol ve salmeterol ile yapılan çalışmalarda; uzun etkili beta-2 agonistlerin bazal akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği, egzersiz kapasitesini arttırdığı, semptomları azalttığı, alevlenmeleri azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (53-55).

İndakaterol; 24 saat etkili, günde tek doz verilen bir uzun etkili beta-2 agonisttir. Dispneyi azaltır ve yaşam kalitesini düzeltir, alevlenme oranını azaltır (4).

Metilksantinler:

En sık kullanılan ksantin türevi teofilindir ve sitokrom P450 tarafından metabolize edilir. Seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörüdür. Düşük doz teofilin solunum kaslarının ve diyafragmanın kasılma gücünü artırır (56). Dispneyi azaltır (57). Ayrıca alevlenmeleri de azaltır (58). Kortikosteroidlerin anti-enflamatuvar etkisini artırır (59).

b. Kortikosteroidler

Sistemik Kortikosteroidler:

KOAH'ta sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmaması ve yan etkileri olması nedeni ile uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Alevlenmeler sırasında kullanılabilir (4).

İnhaler Kortikosteroidler (İKS):

Stabil KOAH tedavisinde kullanımı sınırlıdır. KOAH'lı hastalarda tek başına İKS düzenli kullanımı önerilmez. FEV1 değeri beklenenin %60'ın altında, stabil ve sık alevlenme öyküsü olan KOAH'lı hastalarda uzun etkili bir bronkodilatörle beraber İKS'lerin düzenli kullanımı semptomları, akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (47,60-64).

c. Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri

FDE-4 inhibitörlerinin başlıca etkisi intrasellüler cAMP'nin yıkımını engellemek, enflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu baskılamaktır. Roflumilast ikinci kuşak spesifik bir FDE-4 inhibitörüdür. Oral yoldan günde bir kez uygulanmaktadır (4).

d. Diğer İlaç Tedavileri

Diğer ilaç tedavileri arasında mukolitikler ve anti-oksidan ajanlar, alfa-1 antitripsin tedavisi, immunoregulatorler, antibiyotikler, antitussifler, vazodilatörler ve narkotik analjezikler bulunmaktadır (4).

Stabil KOAH Tedavisi:

Amaç; semptomların giderilmesi, egzersiz kapasitesinin artırılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, alevlenme ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, mortalitenin azaltılmasıdır (4).

Bu hedeflerin gerçekleştirilmesinde basamaklı bir tedavi yaklaşımı belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Stabil KOAH tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlardan oluşur. Farmakolojik tedavide bronkodilatatörler, inhaler kortikosteroidler ve kombinasyon tedavileri vardır. Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ise; pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır (4).

Tablo V. GOLD 2014 birleşik değerlendirme tablosuna göre stabil KOAH'ta tedavi seçenekleri (4)

KOAH Kategorisi	Önerilen ilk seçenek ilaçlar	Alternatif seçenek ilaçlar	Diğer olası tedaviler*
A	SAMA (gerektiğinde) veya SABA (gerektiğinde)	LAMA veya LABA veya SAMA+SABA	Teofilin**
B	LAMA veya LABA	LAMA ve LABA	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
C	İKS+LABA veya LAMA	LAMA+LABA veya LAMA+FDE4-inh. ¹ veya LABA+FDE4-inh. ¹	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
D	İKS+LABA ve/veya LAMA	İKS+LABA ve LAMA veya İKS+LABA ve FDE4-inh. ¹ veya LAMA + LABA veya LAMA ve FDE4-inh. ¹	Karbosistein*** LAMA ve/veya LABA Teofilin**
SAMA: Kısa etkili antikolinerjik, SABA: Kısa etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinerjik, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, İKS: İnhalasyon kortikosteroid, FDE4-inh: Fosfodiesteraz 4 inhibitörü. Kutucuklar içindeki ilaçların seçiminde bir öncelik sırası yoktur. Tüm gruplar için düzenli tedaviye ilave olarak gerektiğinde kullanılmak üzere SABA veya SAMA veya bunların kombinasyonu önerilebilir. ¹ Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri: FEV1<%50 olan olgularda, kronik bronşit bulguları olan ve yılda 2'den fazla hastaneye yatış gerektiren alevlenmesi olan olgularda diğer tedavilere ilave olarak uygulanabilir. *Diğer olası tedaviler ilk iki sütundaki ilaçların piyasada olmadığı durumlarda ya da hastanın bu ilaçları alacak maddi yetersizliği olduğu durumda yazılabilir. **Teofilin: Bronkodilatasyon için kullanıldığında kan teofilin düzeyi 8-12 mg/dL olmalıdır. ***Karbosistein: Bronkodilatör ilaçlara ek olarak kullanılması önerilir. Tek başına verilmesi önerilmez.			

Stabil KOAH'da ilaç dışı tedaviler:

Hastalara gerektiği durumlarda pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli O2 tedavisi, noninvazif mekanik ventilasyon, amfizemin cerrahi ve bronkoskopik olarak tedavisi uygulanabilir (4).

KOAH alevlenme:

KOAH alevlenmesi “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanır (3,65). KOAH alevlenme düzeyleri Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI. KOAH alevlenmelerinin gruplandırılması(4)

Klinik Öykü	Düzy 1 Evde tedavi	Düzy 2 Hastanede tedavi	Düzy 3 Yoğun bakımda tedavi
Ek hastalık ¹	+	+++	+++
Sık alevlenme öyküsü	+	+++	+++
KOAH'ın şiddeti	Hafif/orta	Orta/ağır	Ağır
Hemodinamik değerlendirme	Stabil	Stabil	Stabil/unstabil
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, takipne, paradoksal solunum, siyanoz	Yok	++	+++
Bilinç düzeyinde değişiklik	Yok	Yok	Var
Sağ kalp yetersizliği bulguları	Yok	++	+++
Başlangıç tedavisinden sonra semptomların sürmesi	Hayır	++	+++
+: muhtemelen yok, ++: olması olası, +++: büyük olasılıkla var, 1: alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili en yaygın ek hastalıklar; kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezliği			

KOAH alevlenme evde tedavi:

Alevlenmede önceden kullanılan bronkodilatatör ilaçların, tercihen inhaler kısa etkili β -2 agonistlerin (SABA) dozu ve sıklığı artırılır. Semptomlara göre inhaler kısa etkili antikolinergik ilaç eklenir ya da dozu artırılır (66).

Hasta önceden uzun etkili bronkodilatatör almıyor ise, tedaviye eklenebilir. Sistemik kortikosteroidler, KOAH alevlenmelerinde iyileşme sürecini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiye düzeltir. Ayrıca erken nüksleri ve tedavi başarısızlığını azaltır. Hastanın başlangıç FEV1 değeri %50'nin altında ise, bronkodilatatörler yanında 7-10 gün boyunca 30-40 mg/gün prednizolon önerilmektedir (4).

KOAH alevlenme hastanede tedavi:

Tüm ciddi KOAH alevlenmelerinde arteriyel kan gazı alınmalıdır. Acil serviste, solunum yetmezliği değerlendirilmeli oksijen desteği sağlanmalı ve yaşamı tehdit edici bir alevlenme ise yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenmelidir. Hiperkapni ve asidoz bulunan solunum yetmezliği hem başlangıçta, hem de sonrasındaki 12 aylık dönemde yüksek mortalite göstergesidir. Mekanik ventilasyon uygulanmayan ve pH >7.30 olanlarda mortalite %15 bulunmuş, pH < 7.30 olanlarda ise %27 bulunmuştur (67).

KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisi uygulanmasındaki amaç yeterli oksijenasyonun ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ veya SaO_2 %90) sağlanmasıdır. Oksijen tedavisi alan KOAH'lılarda, PaCO_2 ve pH düzeylerini görmek için arteriyel kan gazlarının takip edilmesi gerekir. Hastaneye yatan KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatatörler kullanılmalı, hastanın daha önceden aldığı bronkodilatatörlerin dozu ve/veya sıklığı arttırılmalıdır. Hastalarda klinik düzelmenin sağlandığı ve ilaç yan etkilerinin oluşmadığı doz hedeflenmelidir (4).

Alevlenmelerde yoğun bakım endikasyonları

- Tedaviye iyi yanıt vermeyen nefes darlığı
- Mental durumda değişiklikler (konfüzyon, letarji, koma),
- Oksijen tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulamasına rağmen kötüleşen ya da düzelmeyen hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$) ve/veya ciddi ya da kötüleşen hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$) ve/veya ciddi ya da kötüleşen solunumsal asidoz (pH < 7.25),
- İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) gereksinimi ve hemodinaminin stabil olmamasıdır (vazopressöre gerek duyulması) (3)

Mekanik ventilasyon solunum yetmezliği düzelinceye kadar uygulanan bir destek tedavisidir. Mekanik ventilasyon, noninvaziv veya invaziv olarak

uygulanabilir. Noninvaziv mekanik ventilasyon yüz veya burun maskesiyle, invaziv mekanik ventilasyon ise endotrakeal tüp (entübasyon tüpü ya da trakeotomi kanülü) ile uygulanmaktadır. Bilinci açık, koopere, bulber fonksiyonları (yutma ve öksürük) korunmuş, kliniği stabil olan hastalarda NİMV uygulanmalıdır. NİMV başarı oranı %80-85 olarak bildirilmektedir (68-70).

KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları:

Solunumsal asidozun varlığı ($\text{pH} < 7.35$ ve $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$) ve solunum sayısı $> 24/\text{dakika}$ olmasıdır.

Kontrendike olduğu durumlar Tablo 7’de gösterilmiştir (65).

NİMV başarısız olması, AKG’ında $\text{pH} < 7.25$ ve $\text{PaCO}_2 > 60\text{mmHg}$, yaşamı tehdit eden hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$) ve solunum sayısı $> 35/\text{dakika}$ olması durumunda hastaya İMV uygulamasına geçilmelidir (65).

Tablo VII. NİMV kontrendikasyonları (65)

Kalp ve/veya solunumun durması
Stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü)
Solunum dışı organ yetmezliği (ensefalopati, şok, hemodinamik bozukluk, ciddi üst GİS kanaması)
Bilinç bulanıklığı, somnolans, uyumsuzluk
Yapışkan ya da koyu sekresyon ve aspirasyon riskinin yüksekliği
Yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastrointestinal cerrahi
Kafa ve yüz travması
Nazofarenks anomalileri
Yanık
Aşırı obezite

2.2. Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon kronik akciğer problemi olan hastalar için yapılandırılmış bir uygulamadır. Pulmoner rehabilitasyon “kronik akciğer hastalarında bozukluk ve özür nedeni ile etkilenen yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktivitelerini en iyi düzeye getirmeyi hedefleyen bilimsel temelli sistematik tanı, değerlendirme ve tedavi yaklaşımlarıdır”. Pulmoner rehabilitasyon bireysel olarak reçete edilmelidir. Son yıllarda YBÜ’nde yatan hastalarda da pulmoner rehabilitasyon uygulamaları gündeme gelmiştir. Yoğun bakımda rehabilitasyon hastanın ihtiyaçlarına göre değişir, bu kolay bir mobilizasyon programından mekanik ventilasyondan ayırmaya kadar değişir. Yoğun bakım ünitelerinde rehabilitasyon yaklaşımları, hastanın en iyi günlük fonksiyonel ve yaşam kalitesi düzeyine ulaştırılmasını hedefler (71,72).

Pulmoner rehabilitasyon için hasta değerlendirilirken; önceki fonksiyonel düzeyi, mental durum, kardiyak durum, pulmoner durum, nörolojik durum, kas-iskelet sistemi, renal durum, çoklu organ yetmezliği değerlendirilmelidir (73).

Spontan soluyan ve/veya mekanik ventilatöre bağlı hastalarda, yoğun bakım ünitelerinde erken dönemden itibaren başlanan rehabilitasyon uygulamaları ile oksijenasyonda iyileşme, akciğer volümü, sekresyonların atılımı ve yaşam kalitesinde artma, mekanik ventilatörde kalma süreleri, ventilatöre bağlı gelişen pnömoni insidansı ve tekrar hastaneye yatış sayısında azalma ve fiziksel aktivite düzeylerinde artma olması amaçlanır (73).

Yoğun bakım ünitelerinde erken dönemde başlanan rehabilitasyon programında amaç oksijenizasyonda iyileşme, akciğer volümünde, sekresyonların atılımında ve yaşam kalitesinde artma, mekanik ventilatörde kalma süreleri, ventilatöre bağlı gelişen pnömoni insidansı ve tekrar hastaneye yatış sayısında azalma ve fiziksel aktivite düzeylerinde artma olmasıdır (73).

Yoğun bakımda pulmoner rehabilitasyon; pozisyonlama, havayolu temizleme teknikleri, mobilizasyon, egzersiz, elektrik stimülasyonu, solunum kas

eğitimi, noninvaziv mekanik ventilasyon ve ventilatörden ayırma gibi uygulamaları içermektedir (74-79).

a. Pozisyonlama:

Özel tedavi teknikleri için vücut pozisyonlarının kullanımıdır. Yerçekimi solunumun derinliğini, paternini, perfüzyonunu ve lenfatik drenajını etkilediğinden, hastanın uyanık olduğu her iki saatte bir döndürölmesi gerekir. Erken dönemde hastanın mobilize edilmesi gerekir. Bu uygulamalar ile hastanın akciğer volümünü korumuş ve düzeltmiş oluruz. Pozisyonlama sekresyonların atılımı, oksijenasyonun artırılması, solunum işi ve kalbin işinin azaltılması için uygulanır (73).

YBÜ’de yatan hastalarda sırt üstü, yüksek yatış pozisyonları mekanik ventilatörden ayrılması düşünölen hastalarda, akciğer volümünü artırır ve solunum işini azaltır (74,80).

b. Havayolu Temizleme Teknikleri (Bronşiyal Hijyen):

Yoğun bakım hastalarında havayolunun nemlendirilmesi ve sekresyonların atılması önemlidir. Hava yolu temizleme teknikleri ventilatörden ayrılma başarısını artırır. Sekresyonların atılımında; postöral drenaj ve manuel teknikler, öksürme, zorlu ekspirasyon tekniğı, aktif solunum teknikleri döngüsü, manuel hiperinflasyon, ventilatuar hiperinflasyondan ve aletlerden (PEP maskesi, akım-volüm spirometreleri, mekanik “insufflation-exsufflation” aletleri) yapılabilir (74,80,81).

c. Postöral Drenaj ve Manuel Teknikler:

Postural drenaj; mukusun arkasında hava akışını artırarak sekresyonların santral havayollarına taşınması ve atılımı sağlanmış olur. Postöral drenaj sekresyon atılımını kolaylaştıran perküsyon, vibrasyon ve shaking gibi manevralar ile birlikte uygulanır. Bu manevralar sekresyonların santral hava yollarına hareket etmesini sağlar (80,81).

d. Öksürme ve Zorlu Ekspirasyon Tekniği:

Öksürme santral havayollarında bulunan sekresyonların atılımını sağlar. Daha periferdeki sekresyonların atılması için öksürme ve solunum kontrolünden oluşan zorlu ekspirasyon tekniği kullanılır (80,81).

e. Aktif Solunum Teknikleri Döngüsü:

Solunum kontrolü, torakal ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğinden oluşur. YBÜ’de farklı hastalık durumlarına uygulanabilen esnek bir yöntemdir (80).

f. Manuel Hiperinflasyon-Ventilatuar Hiperinflasyon:

Entübe hastalarda sekresyonların temizlenmesi için ve atelektazilerin önlenmesi için kullanılır. Alveollerin katılımı, akciğer kompliyansı, oksijenasyonu artırır. Uygulamada manuel resüsitatör torba kullanılarak yavaş ve derin bir inspirasyonun ardından inspirasyon sonu nefes tutma ve onu izleyen hızlı ekspirasyon yapılır. Manuel hiperinflasyon dikkatli uygulanmazsa barotravma ve hemodinamik sorunlara neden olabilir (73).

Ventilatuar hiperinflasyon manuel hiperinflasyonun alternatifi olabilir. Ventilatör kullanılarak uygulanan hiperinflasyon, PEEP’in koruyucu özelliği nedeniyle ventilatöre bağlı akciğer hasarını önler. Ayrıca manuel torba ile yapılan uygulamada dağılan büyük tidal volümün olası risklerinden korunulur (76,82).

g. Aspirasyon:

Yapay havayolu olan hastalarda hava yolu temizliğini sağlar.

h.Mekanik Ventilatörden Ayrılma:

Ayrılma periodunda pressure support ventilasyon ve T tüp en sık kullanılan yöntemlerdir. Mekanik ventilatörden hastanın ayrılmasında; hastanın başlangıç değerlendirmesi yapılır, ventilasyon durumu ve hasta-ventilatör uyumu değerlendirilir. Bu değerlendirmeler her gün ve her ventilatör ayar değişikliği

uygulandığında yapılmalıdır. Terapist tarafından uygulanan ayrılma protokolleri hastaların YBÜ’de ve mekanik ventilatörde kalma sürelerini azaltma da daha başarılı bulunmuştur (73).

Ayrılma döneminde solunum kas zayıflıkları ayrılma işlemini uzatabilir. Yapılan inspiratuar kas eğitimi de ayrılmayı kolaylaştırır (83,84).

i. Kas Eğitimi:

Kas eğitiminin amacı yatak istirahati ve yoğun bakımdaki riskleri azaltmak ve fonksiyonel kapasiteyi artırmaktır. Ventilatöre bağlı hastalarda kas eğitimine erken başlanması kazanımı arttırır (85).

j. Solunum Kas Eğitimi:

Solunum kasları diğer kaslar gibi hastalıktan ve yatak istirahatinden etkilenir. Laboratuar çalışmalarında 24 saatten fazla süren kontrollü mekanik ventilasyonun diyafragmada atrofiye sebep olduğu gösterilmiştir. Solunum kas zayıflığı, solunum yetmezliğini ve ayrılma işlemindeki başarısızlığı etkiler. Yoğun bakımda yatan hastada solunum kasları mekanik ventilasyon, hiperinflasyon, havayolu direnci ve artmış ölü boşluk ventilasyonuna bağlı olarak zayıflar. Aynı zamanda solunum işinde ve enerji harcamasında artma olur (73).

Solunum kas eğitimi YBÜ’de ventilatöre bağlı KOAH’lı hastaların MV’den ayrılması sırasında destek sağlar. Martin ve arkadaşları inspiratuar kas eğitimi yoğun bakımda mekanik ventilatörden ayırma problemi olan 10 KOAH’lı hastada uygulamıştır (86). Çalışmanın sonunda 44 günlük kullanma süresinden sonra 10 hastanın 9’u mekanik ventilatörden ayrılmıştır (86). Sprauge ve Hopkins yaptığı çalışmada farklı tanılarla mekanik ventilatörden ayırmada problem yaşanan 6 hastada inspiratuar kas eğitimi ile solunum kas kuvvetinin arttığı ve hastaların ventilatörde kalma süreleri ve yoğun bakımda kalma sürelerinin azaldığını göstermişlerdir (86-89).

k. Egzersiz Eğitimi:

Hareketsizlik iskelet kaslarını, kardiyovasküler ve solunum fonksiyonlarını, kan ve vücut kompozisyonunu, santral sinir sistemi ve endokrin sistemi gibi bir çok sistemi etkiler. İnaktivite kas kütlesini ve aerobik egzersiz yapma kapasitesini azaltır.

İskelet kasları iki lif tipinden oluşur. Tip I lifler aerobik kapasiteye sahiptir, tip II liflerin aerobik aktivitesi daha düşüktür. Yatak istirahati lif tiplerinde dönüşüme neden olur tip I lifleri tip II liflerine dönüşür. Bacak ve sırt kaslarında kuvvet kaybı olur. YBÜ’de yatan hastada kas kütle kaybı ile beraber, kas zayıflığı ve egzersiz toleransında azalma olur. Kas zayıflığını etkileyen faktörler arasında kullanmama atrofisi, inaktivite, kötü beslenme, sistemik enflamasyon, hipoksemi, elektrolit dengesizliği ve sistemik steroid kullanımı bulunur. Yoğun bakımda kritik hastalık nöromiyopatisi mekanik ventilatöre bağlı hastalarda daha çok olmak üzere yaygın olarak görülür. Özellikle immobilizasyon döneminin ilk bir haftasında kas kuvvetinde % 40 azalma olur (73). Yeni bir çalışmada mekanik ventilatör uygulanan solunum yetmezliği olan hastalarda kavrama kuvveti değerlendirilmesinin yoğun bakımda gelişen parezilerin belirlenmesinde basit bir test olarak kullanılabilceği ve parezinin hastane yatan hastalarda mortalitenin bağımsız bir göstergesi olacağı saptanmıştır (90).

Yoğun bakım ünitesindeki hastalara ilk 48 saat içinde başlatılan mobilizasyon programının güvenli olduğu, yoğun bakımda kalma ve hastanede yatma süresini azalttığı ve sağlık harcamalarını arttırmadığı rapor edilmiştir (91).

YBÜ’de rehabilitasyondaki amaç erken mobilizasyonun sağlanmasıdır. Dik postürün korunması, alt ve üst ekstremitelerin pasif hareketleri ilk yapılması gerekenlerdendir. Bunlardan sonra hastanın yatak içinde dönmesi, sonrasında hareket etmesi mekanik yardımcıları kaldırılması yataktan sandalyeye geçirilmesi sandalyede oturma ve yürüme aktiviteleri takip eder. Mobilizasyon alveoler ventilasyon ve ventilasyon perfüzyon uyumunu iyileştirerek oksijenlenmeyi artırır. Yerçekimine karşı yapılan egzersizler vücuttaki sıvı dağılımını düzenler, immobilizasyonun olumsuz etkilerini önler. YBÜ’de yapılan

ekstremitte egzersizleri eklem mobilitesinin korunmasını, yumuşak doku uzunluğu kas kuvvet ve fonksiyonunun geliştirilmesi ve tromboemboli riskinin azaltılmasını sağlamak içindir. Pasif eklem hareketleri hastanın metabolik ve hemodinamik değişkenlerini etkiler ve bu hastalarda oksijen tüketimi %15 oranında artar (89).

Egzersiz eğitim programları hastaların maksimal oksijen alımını da artırır. Kas kuvvet ve koordinasyonunda iyileşme, dispne algılamasında azalma sağlar. Fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde artma sağlar. Nava, hiperkapnik solunum yetmezliği olan KOAH'lı hastaların periferik kas eğitimi ile semptomları azaltarak mobilizasyonu kolaylaştırıp hızlandığını ve egzersiz kapasitelerini arttırdığını ve YBÜ'den erken taburculuğu sağladığını göstermiştir (92,93).

Farklı çalışmalarda YBÜ'de yatan hastalarda üst ekstremitte egzersizlerinin metabolik harcamayı azalttığı ve kol egzersizlerinin performansı artırdığı gösterilmiştir (94-96).

1. Elektriksel Kas Stimülasyonu:

Nöromusküler elektriksel stimülasyon (NMES) kas performansını artırmak için uygulanır. Düşük frekanslı elektrik stimülasyonu kasın oksidatif kapasitesini artırır ve egzersiz eğitiminin hafif bir şekli olarak düşünülmektedir. YBÜ'deki akut hastalara yapılan elektrik stümilasyonu aktif egzersize göre hastalar tarafından daha kolay tolere edilir. Az sayıda yapılmış olan kontrollü çalışmalarda şiddetli KOAH'lı hastalarda NMES'nin kas fonksiyonu ve egzersiz toleransını artırdığı gösterilmiştir (73).

NMES'in; mekanik ventilasyon uygulanan ve imobilite nedeni ile periferik kas hipotonisi ve atrofisinin geliştiği KOAH'lı hastalarda kas kuvveti, solunum frekansında artma ve yataktan sandelyeye transfer edildiği gün sayısında azalma sağladığı gösterilmiştir. NMES'in en büyük faydası solunum stresi yapmadan kas aktivitesi oluşturmaya ve kas kütle kaybını önlemesidir. Ancak uygun stimülasyon şekli için çalışmalar hala devam etmektedir (97,98).

2.3. Sitokinler

Sitokinler çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidlerdir. Sitokinler enflamasyon, hücre büyümesi ve iyileşmesi ve yaralanmaya karşı bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzerler fakat tam olarak hormon değildirler (99).

İnterlökin-6 (IL-6): Yaklaşık 26 kD'luk sitokindir. Mononükleer fagositler, fibroblastlar, damar endotel hücreleri ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentezlenirler (103-104). IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşmaktadır. IL-6'nın tanımlanan en iyi etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir.

1) IL-6; hemopeksin, fibrinojen, sistein proteinaz inhibitör, a1-antikimotripsin, a2-makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur.

2) IL-6; B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. B lenfositlerinin ayrışım sıralamasının geç dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol alır. Bunun gibi de malign plazma hücreleri (plasmositoma ya da myelom) için de büyüme hücresi rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6 salgılar.

İnterlökin-8 (IL-8): IL-8, monositler, endotelial hücreler, fibroblastlar, alveol epiteli, T hücreleri, keratinoitler, nötrofiller ve hepatositler tarafından üretilir. Polimorfonükleer hücreler için kemoaktraktandır, degranülasyon ve reseptörlerin ifadesine neden olur, polimorfonükleer hücrelerin endotele adezyonunu inhibe eder, endotel yoluyla polimorfonükleer hücrelerin göçünü teşvik eder, nötrofillerin endotele adezyonunu indükler.

İnterlökin-10 (IL-10): 18 KD'luk CD4+ yardımcı hücrelerinin TH2 alt grubu tarafından üretilir. Ayrıca bazı TH1 hücreleri, aktive makrofajlar, bazı aktive B hücreleri ve bazı non-lenfositik hücre tipleri (keratinositler) tarafından sentezlenirler.

İki önemli etkisi vardır:

1-Makrofajlar tarafından sitokinlerin (örn: TNF, IL-1, IL-12, kemokin) üretimini engeller.

2- Makrofajların T hücresi aktivasyonundaki işlevlerini engeller.

Böylece, T hücresi aracılığı ile gelişen bağışıklık yanıt inhibe edilir. Ek olarak, IL-10'nun B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileri vardır (99-101).

Tümör nekroz faktör (TNF): TNF bir çok hücre tipi tarafından salgılanan ve kanserli hücrelerin yıkımını sağlar. 185 amino asitlik bir glikoprotein hormonudur, bazı hücreler daha uzun veya daha kısa izoformlarını oluşturabilirler. İnsanlarda 7. kromozomda kodlanır. İki formu bulunur.

1. TNF- alfa (TNF α , kaşektin/kaşeksin)

2. TNF-beta (TNF β , lenfotoksin)

TNF α , makrofajlar ve bazı diğer hücreler tarafından üretilir. TNF β T hücre lenfositler tarafından sentezlenir (102-103).

TNF α , immunoinflamatuar reaksiyonlarda düşük konsantrasyonlarda lokal olarak etki gösteren, parakrin ve otokrin düzenleyicidirler. Birçok hücre tipinde büyüme ve farklılaşmayı düzenlerler. IFN-gama ile beraber sitotoksik etki gösteriler (104).

KOAH'lı hastaların çoğu komorbiditeye sahiptir ve komorbiditelerin hastaların yaşam kalitesi ve yaşam süresine büyük etki yapar. Hava akımı kısıtlaması ve hiperinflasyon kardiyak fonksiyonları ve gaz değişimini etkiler. KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki enflamasyona ek olarak kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir enflamasyon da gelişir. Akciğer periferindeki enflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açar ve bu da C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olur. Ataklar sırasında bu artış daha da belirginleşir. Sistemik enflamasyon

iskelet kas atrofisi ve kaşeksi gelişimine katkıda bulunur. İskemik kalp hastalığı, osteoporoz, kalp yetmezliği, anemi, diyabet, metabolik sendrom ve depresyon gibi komorbiditelerin gelişimini başlatabilir veya şiddetini artırabilir (4).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu etik kurul onayı alınarak, 12.TUS.02 no'lu bilimsel araştırma projesi kapsamında yürütüldü.

Hasta seçimi:

Hastalar veya yakınlarından, bilgilendirme ve onam formu kendilerine okutulup imzaları alındıktan sonra dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar çalışmaya alındı. 2012-2014 tarihleri arasında kliniğimize ait yoğun bakımda, KOAH ve hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatan ve invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulanan bilinci açık olan, 30 hasta, entübasyonlarının erken döneminde (yatışlarını takip eden ilk mesai gününde) 10'ar hastadan oluşan üç gruba [aktif ekstremitte egzersiz eğitimi ve NMES (Grup I), tek başına NMES (Grup II) ve tek başına aktif ekstremitte kas egzersiz eğitimi (Grup III)] kapalı zarf metodu kullanılarak randomize edildi.

Çalışmaya alınan hastalardan ve yakınlarından detaylı anamnez alındı. KOAH tanısı için hastaların özgeçmişinde hekim tarafından tanı koyulmuş KOAH öyküsü sorgulandı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Entübasyon yapıp İMV uygulanan KOAH hastaları
- Mekanik ventilatöre bağlı olarak en az 24 saat takip edilenler
- Çalışmaya katılmayı kendisi ve/veya yakınları kabul edenler
- Bilateral alt ekstremitte Doppler Ultrasonografisinde derin ven trombozu bulgusu olmayanlar
- Bilinen kardiyak hastalığı (kapak hastalığı, anevrizma, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği) olmayanlar
- Eşlik eden böbrek yetmezliği, diyabet gibi kronik hastalığı bulunmayanlar
- Eşlik eden nörolojik defisiti ve/veya kas hastalığı olmayanlar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 24 saatten kısa süre MV de takip edilenler
- Çalışma sırasında enfeksiyon gelişenler
- Bilinci kapalı olan hastalar
- Derin ven trombozu olanlar
- Pulmoner emboli gelişen hastalar
- Ek kronik hastalığı olan hastalar
- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar

Hastalar entübasyon anından başlanarak ekstübasyondan taburcu olana kadar, ekstübe edilemeyen hastalar da eve mekanik ventilatörle taburcu veya eksitus oluncaya kadar günlük takip edildi. Hastaların rehabilitasyona başlama tarihi ve rehabilitasyon tipi (grupları) kaydedildi. Tüm hastaların rehabilitasyon öncesi ve sonrası yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), kalp hızı, solunum sayısı kaydedildi. Hastaların rehabilitasyon öncesinde ve sonrasında entübasyon şeklinin endotrakeal tüp veya trakeotomili olduğu kaydedildi. İntravenoz veya inhaler steroid tedavisinin verilme durumu kaydedildi. Hastaların rehabilitasyon öncesinde ve sonrasında alt ekstremit ve üst ekstremit kas gücü randomizasyon ile ilgili bilgisi olmayan, tek bir tecrübeli doktor tarafından 5 puan üzerinden Oksford adele testi ile değerlendirildi.

Hastaların ayrıca rehabilitasyon sonrasında yatakta destekli ve desteksiz doğrulma durumu, yatak kenarında destekli ve desteksiz doğrulma durumu, ayakta destekli ve desteksiz doğrulma durumu, yataktan sandalyeye geçme durumu kaydedildi.

Hastaların toplam yoğun bakım yatış günleri, yoğun bakımdan taburcu olma durumları kaydedildi. Hastanın ayrıca rehabilitasyondan sonraki durumu (entübe, CPAP, weaning, kas gücü) kaydedildi.

Derin ven trombozunun değerlendirilmesi

Hastalar DVT açısından Toshiba Nemio mx (Japanese) marka renkli doppler USG cihazı ile radyoloji uzmanı tarafından tarandı. DVT saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Rutin olarak hastalara DVT için DMAH proflaksisi başlandı.

Hastalar entübyasyonun ilk günde değerlendirilmesi tamamlandıktan sonra hemen randomize olduğu programda rehabilitasyon programına alındı. Hastaların hepsine yoğun bakımda uygulanması gereken pulmoner rehabilitasyonun komponentleri olan pozisyonlama, havayolu temizleme teknikleri, gerekli durumlarda derin trakeal aspirasyon uygulamaları gruplardan bağımsız olarak tüm hastalara verildi.

Rehabilitasyon süresince hastaların bilinç durumu, ajitasyon durumları, solunum sıkıntısı, vital bulguları yakından takip edildi. Hastalar ile konuşularak motivasyonları sağlandı. Hastaların elektrolit ve AKG takipleri gerekli görüldüğünde yapıldı.

Numune toplama

Hastalardan pulmoner rehabilitasyon öncesinde ve rehabilitasyon programının sonunda venöz kan örnekleri alındı. Aktif olarak bakılan labaratuvar değerleri gün içinde değerlendirildi. Serum IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α çalışabilmek için venöz kan örnekleri rehabilitasyon başlangıcı ve bitiminde antikoagülan içermeyen vakumlu cam tüplere alındı, sonra 5000 devir/dakikada 5 dakika santrifüj edildi, serumu ayrıldı. Serum örnekleri analiz edilene kadar biyokimya laboratuvarında -80 °C de muhafaza edildi. Serum örnekleri numaralandırıldı, hangi numaranın hangi örneğe ve hangi hastaya ait olduğu kaydedildi. Her serum çalışma günde sadece bir kez olmak üzere çözündürüldü.

Nöromusküler Elektriksel Stimölasyon (NMES)

NMES uygulaması transkutanöz olarak, bilateral üst ekstremite (Deltoid kasına) ve bilateral alt ekstremite (Quadriceps kasına) kaslarına uygulandı.

Simetrik, bifazik kare, 50 Hz akım kullanılacak, başlangıçta hastanın tolere edebildiği süreyle başladı ve program sonunda 30 dk uygulanacak süreye ulaşıldı. Hastalara toplam 20 seans, haftada 5 gün rehabilitasyon programı uygulandı. Fakat taburcu olacak olan ve kas kuvvetleri iyileşmiş olan hastaların rehabilitasyonu başarı ile sonlandırıldı.

Aktif egzersiz uygulaması

Grup 2 ve 3 hastalarına hem üst hem de alt ekstremitte kaslarını içine alan aktif üst ve alt ekstremitte eklem hareket açıklığı egzersiz uygulaması yapıldı. Bunu yapamayan hastalara aktif yardımcı veya pasif üst ve alt ekstremitte eklem hareket açıklığı egzersizi yapıldı.

Biyokimyasal analizler

Hastalarda rehabilitasyon öncesinde ve sonrasında lökosit (WBC), Hemoglobin, Hct, MCV, Plt değerleri Beckman Coulter LH 780 Analyzer cihazı (Brasil) ile serum üre, kan üre azotu (BUN), kreatin, AST, ALT, ALP, GGT Roche'tan sağlanan kitlerle Cobas 6000-c 501 cihazı (Deutsch) ile sedimentasyon Thermo Linear cihazı (Spain) ile ve CRP ölçümleri Beckman Coulter Immage 800 cihazı (Brasil) ile çalışılmıştır.

Arter kan gazı incelemesi

Kan gazı enjektörü kullanılarak hastaların radial arter ponksiyonu ile elde edilen arter kan gazları Radiometer Copenhagen (Danmark) cihazı ile, 15 dakika içinde çalışıldı. Akg'ında pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, SO₂ değerlerine bakıldı. PO₂/FiO₂ değeri hesaplandı.

Sitokinlerin değerlendirilmesi

IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-alfa düzeyleri Platinum ELISA kiti ile Biotek Epoch cihazı (United States) ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm sonuçlar ve demografik özellikler SPSS software version 20.0 (SPSS, Statistic for Windows Version, 20.0, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak değerlendirildi.

Devamlı verilerin normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shapiro-Wilk test ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (en küçük değer ve en büyük değer) olarak ifade edildi. Kategorik veriler Ki kare ve Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldı.

Üç grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler normal dağılıyorsa tek yönlü varyans analizi (ANOVA), dağılmıyorsa Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamli fark oluşturan değişkenler için post hoc analiz kullanıldı. Eşleşmiş değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım durumuna göre paired-sample T-test veya Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

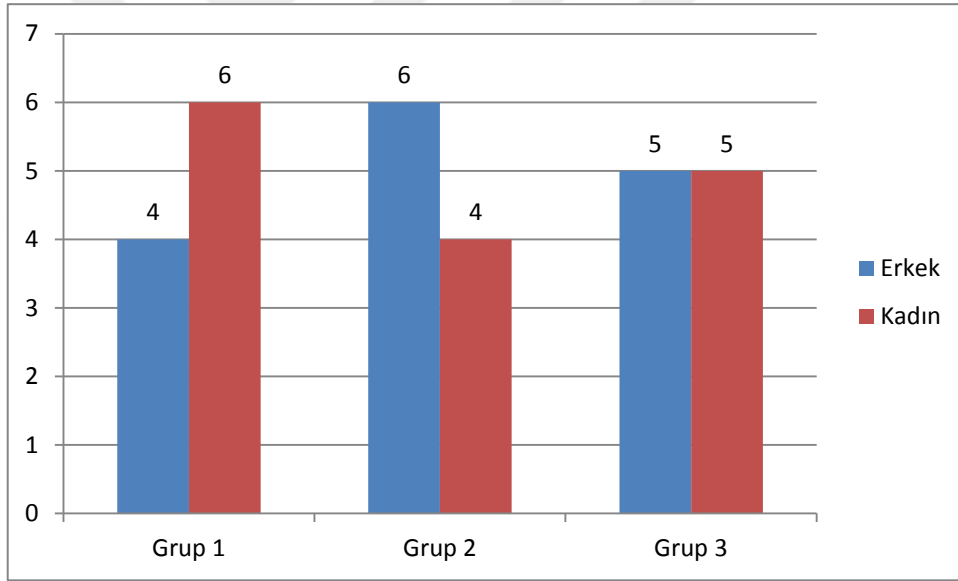
Etik Kurul Onayı

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 26.04.2012 tarih ve 2012/12-105 sayılı karar ile onay verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2012-2014 tarihleri arasında, KOAH'a bağlı solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan, invaziv mekanik ventilasyon uygulanan, bilinci açık olan, 30 hasta (K/E:15/15) çalışmaya dahil edildi. Hastalar kapalı zarf yöntemi ile 10'ar kişilik üç gruba randomize edildi. Grup I'deki hastalara aktif-pasif ekstremite egzersiz eğitimi ve NMES, Grup II'deki hastalara yalnızca NMES ve Grup III'deki hastalara yalnızca aktif -pasif ekstremite egzersiz eğitimi yapıldı.

Çalışma gruplarındaki hastaların cinsiyet dağılımları şekil 3'te gösterilmiştir. Gruplar arasında hastaların yaş ortalaması ve yoğun bakım yatış günleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo VIII).



Şekil 3. Çalışma gruplarındaki hasta cinsiyetlerinin dağılımı (P=0.670).

Tablo VIII. Genel bilgiler

Özellikler	Grup I	Grup II	Grup III	P
Yaş (yıl)	70.00±12.28	62.75±6.80	68.00±17.77	0.791
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	20 (5-31)	4 (3-17)	5 (5-15)	0.949

Hastaların rehabilitasyon öncesi vital bulguları ve vücut kitle indeksi değerleri Tablo IX’da verilmiştir. Hastaların vital bulguları ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo IX. Hastaların rehabilitasyon öncesi vital bulguları ve demografik özellikleri

	Grup I	Grup II	Grup III	P
Kalp hızı (atım/dk)	103.00 (95.00-14.00)	104.00 (98.00-112.00)	98.00 (60.00-98.00)	0.945
Solunum sayısı(soluk/dk)	21.00 (16.00-28.00)	22.00 (15.00-27.00)	21.00 (17.00-27.00)	0.213
Kilo (kg)	70.00 (61.00-115.00)	69.00 (45.00-90.00)	105.00 (42.00-110.00)	0.767
VKİ (kg/m ²)	24.00 (21.60-40.00)	25.55 (18.70-32.00)	40.00 (17.30-43.00)	0.810

Hastaların rehabilitasyon öncesi manuel kas gücü değerlerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo X).

Tablo X. Rehabilitasyon öncesi manuel kas gücü değerleri.

Kas gücü	Grup I	Grup II	Grup III	P
Alt ekstremité kas gücü	3.00 (3.00-5.00)	4.00 (3.00-5.00)	4.00 (3.00-5.00)	0.935
Üst ekstremité kas gücü	4.00 (3.00-5.00)	4.00 (4.00-5.00)	3.00 (4.00-5.00)	0.959

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde sadece çalışma öncesi ALT değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0.046). Bu farklılığın Grup I ve II hastalarının serum ALT değerlerinden kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo XI. Çalışma öncesi labaratuvar değerleri

Labaratuvar değerleri	Grup I	Grup II	Grup III	pP
Lökosit ($\times 10^3 \mu\text{L}$)	10.57 $\pm$ 5.24	12.13 $\pm$ 5.29	9.73 $\pm$ 5.14	0.258
Hb (g/dl)	10.48 $\pm$ 1,40	13.65 $\pm$ 1.86	11.30 $\pm$ 2.26	0.551
Htc (%)	33.24 $\pm$ 4.55	41.45 $\pm$ 5.82	35.63 $\pm$ 7.24	0.698
MCV (fL)	86.44 $\pm$ 8.81	84.80 $\pm$ 1.94	84.40 $\pm$ 11.46	0.561
PLT ($\times 10^3 \mu\text{L}$)	148.22 $\pm$ 106.23	312.00 $\pm$ 311.00	314.33 $\pm$ 201.79	0.571
AST (U/l)	22.00 (14.00-23.00)	24.50 (17.00-59.00)	35.00 (12.00-46.00)	0.356
ALT (U/l)	12.00 (7.00-14.70)	28.50 (16.00-38.00)	16.00 (11.00-61.00)	0.046
ALP (U/l)	64.00 (53.00-72.00)	97.00 (66.00-115.00)	83.00 (68.00-90.00)	0.396
GGT (U/l)	23.00 (8.00-128.00)	67.50 (50.00-101.00)	62.00 (14.00-81.00)	0.162
BUN (mg/dl)	23.00 (14.00-80.00)	18.50 (13.60-30.00)	18.00 (7.24-43.00)	0.304
Üre (mg/dl)	73.30 $\pm$ 57.15	44.02 $\pm$ 16.42	51.16 $\pm$ 43.05	0.346
Kreatin (mg/dl)	0.75 (0.42-1.38)	0.70 (0.58-0.86)	0.96 (0.33-1.27)	0.774
Sedim(mm/sa)	40.00 (11.00-164.00)	53.50 (11.00-112.00)	68.00 (11.00-89.00)	0.677
CRP (mg/dl)	7.70 (2.06-19.10)	3.89 (1.48-12.90)	2.46 (1.85-4.40)	0.403

Gruplar arasında arter kan gazı değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo XII).

Tablo XII. Rehabilitasyon öncesindeki arter kan gazı sonuçları

AKG sonuçları	Grup I	Grup II	Grup III	P
Ph	7.40 $\pm$ 0.26	7.43 $\pm$ 0.77	7.47 $\pm$ 0.97	0.522
pCO ₂ (mmHg)	50.42 $\pm$ 8.62	44.07 $\pm$ 8.86	40.36 $\pm$ 6.42	0.075
pO ₂ (mmHg)	76.40 $\pm$ 28.57	67.80 $\pm$ 32.34	67.33 $\pm$ 15.04	0.346
HCO ₃ (mmol/l)	28.82 $\pm$ 2.57	28.45 $\pm$ 0.75	29.90 $\pm$ 3.90	0.572
SPO ₂ (%)	95.00 (67.90-99.00)	88.95 (80.00-96.90)	94.00 (94.00-94.90)	0.410
PO ₂ /FiO ₂	128.00 (92.00-357.00)	144.00 (110.00-287.00)	128.00 (125.00-187.00)	0.315

Üç grubun vital bulguları rehabilitasyon sonrasında değerlendirildiğinde gruplar arasından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo XIII).

Tablo XIII. Rehabilitasyon sonrası vital bulgular ve demografik özellikleri

	Grup I	Grup II	Grup III	P
Kalp hızı (atım/dk)	95.60±5.17	91.00±5.03	83.66±16.92	0.472
Solunum sayısı (soluk/dk)	19.60±3.57	20.50±3.78	19.33±4.16	0.853
Kilo(kg)	75.00±19.27	67.25±19.10	84.00±36.71	0.672
VKİ (kg/m ²)	21.60 (21.00-38.30)	24.95 (18.70-32.00)	38.10 (17.30-43.00)	0.344

Hastaların alt ve üst ekstremitte kas güçleri rehabilitasyon sonunda manuel olarak değerlendirildiğinde üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XIV).

Tablo XIV. Rehabilitasyon sonrasında hastaların manuel kas güçleri

Kas gücü	Grup I	Grup II	Grup III	P
Alt ekstremitte kas gücü	5.00 (3.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	0.582
Üst ekstremitte kas gücü	5.00 (4.00-5.00)	5.00 (3.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	0.453

Çalışma sonrasında rutin kan tetkiklerinde üç gruptaki hastaların sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo XV).

Tablo XV. Çalışma sonrası laboratuvar sonuçları

Labatuvar sonuçları	Grup I	Grup II	Grup III	P
Lökosit (x10 ³ µL)	6.80±2.89	10.25±32.72	8.63±1.77	0.732
Hb (g/dl)	10.76±0.69	13.20±2.19	10.63±0.72	0.683
Htc (%)	33.78±1.53	40.87±7.03	33.83±0.72	0.423
MCV (fL)	87.76±10.44	86.72±3.67	84.16±11.03	0.884
PLT (x 10 ³ µL)	118.92±111.22	351.25±114.51	300.66±110.15	0.100
AST (U/l)	15.40±3.36	22.60±3.22	22.60±9.78	0.884
ALT (U/l)	10.90±3.88	27.62±5.49	27.03±15.70	0.195
ALP (U/l)	71.00±16.17	77.00±21.24	74.33±28.04	0.556
GGT (U/l)	37.80±33.77	44.25±4.57	45.66±32.32	0.952
BUN (mg/dl)	17.00±14.30	16.67±3.67	22.02±10.11	0.901
Üre (mg/dl)	37.00±30.83	35.87±7.75	40.90±22.98	0.445
Kreatin (mg/dl)	0.79±0.29	0.70±0.14	0.75±0.32	0.676
Sedim (mm/sa)	43.80±25.76	34.75±24.25	48.66±37.01	0.030
CRP (mg/dl)	2.32±1.73	0.90±0.30	1.07±0.84	0.470

Hastaların rehabilitasyon sonrası arter kan gazı değerleri Tablo XVI'da verimiştir. Kan gazı sonuçlarında üç grup arasından fark saptanmamıştır.

Tablo XVI. Rehabilitasyon sonrası arter kan gazı değerleri

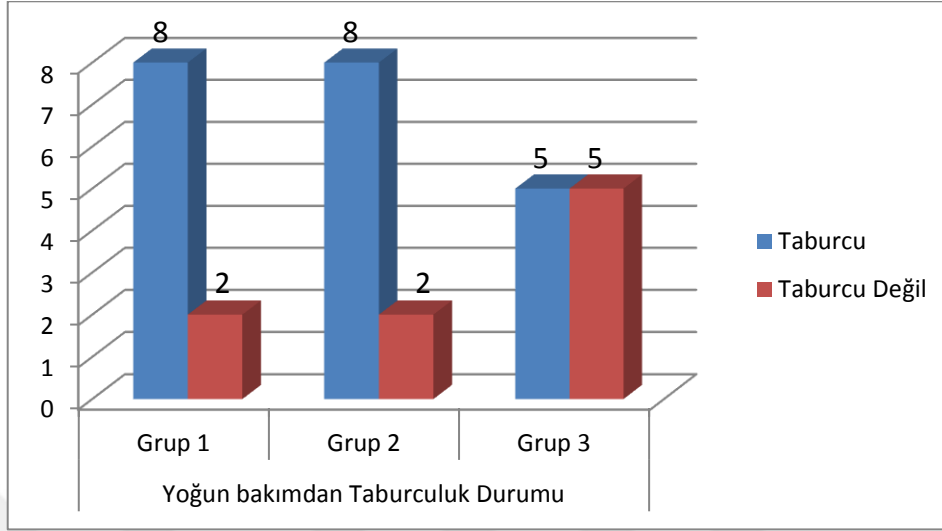
AKG sonuçları	Grup I	Grup II	Grup III	P
Ph	7.40±0.03	7.42±0.02	7.39±0.03	0.674
pCO ₂ (mm/Hg)	49.40±3.51	46.77±6.85	37.66±4.93	0.811
PO ₂ (mm/Hg)	81.88±35.81	82.62±20.83	79.70±15.94	0.721
HCO ₃ (mmol/L)	28.96±2.13	32.22±4.77	23.23±0.87	0.412
SPO ₂ (%)	91.46±3.21	94.75±4.76	94.56±1.72	0.263
P0 ₂ /FiO ₂	299.60±109.36	305.25±75.23	292.66±56.01	0.314

Mekanik ventilasyondan ayrılma (ekstübasyon) süreleri her üç grup için benzer bulundu (p=0.781). Yatakta, yatak kenarında destekli/desteksiz doğrulma süreleri, ayakta destekli ve desteksiz kalabilme süreleri, yataktan sandalyeye geçebilme süreleri açısından tüm gruplar benzer bulundu (Tablo XVII).

Tablo XVII. Çalışma grubundaki hastaların mobilizasyon değerleri.

	Grup I	Grup II	Grup III	P
Ekstübasyon günü	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (2.00-9.00)	4.00 (2.00-17.00)	0.781
Yatakta destekli doğrulabildiği gün	1.25±0.50	3.33±4.04	4.40±3.91	0.712
Yatakta desteksiz doğrulabildiği gün	1.50±1.00	3.66±4.61	6.80±3.96	0.500
Yatak kenarında destekli oturabildiği gün	3.25±2.21	4.00±5.19	7.20±4.94	0.402
Yatak kenarında desteksiz oturabildiği gün	3.75±2.50	6.00±4.35	7.60±4.50	0.304
Ayakta destekli durabildiği gün	4.25±2.98	7.00±4.35	11.00±5.24	0.671
Ayakta desteksiz durabildiği gün	5.25±2.62	8.00±4.35	12.00±5.61	0.123
Yataktan sandalyeye geçebildiği gün	5.25±2.62	8.33±4.04	12.60±6.30	0.102

Hastaların yoğun bakımdan taburculuk durumları değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.240$) (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların yoğun bakımdan taburculuk durumları ($p=0.240$)

Vital bulguları rehabilitasyon öncesi ve sonrası her üç grup için karşılaştırıldığında Grup II’de kalp hızında anlamlı derecede azalma saptandı ($P=0.029$). Grup I ve III’de anlamlı farklılık saptanmadı. Grup II ve III’de kilo ve VKİ’de anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo XVIII).

Hastaların manuel olarak değerlendirilen alt ekstremita kas gücünde sadece Grup I ve II’de rehabilitasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme olmuştur. Değerlendirilen üst ekstremita kas gücünde ise tüm gruplarda rehabilitasyon sonrasında anlamlı derecede iyileşme bulunmuştur (Tablo XIV).

Hastaların laboratuvar değerleri Tablo XX’de verilmiştir. Grup I ve II’de çalışma önce ve sonrası lökosit (WBC) değerlerinde anlamlı derecede azalma mevcuttur. Çalışma öncesi ve sonrası hemoglobin değerinde Grup II ve Grup III’de anlamlı düzeyde azalma mevcut idi. Hastaların yoğun bakım süresi boyunca aktif kanamaları mevcut değildi. Çalışmaya alınan hastalara kan transfüzyonu yapılmadı. Grup I ve III’de çalışma sonrası AST değerinde anlamlı derecede azalma mevcut idi. Grup II’de çalışma sonrası ALT değerlerinde anlamlı derecede azalma mevcut idi. Çalışma önce ve sonrası sedimentasyon hızı ve CRP’de Grup II’de anlamlı derecede azalma mevcut idi. Diğer laboratuvar değerlerinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo XX).

Tablo XVIII. Rehabilitasyon öncesi ve sonrası vital bulguların karşılaştırılması

Özellikler	Grup I			Grup II			Grup III		
	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P
Kalp hızı (atım/dk)	103.00 (95.00-114.00)	95.60±5.17	0.052	104.00 (98.00-112.00)	91.00±5.03	0.029	98.00 (60.00-98.00)	83.66±16.92	0.069
Solunum sayısı (soluk/dk)	21.00 (16.00-28.00)	19.60±3.57	0.259	20.50±3.78	22.00 (15.00-27.00)	0.868	19.33±4.16	21.00 (17.00-27.00)	0.848
Kilo(kg)	70.00 (61.00-115.00)	75.00±19.27	0.388	69.99 (45.00-90.00)	67.25±19.10	0.010	105.00 (42.00-110.00)	84.00±36.71	0.029
VKİ (kg/m ²)	24.00 (21.60-40.00)	21.60 (21.00-38.30)	0.344	25.55 (18.70-32.00)	24.95 (18.70-32.00)	0.028	40.00 (17.30-43.00)	38.10 (17.30-43.00)	0.043

Tablo XIX. Rehabilitasyon öncesi ve sonrası kas gücü değerleri

Kas gücü	Grup I			Grup II			Grup III		
	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P
Alt ekstremita kas gücü	3.00 (3.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	0.014	4.00 (3.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	0.046	4.00 (3.00-5.00)	5.00 (3.00-5.00)	0.084
Üst ekstremita kas gücü	4.00 (3.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	0.038	4.00 (3.00-5.00)	5.00 (3.00-5.00)	0.046	4.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	0.034

Tablo XX. Çalışma öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Grup I			Grup II			Grup III		
	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P
Lökosit($\times 10^3 \mu\text{L}$)	10.57 $\pm$ 52.37	6.80 $\pm$ 2.89	0.036	12.12 $\pm$ 5.29	10.25 $\pm$ 3.27	0.018	9.73 $\pm$ 5.13	8.64 $\pm$ 1.76	0.513
Hb (g/dl)	10.48 $\pm$ 1.40	10.76 $\pm$ 0.69	0.479	13.65 $\pm$ 1.86	13.20 $\pm$ 2.19	0.251	11.30 $\pm$ 2.26	10.63 $\pm$ 0.72	0.055
Htc (%)	33.24 $\pm$ 4.55	33.78 $\pm$ 1.53	0.975	41.45 $\pm$ 5.82	40.87 $\pm$ 7.03	0.167	35.63 $\pm$ 7.24	33.83 $\pm$ 0.72	0.469
MCV (fL)	86.44 $\pm$ 8.81	87.76 $\pm$ 10.44	0.717	84.80 $\pm$ 1.94	86.72 $\pm$ 3.67	0.251	84.40 $\pm$ 11.46	84.16 $\pm$ 11.03	0.652
PLT (x $10^3 \mu\text{L}$)	148.22 $\pm$ 106.23	118.92 $\pm$ 111.22	0.438	312.00 $\pm$ 311.00	351.25 $\pm$ 114.51	0.350	314.33 $\pm$ 201.79	300.66 $\pm$ 110.15	0.846
ÜRE (mg/dl)	73.30 $\pm$ 57.15	37.00 $\pm$ 30.83	0.197	44.02 $\pm$ 16.42	35.87 $\pm$ 7.75	0.659	51.16 $\pm$ 43.05	40.90 $\pm$ 22.98	0.958
AST (U/l)	22.00 (14.00-23.00)	15.40 $\pm$ 3.36	0.008	24.50 (17.00-59.00)	22.60 $\pm$ 3.22	0.051	35.00 (12.00-46.00)	22.60 $\pm$ 9.78	0.005
ALT (U/l)	12.00 (7.00-14.70)	10.90 $\pm$ 3.88	0.314	28.50 (16.00-38.00)	27.62 $\pm$ 5.49	0.047	16.00 (11.00-61.00)	27.03 $\pm$ 15.70	0.284
ALP (U/l)	64.00 (53.00-72.00)	71.00 $\pm$ 16.17	0.933	97.00 (66.00-115.00)	77.00 $\pm$ 21.24	0.241	83.00 (68.00-90.00)	74.33 $\pm$ 28.04	0.953
GGT (U/l)	23.00 (8.00-128.00)	37.80 $\pm$ 33.77	0.906	67.50 (50.00-101.00)	44.25 $\pm$ 4.57	0.241	62.00 (14.00-81.00)	45.66 $\pm$ 32.32	0.767
BUN (mg/dl)	23.00 (14.00-80.00)	17.00 $\pm$ 14.30	0.314	18.50 (13.60-30.00)	16.67 $\pm$ 3.67	0.139	18.00 (7.24-43.00)	22.02 $\pm$ 10.11	0.610
Kreatin (mg/dl)	0.75 (0.42-1.38)	0.79 $\pm$ 0.29	0.386	0.70 (0.58-0.86)	0.70 $\pm$ 0.14	0.203	0.96 (0.33-1.27)	0.75 $\pm$ 0.32	0.878
Sedim (mm/sa)	40.00 (11.00-164.00)	43.80 $\pm$ 25.76	0.398	53.50 (11.00-112.00)	34.75 $\pm$ 24.25	0.021	68.00 (11.00-89.00)	48.66 $\pm$ 37.01	0.753
CRP (mg/dl)	7.70 (2.06-19.10)	2.32 $\pm$ 1.73	0.074	3.89 (1.48-12.90)	0.90 $\pm$ 0.30	0.005	2.46 (1.85-4.40)	1.07 $\pm$ 0.84	0.241

Grup I ve II'de rehabilitasyon öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında P02/FiO2 oranı anlamlı derecede artmış olarak bulundu. (Tablo XXI)

Tablo XXI. Rehabilitasyon öncesi ve sonrası kan gazı değerleri

Kan gazı değerleri	Grup I			Grup II			Grup III		
	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P
Ph	7.40±0.26	7.40±0.03	0.759	7.43±0.77	7.42±0.02	0.243	7.47±0.97	7.39±0.03	0.185
pCO ₂ ,mm/Hg	50.42±8.62	49.40±3.51	0.332	44.07±8.86	46.77±6.85	0.146	40.36±6.42	37.66±4.93	0.480
PO ₂ ,mm/Hg	76.40±28.57	81.88±35.81	0.279	67.80±32.34	82.62±20.83	0.531	67.33±15.04	79.70±15.94	0.483
HCO ₃ , mmol/L	28.82±2.57	28.96±2.13	0.325	28.45±0.75	32.22±4.77	0.369	29.90±3.90	23.23±0.87	0.363
SPO ₂ ,%	95.00 (67.90-99.00)	91.46±3.21	0.374	88.95 (80.00-96.90)	94.75±4.76	0.114	94.00 (94.00-94.90)	94.56±1.72	0.213
P0 ₂ /FiO ₂	128.00 (92.00-357.00)	299.60±109.36	0.047	144.00 (110.00-287.00)	305.25±75.23	0.017	128.00 (125.00-187.00)	292.66±56.01	0.203

Rehabilitasyon öncesi bakılan sitokin değerleri Tablo 22’de verilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo XXII. Rehabilitasyon öncesi sitokin değerleri

Sitokin değerleri	Grup I	Grup II	Grup III	P
IL-6	5.70 (1.70-13.70)	3.35 (0.70-14.18)	7.20 (0.50-17.50)	0.435
IL-8	13.64 (1.47-23.70)	6.13 (2.35-25.00)	7.84 (0.70-26.25)	0.633
IL-10	7.25 (0.10-99.68)	15.37 (3.00-57.62)	10.25 (3.00-44.50)	0.382
TNF- α	40.00 (15.00-215.00)	77.50 (0.50-215.00)	55.00 (10.00-215.00)	0.884

Hastaların sitokin değerleri rehabilitasyon sonrası değerleri ile karşılaştırıldığında; Grup 1 hastaların serum IL-6 değerinde rehabilitasyon sonrasında anlamlı derecede azalma olduğu görüldü (P=0.015). Serum IL-8’de Grup I ve II’de anlamlı derecede azalma görüldü (p=0.015). IL-10 ve TNF- α sonuçlarına bakıldığında hiçbir grupta anlamlı değişiklik görülmedi (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. Rehabilitasyon öncesi ve sonrasında bakılan sitokin değerlerinin karşılaştırılması

Sitokin değerleri	Grup I			Grup II			Grup III		
	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P
IL-6	5.70 (1.70-13.70)	1.20 (0.50-2.70)	0.015	3.35 (0.70-14.18)	1.20 (0.50-6.70)	0.068	7.20 (0.50-17.50)	9.26 (0.00-20.41)	0.767
IL-8	13.64 (1.47-23.70)	2.35 (0.80-17.63)	0.017	6.13 (2.35-25.00)	3.92 (0.80-17.63)	0.017	7.84 (0.70-26.25)	8.22 (0.43-14.37)	0.646
IL-10	7.25 (0.10-99.68)	22.78 (5.20-70.72)	0.169	15.37 (3.00-57.62)	26.56 (0.00-94.00)	0.262	10.25 (3.00-44.50)	9.57 (0.15-40.00)	0.407
TNF- α	40.00 (15.00-215.00)	35.00 (0.50-115.00)	0.137	77.50 (0.50-215.00)	45.00 (0.00-165.00)	0.093	55.00 (10.00-215.00)	70.00 (0.50-165.00)	0.759

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kısmen geri dönüşümlü ve önlenabilir bir hava yolu hastalığıdır (3). KOAH hemen tüm sistemi etkileyen sistemik bir hastalıktır. Etkilenen bu sistemler arasında musküler sistem de yer almaktadır. Hastaların egzersiz kapasitesinin azalması ve dispne algısı arasında kısır bir döngü gelişmektedir (3). Bunun yanında enflamasyonun da bu olayı etkilemesi sonucunda kondüsyonsuzluk ve kas disfonksiyonu gelişmektedir. Yoğun bakım ünitelerine yatan ve mekanik ventilatöre bağlı olan hastalarda enflamasyon ve immobilizasyon (hareketsizlik) neticesinde kas atrofisi ve kas disfonksiyonu gelişmektedir. Dolayısıyla hastaların mekanik ventilasyondan ayrılmalarında (ekstübasyon ve weaning), yatakta oturur pozisyona geçmelerinde, ayağa kalkmalarında gecikmeler yaşanmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon KOAH'ta etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir (3). Hastaların dispne algısında, kas güçsüzlüğünde azalmaya, yaşam kalitesinde artmaya neden olan bu tedavi yöntemi stabil KOAH'lı hastalarda yaygın olarak uygulanmaktadır (78). Yoğun bakımda rehabilitasyon hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre planlanır, bu basit bir mobilizasyon programından mekanik ventilasyondan ayırmaya kadar değişebilir. Yoğun bakım ünitelerinde rehabilitasyon yaklaşımları, fizyolojik ve/veya klinik sonuç ölçümleri ile hasta bireyin en iyi günlük fonksiyonel ve yaşam kalitesi düzeyine ulaştırılmasını hedefler. Yoğun bakımda pulmoner rehabilitasyon; pozisyonlama, havayolu temizleme teknikleri, mobilizasyon, egzersiz, elektrik stimülasyonu, solunum kas eğitimi, noninvaziv mekanik ventilasyon ve ventilatörden ayırma gibi uygulamaları içermektedir (78).

Hamilton ve arkadaşları kronik akciğer hastalarının yaklaşık % 70'inde yaşlılarına göre quadriceps kas gücünü azalmış olarak bulmuştur. Kas disfonksiyonu, egzersiz intoleransının çaresi bulunur bir nedendir (105).

Bir çalışmada açık olarak gösterilmiştir ki, rehabilitasyon iç fiziksel aktiviteyi ve fonksiyonel özgürlüğü geliştirir. PR egzersiz kapasitesini, sağlık durumunu geliştirmede etkilidir (106).

Bourjeily ve arkadaşları tarafından stabil KOAH' lı hastalara, quadriceps ve hamstring kaslarına NMES uygulanan bir çalışmada hastaların NMES sonrasında kas dayanıklılığındaki gelişme ile mekik yürüme testi performansında artış gösterilmiştir. Fakat akciğer fonksiyonları, pik iş yükü ve pik oksijen tüketimi açısından diğer grup ile anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (107).

Gerovasili ve arkadaşları (108) tarafından 7 günlük süre boyunca günlük quadriceps ve peroneus longus kasına NMES uygulanmış ve kas kitlesi ultrasonografik olarak quadriceps kesit çapı ölçülerek değerlendirilmiştir. Bu çalışmada quadriceps kesit çapında NMES uygulananlarda diğer gruba göre anlamlı bir şekilde daha az azalma olduğu bulunmuştur (108).

Klinik çalışmalarda NMES'in iskelet kas metabolizması ve kas kütlesi üzerine kısa süreli pozitif etkileri gösterilmiştir. NMES iyi tolere edilir ve KOAH ve konjestif kalp yetmezliğini de içeren ciddi hastalarda kas kütlesini korur. Hasta kooperasyonu gerektirmeyen NMES, aktif egzersize bir alternatif olarak düşünülebilir (109).

Mevcut çalışmamızda da, NMES ve aktif/pasif egzersiz ve yalnız NMES uygulanması ile hastaların özellikle alt ekstremité kas güçlerinde istatistiksel olarak anlamlı biçimde artış sağladığı görülmüştür. Sadece aktif/pasif egzersiz uygulandığında ise anlamlı kas gücü kazanımı alt ekstremitéde sağlanamadığı görülmüştür. Üst ekstremité kas güçlerini değerlendirdiğimizde ise üç grupta da anlamlı düzeyde kas güçlerinde artış olduğu görülmüştür. Yoğun bakımda, özellikle, immobilizasyon, kullanmama ve yüksek düzeydeki enflamatuvar sürecin etkisi ile oluşan kas gücü kayıplarının pulmoner rehabilitasyon ile önleendiği ve hatta daha iyi duruma getirilebildiği görülmektedir.

Zanotti ve arkadaşları mekanik ventilatör kullanan, kas hipotonisi ve atrofisi olan yatağa bağımlı KOAH'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada, NMES'li ve NMES'siz kas egzersiz programını karşılaştırmak için hastaları iki gruba ayırmışlardır. Bu iki grupta kas dayanıklılığı, solunum sayısı, kalp hızı, oksijen saturasyonu ve yataktan sandalyeye geçmek için gereken zamanı karşılaştırdıklarında, kas gücü tüm grupların hastalarında önemli bir şekilde

artmış, NMES eklenen grupta önemli derecede kas dayanıklılığı, solunum sayısında gelişme ve yataktan sandalyeye geçme zamanında da azalma görülmüştür. NMES in geleneksel egzersiz programlarından avantajı pasif kas egzersizi sırasında solunumsal stresi olmamasıdır (97).

Bizim çalışmamızda, sadece NMES grubunda vital bulgulardan kalp hızında rehabilitasyon öncesi ve sonrası değerlerinde azalma olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bunun dışındaki vital bulgularda anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece NMES grubunda (Grup 2) anlamlı fark olması NMES'in kalp yükünü arttırmadan kas gücünü artırdığını düşüncesini desteklemekle beraber bu bulguların hasta sayısının daha yüksek olduğu çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastaları mobilizasyon açısından kendi aralarında karşılaştırdığımızda, Zanotti ve arkadaşlarının (97) çalışmasında belirttikleri sonucun tersine, hastaların ekstübasyon günleri, yatakta destekli ve desteksiz doğrulabilme, yatak kenarında destekli ve desteksiz oturabilme, ayakta destekli ve desteksiz durabilme, yataktan sandalyeye geçme günleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kas güçlerinde iyileşme olmasına rağmen mobilizasyon ve ekstübasyon durumlarında fark saptanmaması da çalışmamızın kısıtlayıcılarından (limitations) biri olan hasta sayısı ile ilişkilendirilmiştir.

Sitokinler kas kaybı olmadan kas kuvvetinde direk olarak zayıflığa sebep olabilir (110). İskelet kası kitlesi ve IL-6 arasında negatif korelasyon olduğu tahmin edilmektedir (111). IL-8'in KOAH'lı hastalarda lokal bronşial enflamatuvar cevapta çok önemli bir düzenleyici olduğu düşünülmektedir. KOAH'lı hastalarda IL-6, IL-8 ve CRP'yi içeren enflamatuvar belirteçlerin varlığı, quadriceps kasının gücünde azalma ile ilişkili görülmüştür (112).

Walsh ve arkadaşlarının pulmoner rehabilitasyon sonrasında hastaların quadriceps kas gücü ve enflamatuvar markerlar, dispne, kendi işlerini yapabilme, komorbidite ve egzersiz kapasitesi arasında ilişkiyi araştırmışlardır (113). Çalışma sonunda hastaların enflamatuvar belirteçlerde anlamlı değişiklik bulunmamıştır (113).

Starkie ve arkadaşları tarafından, ağır egzersiz ile hastalarda, IL-6 üretimi, IL-1 reseptör agonistleri ve soluble TNF reseptörleri ile antienflamatuar cevabın arttığı ve IL-6'nın TNF- α üretimini azalttığı gösterilmiştir (114).

Rabinovich ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, 11 dakika sabit iş yükü ile yapılan bisiklet egzersizi ile KOAH'lı hastalarda TNF- α 'da anlamlı artış görülmüş, sağlıklı kişilerde ise görülmemiştir (115). Canavan ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada ise sitokin cevabında anlamlı değişiklik görülmemiştir (116).

Çalışmamızda yoğun bakımda entübe olarak takip edilen hastalarımıza uygulanan rehabilitasyonun sitokin düzeylerine etkisini değerlendirmek amacıyla IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α değerlendirildi. IL-6'da Grup I'da anlamlı derecede azalma saptanırken ($P=0.015$), diğer gruplarda anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. IL-8 düzeyinde Grup I ve II'de anlamlı derecede azalma görüldü (sırasıyla $p=0.017$ ve $P=0.017$). Grup III'de anlamlı değişiklik yok idi ($P=0.767$). IL-10 ve TNF- α düzeylerinde de rehabilitasyon öncesi ve sonrasında üç çalışma grubunda anlamlı değişiklik yoktu.

Mattusch ve arkadaşları sağlıklı maraton koşucularında, 9 ay egzersiz alan ve almayan grupları karşılaştırdıklarında, egzersiz alan grupta serum CRP düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğunu bulmuşlardır (117). Bizim çalışmamızda ise rehabilitasyon öncesi ve sonrasında CRP değerlerinde sadece Grup II'de anlamlı derecede azalma görüldü ($P=0.005$).

Çalışmanın Kısıtlayıcıları

Çalışmamız tek merkezli ve göğüs hastalıkları kliniğine ait 5 yoğun bakım yatağı olan üniversite hastanesinde yürütüldü. Çalışma boyunca 30 hasta üç gruba randomize edilerek çalışılmıştır. Hasta sayısının hem hastaların spesifik bir hasta grubuna ait olması hem de çalışmaya alınma kriterlerinden dolayı az olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmanın benzer yöntemle uzun süreli veya çok merkezli yapılması ile daha kesin sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmaya alınan hastaların bir kısmı hastanemize ilk defa geldiğinden ve dış merkezde

yapılmış tetkiklere ulaşamadığımız için elimizde geçmiş spirometre kaydı yoktu. Hastaların çoğuna da çalışma süresi içinde entübasyon durumları nedeniyle spirometre uygulanamadı, bu yüzden çalışmaya spirometre verileri dahil edilmedi. Çalışmanın diğer bir kısıtlayıcısı, rehabilitasyonun başında ve sonunda benzer pek çok çalışmada olduğu gibi manuel kas güçlerinin değerlendirilmesidir. Manuel kas gücü değerlendirmesi kişiden kişiye ve hatta farklı zamanlarda tek kişi ile değerlendirildiğinde bile farklı sonuçlar verebilmektedir. Kas gücünün değerlendirmesinin daha objektif yapılabilmesi için dinamometre kullanılması daha uygun olacaktır. Yine yoğun bakım hastalarına uygulanacak rehabilitasyon uygulamalarının kas kitlesindeki değişim üzerine etkisinin değerlendirilmesinde belirli kasların kesit inceleneceği bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi ile daha objektif sonuçların alınacağı ileri çalışmaların yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, yoğun bakımda yatan ve entübe olan hastaların tedavisinde pulmoner rehabilitasyonun etkinliği konusunda yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bu çalışma, ülkemizde yoğun bakımda yatan KOAH hastalarında NMES ile yapılan pulmoner rehabilitasyonun etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Kas gücünde olası kaybın engellenmesi, hastalığın enflamatuvar sürecine olumlu etkisi nedeniyle NMES yoğun bakımda yatan KOAH hastaları için eğer kontrendikasyon oluşturacak bir durum yoksa önemli bir tedavi yöntemidir. Yine de kesin sonuçlar için daha fazla hasta sayısının olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- 1- Rehabilitasyon öncesi ve sonrası vital bulgular karşılaştırıldığında; sadece NMES uygulanan Grup II'de kalp hızında anlamlı derecede azalma saptandı. Grup I ve III'de anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece NMES grubunda anlamlı fark olması NMES kalp yükünü arttırmadan kas gücünü artırdığı hipotezini desteklemektedir.
- 2- Hastaların alt ekstremitte kas gücünde Grup I ve II'de rehabilitasyon sonrasında anlamlı derecede artma olmuştur. Hastaların üst ekstremitte kas gücünde ise tüm gruplarda rehabilitasyon sonrasında anlamlı derecede artma olmuştur. Pulmoner rehabilitasyonun etkisini desteklemektedir.
- 3- Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında mobilizasyon süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
- 4- Hastaların yoğun bakımdan taburcu olup olmadıkları değerlendirildi. Grup 1 ve 2 hastaları daha erken taburcu olsalar da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
- 5- Çalışma önce ve sonrası sedim ve CRP'de Grup II'de anlamlı derecede azalma mevcut idi.
- 6- P02/FiO2 Grup I ve II'de rehabilitasyon öncesi ve sonrası kan gazı değerleri karşılaştırma P02/FiO2 oranı anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Grup III'de ise anlamlı değişiklik bulunmadı.
- 7- Hastaların rehabilitasyon öncesi ve sonrasında bakılan sitokin değerleri incelendi. IL-6'da Grup I'de rehabilitasyon öncesi ve sonrasında anlamlı derecede azalma görüldü, IL-8'de Grup I ve II'de anlamlı derecede azalma görüldü. IL-10 ve TNF- α sonuçlarına bakıldığında hiçbir grupta anlamlı değişiklik görülmedi.

7. ÖZET

Giriş: Mekanik ventilasyon alan yatağa bağımlı KOAH'lı hastalarda kas gücünde ve işlevsel durumda ciddi derecede sorunlar olabilmektedir. Biz KOAH ve solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda aktif ekstremita mobilizasyonu ve nöromusküler elektriksel kas stimülasyonunun uygulamalarının etkinliğinin değerlendirilmesini, bu uygulamaların enflamasyon belirteçleri üzerine etkisinin incelenmesini amaçladık.

Gereç ve yöntemler: 2012- 2014 tarihleri arasında, KOAH ve solunum yetmezliği nedeniyle YBÜ yatan invaziv mekanik ventilasyon uygulanan, bilinci açık olan, 30 hasta (K/E:15/15) çalışmaya dahil edildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı, her grup 10 hastadan oluştu. Grup I'deki hastalara aktif-pasif ekstremita egzersiz eğitimi ve NMES, Grup II 'deki hastalara NMES ve Grup III'deki hastalara aktif-pasif ekstremita egzersiz eğitimi yapıldı. Hastaların rehabilitasyon öncesi ve sonrasında kas gücü, mobilize olma süreleri değerlendirildi. Ve alınan venöz kan örneklerinden IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α düzeyleri rehabilitasyon öncesi ve sonrasında değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların alt ekstremita kas gücünde Grup I ve II'de rehabilitasyon sonrasında anlamlı derecede artma bulunmuştur. Hastaların üst ekstremita kas gücünde ise tüm gruplarda rehabilitasyon sonrasında anlamlı derecede artma bulunmuştur. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında mobilizasyon süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların yoğun bakımdan taburculuk süreleri açısından, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Rehabilitasyon sonrası sedimentasyon hızı ve CRP'de Grup II'de anlamlı derecede azalma mevcut idi. IL-6 seviyesinde Grup I'de rehabilitasyon sonrasında anlamlı derecede azalma görüldü, IL-8 düzeyinde Grup I ve II'de anlamlı derecede azalma görüldü. IL-10 ve TNF- α sonuçlarına bakıldığında hiçbir grupta anlamlı değişiklik görülmedi.

Tartışma: Çalışmamızın sonuçlarına göre yoğun bakımda oluşan kas gücü kayıpları pulmoner rehabilitasyon ile önlenebilmektedir. Sadece NMES uygulanan grupta (Grup 2) anlamlı fark olması NMES'in kalp yükünü arttırmadan kas gücünü artırdığı düşüncesini desteklemektedir. Yine de, NMES ve/veya aktif-

pasif egzersizin yoğun bakımda yatarak tedavi gören ve mekanik ventilasyon desteği uygulanan hastalar üzerine etkisine araştıracak daha geniş popülasyonlarla yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



8. SUMMARY

Efficacy of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Copd in the Intensive Care Unit

Introduction: Serious problems on muscle strength and functional status can be seen in bedridden COPD patients who are receiving mechanical ventilation support. We aimed to investigate the effects of active extremity mobilization and neuromuscular electrical stimulation (NMES) and impact on inflammatory mediators in COPD patients receiving mechanical ventilatory support.

Materials and methods: Between 2012 and 2014, conscious 30 patients (F/M:15/15) who were hospitalized in the intensive care unit (ICU) due to diagnosis of COPD and respiratory failure, were enrolled to the present study. Patients were divided into three groups, consisted of 10 patients for each. Active-passive extremity exercise training and NMES were applied to Group I, NMES was applied to Group II and active-passive extremity exercise training was applied to Group III. Muscle strength and mobilization time were evaluated before and after the rehabilitation. Serum IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α levels were evaluated in pre and post rehabilitation programme.

Results: Lower extremity muscle strength was significantly improved in Group I and II after rehabilitation. Upper extremity muscle strength was also significantly improved in all groups. There was no significant difference between the duration of mobilization among all groups. In terms of discharge duration from the intensive care unit, there was no significant difference among groups. Significant reductions in erythrocyte sedimentation rate and CRP levels in Group II patients were observed after rehabilitation. After rehabilitation, there was a significant decrease in serum IL-6 level in Group I and in serum IL-8 level in group I and II. There was no significant difference in terms of IL-10 and TNF- α level in three groups.

Conclusion: This study indicates that pulmonary rehabilitation can prevent the loss of muscle strength in intensive care. Presence of significant improvement in muscle strength only in Group II supports the idea that NMES can increase

muscle strength without increasing cardiac afterload. Nevertheless, we consider that further studies with larger populations are needed to examine the impact of NMES and/or active and passive muscle training in bedridden intensive care unit patients who are mechanically ventilated.



9. KAYNAKLAR

- 1- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001:systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747-57
- 2- Mannino DM. Epidemiology and Global Impact of Chronice Obstructive PulmonaryDisease. Sem Respir Crit Care Med 2005; 26:204-10
- 3- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.
- 4- Türk Toraks Derneği KOAH koruma, tanı ve tedavi raporu, Türk Toraks Dergisi 2014, S1-S67
- 5- Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: S28-S38.
- 6- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 2004; 350: 2645-53.
- 7- Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 418-24.
- 8- Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 2006; 38: 41-70.
- 9- Mannino DM, Holguin F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med: COPD Update 2006; 1: 114-20.
- 10- Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L.Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respiration 2001; 68: 4-19.
- 11- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.
- 12- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28: 523-32.
- 13- Menezes AMB, Pareiz-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic Obstructive pulmonary Disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366: 1875-81.

- 14- Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 227-83.
- 15- Buist AS, Mc Burnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
- 16- Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
- 17- De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1851-4.
- 18- Molino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
- 19- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
- 20- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive Pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
- 21- Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 195-205.
- 22- Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370: 751-7.
- 23- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
- 24- Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the “Dutch hypothesis”. *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
- 25- Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-28.
- 26- Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-85.
- 27- Barnes PJ. The Cytokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 41: 631-8.
- 28- Barnes PJ. Immunology of Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. *Nature Reviews* 2008; 8: 183-92.

- 29- MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioksidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50-60.
- 30- Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 373-85.
- 31- Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp C, Fabbri L. Cellular and structural bases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
- 32- Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Türkkani G. The cellular inflammation of bronchial biopsies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Tuberk Toraks* 2003; 51: 123-31.
- 33- Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992-6.
- 34- Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117(suppl):23S-219S.
- 35- Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
- 36- Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. J.A. Elias, J.A. Fishman, M.A. Grippi, L. Kaiser, R.M. Senior (Eds.). McGraw-Hill: New York 1997, 697-708.
- 37- Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CATTM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:42.
- 38- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
- 39- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
- 40- Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261:274-82.
- 41- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
- 42- Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Top Respir Med* 2011;16:15-20.

- 43- Celli B, Cote C, Marin J, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12
- 44- Puhan M, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704-11.
- 45- Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007; 357: 23-38.
- 46- Lippmann M. Health effects of airborne particulate matter. *N Engl J Med* 2007; 357: 2395-402.
- 47- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *JAMA* 1994; 272: 1497-505
- 48- Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 115-22.
- 49- Aytemur Solak Z, Kaçmaz Başoğlu Ö, Erdinç E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olgularında Sigarayı Bırakma Başarısı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54: 43-50.
- 50- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;371:1171-8.
- 51- Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
- 52- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- 53- Mahler DA. The effect of inhaled β 2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:298-303.
- 54- Rodrigo GJ, Nannini LJ, Roriguez-Roisin R. Safety of Long-Acting β agonists in Stable COPD. A Systematic Review. *Chest* 2008;133:1079-87.
- 55- Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting β 2-agonists in the management of obstructive pulmonary disease. *Drug Safety* 2004;27:689-715.

- 56- Umut S, Gemicioglu B, Yildirim N, et al. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:149-52.
- 57- Kongragunta VR, Druz WS, Sharp JT. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:662-7.
- 58- Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, paralel-group, placebo controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-10.
- 59- Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:334-9.
- 60- Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999;54:287-8.
- 61- Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
- 62- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
- 63- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
- 64- Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-63.
- 65- Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
- 66- NICE. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE website 2004. www.nice.org.uk/CG012NICE guideline.
- 67- Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 26-30.
- 68- International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:283-91.

- 69- BTS Guideline. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax 2002; 57: 192-211.
- 70- Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. State of the Art. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 540-77.
- 71- Donner CF, Muir JF. Pulmonary Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. EurRespir J 1997;10:744-57.
- 72- American Thoracic Society. Pulmonary Rehabilitation –1999. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1666-82.
- 73- Savcı S, Yoğun bakım hastası ve pulmoner rehabilitasyon, In Bilgiç H, Karadağ M, eds, Pulmoner Rehabilitasyon, 2009:195-204
- 74- Stiller K. Physiotherapy in intensive care towards an evidence based practice. Chest 2000;118:1801-13.
- 75- Schonhofer B. Choice of ventilator types, modes and settings for long term ventilation. Respir Care Clinics 2002;8:419-49.
- 76- Denehy L, Berney S. Physiotherapy in the intensive care unit. Physical Therapy Reviews 2006;11:49-57.
- 77- Savcı S. Yoğun bakım ünitesinde göğüs fizyoterapisi. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:33-40.
- 78- İnal İnce D. Yoğun bakım ünitesinde solunum terapisi Yoğun Bakım Dergisi 2006;6:28-42.
- 79- Hanekom SD, Faure MS, Coetze A. Outcomes research in the ICU: An aiding in defining the role of physiotherapy. Physiotherapy Theory and Practice 2007;23:125-35.
- 80- Fink JB. Positioning versus postural drainage. Respir Care 2002;47: 769-77.
- 81- Hess D. The evidence for secretion clearance techniques. Respir Care 2001;46: 1276-93.
- 82- Hodgson C, Carroll S, Denehy L. A survey of manual hyperinflation in Australian hospitals Aust J Physiother 1999;5:185-93.
- 83- Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect of the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. N Engl J Med 1996;335:1864-9.

- 84- Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high risk patients. *Crit Care Med* 2005;33:2464-70.
- 85- Topp R, Ditrmyer M, King K, et al. The effect of bed rest and potential of rehabilitation on patients in the intensive care unit. *AACN Clinical Issues* 2002;13:263-76.
- 86- Martin AD, Davenport PD, Franceschi AC, Harman E. Use of inspiratory muscle strenght training to facilitate ventilator weaning. *Chest* 2002;122:192-6.
- 87- Sprague SS, Hopkins PD. Use of inspiratory strenght training to wean six patients who were ventilator dependent. *Physical Therapy* 2003;83:171-81.
- 88- American Thoracic Society Guidelines. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:456-65.
- 89- Clini E, Ambrassino N. Early physiotherapy in the respiratory intensive care unit. *Resp Med* 2005;99:1096-104.
- 90- Ali AN, O'Brien JM, Hoffman SP, et al. Acquired weakness, handgrip strenght, mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
- 91- Morris PE, Amanda G, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure *Crit Care Med* 2008;36:2238-43
- 92- Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory Intensive Care Unit. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:849-54.
- 93- Zafiropoulos B, Alison AJ, McCaren B. Physiological responses to the early mobilisation of the intubated, ventilated abdominal surgery patient *Aust J Physiother* 2004;50:95-100.
- 94- Porta R, Vitacca M, Gile LS, et al. Supported arm training in patients recently weaned from mechanical ventilation. *Chest* 2005;128:2511-20.
- 95- Vitacca M, Bianchi L, Sarva M, et al. Physiological responses to arm exercise in difficult to wean patients with chronic obstructive pulmonary disease *Intensive Care Med* 2006;32:1159-66.
- 96- Chiang LL, Wang LY, Wu CP, et al. Effects of physical training on functional status in patients with prolonged mechanical ventilation *Physical Therapy* 2006;86:1271-81.

- 97- Zanolotti E, Felicetti G, Maini M, et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003;124(1):292-6.
- 98- Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;24:313-22.
- 99- Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786.
- 100- Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994: 240-261.
- 101- Moore KW, O. Gosna A, Malefyt RW, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin 10. *Ann Review of Immunology* 1993;11:165-190.
- 102- Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Thorax*. 1996;51(2):143-9.
- 103- Tang P, Hung M-C, Klostergaard J. Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. *Biochemistry* 1996;35(25):8216-25.
- 104- Kurulay F, Çavda C. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg* 2006;16:143-152
- 105- Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-S40
- 106- Sewell L, Singh SJ, Williams JE, Collier R, Morgan MD. Can individualized rehabilitation improve functional independence in elderly patients with COPD *Chest* 2005;128(3):1194-200.
- 107- Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F, et al. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(12):1045-9.
- 108- Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care*. 2009;13(5):R161.
- 109- Pattanshetty RB, Gaude GS. Critical illness myopathy and polyneuropathy – A challenge for physiotherapists in the intensive care units. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15(2):78-81.
- 110- Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:479–84.

- 111- Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1414–8.
- 112- Yende S, Waterer, Tolley E.A, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006; 61(1):10–16.
- 113- Walsh JR, Morris NR, McKeough ZJ, et al. A Simple Clinical Measure of Quadriceps Muscle Strength Identifies Responders to Pulmonary Rehabilitation. *Pulmonary Medicine* 2014;2014: 1-8
- 114- Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J.* 2003 May;17(8):884-6.
- 115- Rabinovich R, Figueras M, Ardite E, et al. Increased tumour necrosis factor alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *European Respiratory Journal.* 2003;21:789–94.
- 116- Canavan J, Garrod R, Marshall J, Jackson D, Ansley P, Jewell A. Measurement of the acute inflammatory response to walking exercise in COPD: effects of pulmonary rehabilitation, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):347-53.
- 117- Mattusch F, Dufaux B, Heine O, et al. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med.*2000;21:21–4.

EK

EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

AMAÇ:

KOAH Nedeniyle Solunum Yetmezliği Gelişmiş ve Mekanik Ventilatore (Solunum Cihazına) Bağlanarak Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Hastalarda Solunumsal Rehabilitasyon Uygulamalarının Etkinliğinin Araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI:

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için Yoğun Bakımda KOAH (Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı) sonucunda gelişen solunum yetmezliği olan ve solunum cihazına bağlanmış olan bir hasta olmanız gerekir.

UYGULAMA:

Yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatan hastaların hem soluk almasını sağlayan kaslarında hem de hareket etmesini sağlayan kol ve bacak kaslarında atrofi denilen erimeler gelişmektedir. Bu araştırma amacıyla size yoğun bakımda kas fonksiyonunuzun gerilemesini engellemek ve daha rahat soluk almanızı, daha erken dönemde ayağa kalkmanızı sağlamak açısından egzersiz programı uygulanacaktır. Size uygulanacak egzersiz programını planlayabilmemiz için kol ve bacak damarlarınızı değerlendirilmemizi sağlayacak ultrason yapılacaktır. Sizin kolunuzdan 2 adet tüpe venöz kan (kolunuzdan) örneği alınacaktır. Alınan bu kan örneklerinin serumları Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarın da çalışılacaktır. Kas kaybınıza neden olan bazı belirteçler bu kanlarda bakıldıktan sonra bu kanlar imha edilecektir. Egzersiz uygulaması sırasında kol ve bacak kaslarınızı güçlendirmek için fizyoterapist tarafından bir takım egzersizler yaptırılacak veya bir kısmınıza cilt üzerine yerleştirilen elektrod denilen yapışkan bantlar yardımıyla size zarar vermeyecek sadece kaslarınızda seyirme şeklinde kasılmalar oluşturacak elektriksel uyarılar verilerek kaslarınızın çalışması ve güçlenmesi sağanacaktır.

SORUMLULUKLARINIZ:

Araştırma ile ilgili olarak 2 adet venöz kan örneği vermek ve size uygulanacak olan egzersiz programına devam etmek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi çalışma dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI:

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30 ‘dur.

KATILIM SÜRESİ:

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 yıl dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR:

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar sizin kas fonksiyonunuzun gerilemesini önleyecek egzersiz programı yapılması, bu çalışmadan çıkarılan sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması, yalnızca araştırma amaçlı olup ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceğidir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLERİ:

Size uygulanacak olan aktif-pasif egzersizlerde dinlenme ile gerileyen kaslarda ağrılar oluşabilir. Ayrıca elektriksel kas uyarısı işlemi uygulanıyorsa, yine uyarı şiddetine göre kaslarda ağrı, yanma hissi oluşabilmektedir.

Kan alma işlemi uygulanacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER:

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler bulunmaktadır.

ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI:

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız gibi nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DIĞER TEDAVİLER:

Solunumsal rehabilitasyonun egzersiz uygulamaları, elektriksel kas uyarısı uygulamaları dışında yoğun bakım ünitemizde solunum cihazına bağlı hastalarda uygulanan diğer uygulamaları hastaya pozisyon verme, postüral drenaj denilen balgam söktürme teknikleri, beslenme tedavisinin düzenlenmesi, psikolojik destek gerektiren hastalarda psikolojik tedaviler (davranışsal veya ilaç tedavileri) uygulanabilen diğer tedavilerdir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0507.739.18.42 no.lu telefondan Dr.Olcay AKAR’a başvurabilirsiniz.

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Çalışmayı destekleyen kurum *AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ*'dir.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA YAPMAM GEREKENLER:

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK:

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 (üç) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm

açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

