

Necmiye Funda
COŞKUN

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KRONİK AKCİĞER HASTALIKLARINDA PULMONER
GAZ DEĞİŞİMİ VE VENTİLASYON DİNAMİKLERİNİN
SAPTANMASI İLE SOLUNUM FİZYOPATOLOJİSİNİN
İNCELENMESİ**

NECMİYE FUNDA COŞKUN

DOKTORA

BURSA-2023



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**KRONİK AKCİĞER HASTALIKLARINDA PULMONER GAZ
DEĞİŞİMİ VE VENTİLASYON DİNAMİKLERİNİN SAPTANMASI
İLE SOLUNUM FİZYOPATOLOJİSİNİN İNCELENMESİ**

Necmiye Funda COŞKUN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER

BURSA-2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “Kronik Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Gaz Değişimi ve Ventilasyon Dinamiklerinin Saptanması ile Solunum Fiziopatolojisinin İncelenmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Necmiye Funda Coşkun
22.01.2023

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı: Necmiye Funda COŞKUN

Anabilim Dalı: Tıp Fakültesi Fizyoloji

Tez Konusu: Kronik Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Gaz Değişimi ve Ventilasyon Dinamiklerinin Saptanması ile Solunum Fizyopatolojisinin İncelenmesi

ÖZELLİKLER	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	☐	
Dış Kapak Sayfası	■	☐	
İç Kapak Sayfası	■	☐	
Kabul Onay Sayfası	■	☐	
Sayfa Düzeni	■	☐	
İçindekiler Sayfası	■	☐	
Yazı Karakteri	■	☐	
Satır Aralıkları	■	☐	
Başlıklar	■	☐	
Sayfa Numaraları	■	☐	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	☐	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	☐	
Kaynaklar	■	☐	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN.....	ii
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TÜRKÇE ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Egzersizin Solunum Üzerine Etkisi.....	3
2.2 Egzersiz ve Enerji.....	5
2.3 Egzersizde Oksijen Kinetiği.....	6
2.4 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	8
2.5 Akciğer Kanseri.....	15
2.6 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis.....	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	31
6. KAYNAKLAR.....	35
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	38
8. EK-1.....	39
9. TEŞEKKÜR.....	41
10. ÖZGEÇMİŞ.....	42

TÜRKÇE ÖZET

Kronik akciğer hastalıklarında pulmoner gaz değişimi ve ventilasyon dinamiklerini incelemek amacıyla bu araştırma amaçlanmıştır. Kronik akciğer hastalıklarının toplumda en sık rastlanılanı olması sebebiyle Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan olgular ile akciğer kanseri eşlik ettiği zaman olan değişiklikler ve restriktif paternde solunum yetmezliğine neden olan interstisyel akciğer hastalığı prototiplerinden olan idiyopatik pulmoner fibrozisli olgular hem solunum fonksiyon testleri hem de kardiyopulmoner egzersiz testleri ile değerlendirilmiştir. Ventilasyon volümleri, anaerobik eşik ile ilişkili olarak üç hastalık durumunda fark olup olmadığı araştırılmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH'lı (Grup 1) 10, akciğer kanserli (Grup 2) 9 ve idiyopatik pulmoner fibrozisli (Grup 3) 8 olgu çalışmaya alındı. Grupların yaş ortalamaları sırasıyla $65,00 \pm 3,17$; $66,67 \pm 2,70$ ve $62,50 \pm 3,25$ yıl idi. Grup 1 ve 2'de obstrüktif solunum yetmezliği mevcut iken Grup 3'de restriktif solunum yetmezliği vardı. Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) standart protokol ile uygulandı. Maksimum oksijen tüketimi (VO_{2max}) Grup 1'de $14,29 \pm 1,17$ saptanırken Grup 2'de $13,31 \pm 1,31$, Grup 3'de $12,50 \pm 1,76$ saptandı. Anaerobik eşik değerleri sırasıyla Grup 1'de $0,70 \pm 0,04$ ve Grup 2'de $0,68 \pm 0,03$; Grup 3'de $0,71 \pm 0,12$ olarak saptandı. Solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde Grup 3'ün FEV_1 , FEV_1/FVC değerleri diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Oksijen nabzının beklenen değeri ve RR arasında da anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Sonuç olarak kronik akciğer hastalıklarında ventilasyon dinamikleri bozulmaktadır.

Anahtar sözcükler: KPET, KOAH, akciğer kanseri, idiyopatik pulmoner fibrozis, anaerobik eşik

İNGİLİZCE ÖZET

Investigation of Respiratory Physiopathology by Determination of Pulmonary Gas Exchange and Ventilation Dynamics in Chronic Lung Diseases

This study was aimed to examine the pulmonary gas exchange and ventilation dynamics in chronic lung diseases. Since chronic lung diseases are the most common in the society, patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), changes when lung cancer accompanies, and cases with idiopathic pulmonary fibrosis, which is one of the prototypes of interstitial lung disease that causes respiratory failure in a restrictive pattern, perform both pulmonary function tests and cardiopulmonary exercise. evaluated with tests. It was investigated whether there was a difference in the three disease states in relation to ventilation volumes and anaerobic threshold. Ten patients with COPD (Group 1) and 9 patients with lung cancer (Group 2) who applied to the Bursa Uludag University Chest Diseases outpatient clinic were included in the study. The mean age of Groups were 65.00 ± 3.17 ; 66.67 ± 2.70 and 62.50 ± 3.25 years. Group 1 and 2 had obstructive respiratory failure; Group 3 had restrictive respiratory failure. Cardiopulmonary exercise tests (CPET) were performed with a standard protocol. Maximum oxygen consumption (VO_{2max}) was 14.29 ± 1.17 in Group 1, while it was 13.31 ± 1.31 in Group 2 and 12.50 ± 1.76 in Group 3. Anaerobic threshold values were found to be 0.70 ± 0.04 ; 0.68 ± 0.03 ; 0.71 ± 0.12 in Groups 1, 2 and 3. When the pulmonary function test was evaluated, the FEV1, FEV1/FVC values of Group 3 were higher than the other two groups ($p < 0.05$). A measurement indicator was also detected between the expected value of the oxygen pulse and the RR ($p < 0.05$). As a result, ventilation dynamics deteriorates in chronic lung diseases.

Key Words: CPET, COPD, lung cancer, idiopathic pulmonary fibrosis, anerobic threshold

1. GİRİŞ

Pulmoner patofizyolojinin değişmesi sonucu Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'da sınırlı bir egzersiz kapasitesi vardır. Anormal gaz değişimi, kardiyak işlevlerdeki bozulma, solunum kas disfonksiyonu, nutrisyonel dengesizlikler ve dispne egzersiz kapasitesinin sınırlanması sebeplerinden biridir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularının fonksiyonel kapasiteleri, submaksimal egzersizlerdeki dayanıklılık süreleri ve maksimal egzersiz performansları, aynı yaş ve cinsteki kişilerle karşılaştırıldığında genellikle azalmıştır. KOAH'da egzersiz kapasitesinin azalması olguların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Egzersiz kapasitesini azaltan faktörler içerisinde en önemlisi solunumun kısıtlı olmasıdır. Egzersiz sırasında KOAH olgularında tidal volüm artışı artmış artık kapasite sonucunda yeterli olamaz, böylelikle de pik ventilasyon düşük gerçekleşir. KOAH'da hiperinflasyon gerçekleşir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) ile bunu gösterebilmek mümkündür. Artık volüm (RV), fonksiyonel artık kapasite (FRC) ve total akciğer kapasitesi (TLC)'nde artış hiperinflasyon göstergesidir. KOAH'da hiperinflasyon egzersiz sırasında artar. Egzersiz sırasında inspiratuvar kapasite (IC)'nin azalması ve ekspiryum sonu akciğer volümünün artması dinamik hiperinflasyonun geliştiğini gösterir (Tuna, & Sarpkaya, 2005). Egzersiz kapasitesinin düşük olmasında, akciğer mekanikleri ve solunum kaslarının fonksiyonel bozukluğu, akciğer parankim hasarı, kardiyak fonksiyon bozuklukları, kötü ve yetersiz beslenme, kondisyon bozukluğu ve değişik derecedeki psikolojik bozukluklar rol oynamaktadır. KOAH'lılarda egzersiz performansları sağlıklı olgulara göre belirgin olarak düşüktür. Bu kişilerde istirahat halinde hiperinflasyon gelişmezken egzersiz ile birlikte dinamik hiperinflasyon gelişmektedir. KOAH'lı olguların egzersiz testlerinde aerobik eşikteki oksijen tüketimi ve maksimum oksijen tüketimi azalır. Sağlıklı kişilerde egzersize solunum cevabı olarak maksimum ventilasyon hacmi (VE_{max}) ve frekans(f) artırılma yoluna gidilerek tidal volüm (TV) artırılır. Egzersiz sırasında artan oksijen ihtiyacı böylelikle karşılanır. VE_{max} 'ın maksimum istemli ventilasyonun (MVV) en çok %70'ine kadar çıkabilir. TV'ün artışı sağlıklı erişkinde ihtiyacı karşılamaya yönelikken KOAH olgularında bu artış olamamaktadır. Bu sebeple KOAH'lı kişilerde maksimum iş yükü ve

egzersiz süreleri sağlıklılara göre düşük kalmaktadır. Bu durum ventilatuvar yanıtın egzersizde sırasında artmış olan oksijen gereksinimini karşılayamaması sebebiyle gerçekleşir. KOAH olgularında dinamik hiperinflasyon oluşmasıyla egzersiz sınırlanır. KOAH'lı kişilerde hiperinflasyonu değerlendirmek için dinamik hiperinflasyonu da ölçmek gereklidir.

Akciğer kanseri ortak risk faktörü sigara olması nedeniyle olguların büyük bir çoğunluğunda KOAH eşlik etmektedir. Literatürdeki akciğer kanserli olgulardaki egzersiz testi çalışmaları postoperatif riski öngörme ve operasyon öncesinde ve sonrasındaki akciğer rehabilitasyonu gerekliliklerini belirlemek üzere yapılmaktadır. Akciğer kanserli olgulardaki KPET sonuçları altta yatan KOAH ile benzer seyrederken maligniteye bağlı kaşeksinin varlığının test sonuçlarını etkilemesi olasıdır.

İnterstisyel akciğer hastalıkları son zamanlarda ilaç tedavilerinin gündeme gelmesiyle daha fazla tanı konulur hale gelmiştir. İnterstisyel akciğer hastalıklarındaki patofizyoloji KOAH ve akciğer kanserinden tamamen farklıdır. Alveolokapiller alandaki interstisyel dokunun inflamasyon sonucunda bozulması nedeniyle akciğerdeki difüzyon bozulmaktadır. İdiyopatik pulmoner fibrozis interstisyel akciğer hastalıkları grubunda fibrozis ile seyreden hastalıkların çok klasik bir prototipini oluşturmaktadır. İPF'de alveolokapiller alanda fibroblastların aktivitesinin artması sonucunda fibrozisin başlaması ve ilerlemesidir. Alveolar ve kapiller destrüksiyon patofizyolojide yer alır. Bu durum da akciğerin kompliansında azalmayla sonuçlanır. İPF olguları restriktif solunum yetmezliği ile seyrederler. FVC azalır, FEV1/FVC korunur hatta ileri vakalarda %100'e yaklaşır. KPET testlerinde difüzyonun ve kompliansın azalması sonucunda VO_{2max} , VE_{max} ve solunum rezervi azalır.

Bu tez çalışmasının amacı kronik akciğer hastalıkları içerisinde obstrüktif paternde solunum yetmezliğinin en iyi modellerinden olan KOAH ile zeminde KOAH'ın eşlik ettiği akciğer kanserli olgular ve restriktif solunum yetmezliği modeli olan İPF olgularının egzersiz testi parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Egzersiz Fizyolojisi; akut ve kronik egzersiz sırasında vücudumuzdaki organlar ile onların fonksiyonlarını araştıran bilim dalıdır. Spor Fizyolojisi ise sportif performansın artırılması için egzersiz fizyolojisinden elde edilen verilerin gerçek yaşama uygulanmasıdır.

Egzersiz fizyolojisi yeni bir kavramdır. Fizyologlar uzun süreler klinik ve stabil yapıyla ilgilerini yöneltmişler ve egzersiz sırasında vücuttaki cevapları araştırma konusu olarak benimsememişlerdir. Çok eski medeniyetlerde egzersiz sağlık ve genellikle spor ile ilgili alanlar olarak görülmüştür. Egzersiz fizyolojisine baktığımızda alt yapısı aslında eski yunan medeniyetinde anatomi ve fizyoloji alanlarındaki deneylere dayanır. Tarihte gerçekleşen ilk egzersiz fizyolojisi deneyi 1789'da Lavosier ve Sequinin tarafından Fransa'da yapılmıştır. Genç bir adamın dinlenirken ve yemek yedikten sonra ve egzersiz yaparken oksijen değerlerini ölçerek deney gerçekleştirilmiştir. Bugün Egzersiz Fizyolojisi olarak adlandırdığımız bilim dalı iki bin yıldan daha uzun bir süre önceki doktorlar, akademik temelli anatomistler, fizyologlar ve beden eğitim uzmanları arasındaki araştırma ilişkisinden oluşmuştur.

2.1 Egzersizin Solunum Üzerine Etkisi

Solunumun asıl işlevi organizmaya oksijen (O_2) alınıp, karbondioksit verilmesidir. Herhangi bir sebeple organların O_2 ihtiyacı artabilir ve arttıkça buna uyumlu olarak solunum sistemi ile organizmaya alınan O_2 miktarı da artar. Normal koşulda sağlıklı bir erişkin dakikada 12-18 kez soluk alır. Tidal volüm yaklaşık 500 mililitredir. Dinlenmede olan bir kişi için dakika solunum volümü 5 ila 7 litre olarak gerçekleşir. Egzersiz sırasında organların ihtiyacının karşılanması için submaksimal egzersiz sırasında 120 litre, maksimal çalışmalarda 140 litreye kadar dakika solunum volümü artar. Egzersiz sırasında solunumu sağlayan kaslarda oksijen kullanımı daha da artar. Dayanıklılık çalışmaları özellikle solunum işlevini geliştirmektedir. Solunum sisteminde dayanıklılık arttığında frekans artışına çok gerek kalmamaktadır. Solunum frekansının azalmasıyla oksijenin kana geçiş süresi uzar. Dayanıklılık çalışmalarıyla akciğerlerde tidal volümünün artışı ve

egzersiz durumunda frekans düzenlenmesiyle ekonomik ortam elde edilir. Yorgunluk geciktirilip, günlük yaşamda verim artar. Daha çabuk dinlenme oluşturulur (Tuna, & Sarpkaya, 2005).

Egzersizde; inspiratuvar merkez uyarılır, çünkü ventilatuvar ihtiyaç artmıştır. Periferik ve merkezi kemoreseptörler kanda oksijen miktarı düşüncü ve pH'ın düşmesi ve/veya karbondioksidin artması sonucunda solunum merkezini uyarır. Egzersiz başlamadan önce veya ilk dakikalarda kanda metabolik değişiklikler olmadığı halde solunum artmaktadır Egzersizde solunum çok önemlidir. Egzersizin kısıtlayıcısı olabilir. Egzersize solunum cevabı üç fazda incelenmektedir. Faz I'de (hızlı yükselme fazı) egzersiz başlamadan önce serebral korteksten kaslara giden uyarılar solunum merkezinden geçer. Böylelikle solunum merkezi uyarılır. Egzersize başlandığında ise aktif kasların oluşturduğu uyarılar solunum merkezine uğrayarak solunumu artırır. Kimyasal değişim ise henüz başlamamıştır. İkinci faz yavaş yükselme fazı olarak düşünülebilir. Egzersiz başladıktan yaklaşık yirmi saniye kadar sonra başlamaktadır. Merkezi uyarılar ve kaslardan çıkan uyarılar ile medulla oblongatada solunum sinirleri uyarılır. Üçüncü fazda başlıca organizasyon mekanizmaları stabil olur ama bu süreçte kemoreseptörler ve vücut sıcaklığında değişimler olmaktadır.

Dinlenim sırasında solunum sistemi %2 gibi enerji harcarken egzersiz sırasında tüketilen oksijenin %15'i solunum kasları için kullanılır. Eğer akciğerde KOAH gibi bir hastalık var ise bu oran %40'a kadar yükselir. Ventilasyon sağlıklı erişkinde egzersiz performansı üzerinde sınırlayıcı değildir. KOAH olanlarda ise sınırlayıcı olabilir.

İdmanlı olmayanlarda arter kanında karbon dioksit ve H⁺ iyonun yükselir. Egzersiz yaparken dispne nedenlerinden birisidir. Ventilasyon için güçlü bir uyarı vardır ama solunum kasları erken tükeneceği için dispne başlar. Egzersiz sonrası öksürük sebebi solunum yollarında su kaybının sonucunda havayollarında ortaya çıkan irritasyondur. Egzersizde oksijen ihtiyacı artmaktadır. Hiperventilasyon başlar. Hiperventilasyonla oksijenizasyon düzelmez ama karbondioksitin ileri derecede atıldığı için bu sefer de karbondioksit düzeyi düşmektedir.

Oksijen miktarının arteriyel ve venöz farkına arterio-venöz oksijen farkı denir. Dinlenirken yüz mililitrede beş mililitredir. Çalışan kaslar egzersiz sırasında daha fazla

oksijene gereksinim duyarlar. Kaslar egzersiz sırasında kandan daha fazla oksijen alırlar. Kas çalışırken venöz kanda oksijen miktarı sıfıra kadar düşebilirken, sağ atriumdaki oksijenasyon miktarı ise yüz mililitre kan için iki ila dört mililitre kadardır. Egzersiz süresince arterio-venöz oksijen farkı yüz mililitre kan için onbeş ila onaltı mililitredir. Egzersiz sonrasında oksijen tüketimi artar. Egzersiz yaparken hemoglobin ve myoglobuline bağlı oksijen tüketilir ve yerine koymak gerekir.

2.2 Egzersiz ve Enerji

Egzersizin temel sürdürülebilirliği hücredeki enerji metabolizması ile ilişkilidir. Hücrenin ihtiyacı olan adenosin trifosfat (ATP) üç değişik yol ile elde edilmektedir.

1) ATP-PCr sistemi, 2) Glikolitik sistem ve 3) Oksidatif sistem. Enerji elde edilirken oksijensiz ortam var ise o zaman bu süreç anaerobik süreç; oksijen kullanılarak enerji elde ediliyorsa aerobik süreç olarak adlandırılır. Yüksek yoğunlukta sprint tarzı aktivitelerde ATP ve fosfokreatinin (PCr)'in deposundan kaslar kısa sürede enerji elde edebilirler. Bu sürede laktik asit ortaya çıkmaz dolayısı ile alaktik enerji elde edilmesi olarak isimlendirilir. Egzersiz sürer ise ATP gereksinimi artar ve glikolizis ve oksidatif sistemler ile bu açık kapatılmaya çalışılır. Sprint tarzı aktivitelerde ATP-PCr sisteminin desteklenmesi gerekir. Kan laktat düzeyi egzersiz sırasında yirmi kat kadar artar. Laktik asit artışı sonucunda, pH düşer bunun sonucu olarak da glikolitik enzim aktivasyonları azalır. Glikojen yıkımı inhibe olur. Asit ortam liflerin kalsiyum bağlama kapasitesini azaltır böylelikle kasılma zayıflar. Egzersizdeki süre uzarsa ve birkaç dakikadan fazla sürerse oksidatif sistem çalışmaya başlar. Proteinlerin total enerjiye katkıları %5-10 kadardır. Bu katkı tabiki de egzersizin şiddet ve süresi ile bağlantılıdır. Yağlar karbonhidratlara göre daha fazla kalori sağlarlar. Fakat oksijen tüketimleri de daha fazladır. Oksidatif sistemle enerji elde edilirken kasın içeriği önemlidir. Mitokondri sayısı, oksidatif enzimlerin miktarı, kapillerin sayısı, myoglobulin miktarı önemlidir. Endurans antrenmanı yapıldığında mitokondrilerin sayısı, kapillerlerin sayısı, myoglobulin miktarı, oksidatif enzimlerin miktarı, yavaş kasılan liflerin ise alanı artar. Bu gelişme VO_{2max} kapasitesini artırır. Enzim miktarlarındaki artış en önemli artıştır. Maksimal oksijen

tüketimi tanımı şu şekildedir. Vücudumuzun tüketebileceği en yüksek oksijen miktarıdır. Dayanıklılığı önemli ölçüde gösterir. Sedanter erkeklerde 30-35 ml/kg/dak, kadınlarda 25-30 ml/kg/dak dır. Bu değer mesafe koşucularında 65-70, futbol, basketbol gibi takım oyuncularında 60-65 civarındır. Dayanıklılık başarısı; 1) VO_{2max} , 2) Koşu ekonomisi (aynı tempodaki aktivitede daha düşük enerji harcamak), 3) Yüksek oranda yavaş kasılan kas lifine sahip olmak, 4) Yüksek laktat eşiği ile yakından ilişkilidir.

Egzersiz başladığı zaman oksijenin akciğerlerden kas hücresine ulaşması ve oksidatif yolla enerjini elde edinimi için zaman yeterli değildir. Başlangıçta enerji ATP-PCr ve glikolitik sistemler yolundan sağlanır. Eğer yeterli oksijenin sağlanamaz ise oksijen açığı kavramını gündeme gelir. Egzersiz sonrasında artmış oksijen tüketiminin önemli sebeplerinden biri başlangıçtaki bu açıktır. Egzersiz başladıktan sonra ilerleyici bir artış gösteren oksijen tüketim değerleri daha ileri dönemlerde stabil bir noktaya (steady state) gelir. Egzersiz bittikten sonra oksijen tüketimi azalır fakat gene de yüksek düzeyini korur. Egzersiz sonrasında artmış oksijen tüketimi (EPOC, Excess Post-exercise Oxygen Consumption) olarak adlandırılır.

Laktat eşiği (anaerobik eşik): Dinlenim değeri üzerinde laktik asitin birikmeye başladığı nokta olarak tanımlanır. Dört mmol/L kan laktat düzeyine ulaşılan egzersiz şiddeti ise aerobik ve anaerobik enerji sistemlerinin kesiştikleri noktadır. Enerji elde etmede anaerobik glikolitik enerji sistemine dönüş olarak tarif edilir. Benzer VO_{2max} değerine sahip olan iki sağlıklı kişiden threshold değeri VO_{2max} 'ın daha büyük bir yüzdesinde olan yani laktat eşiği yüksek olan yüksek tempoya daha dirençlidir. Laktik asit birikimi sonrasında oluşan yorgunluk daha geç oluşacaktır.

2.3 Egzersizde Oksijen Kinetiği

Oksijen kinetiği demek metabolik ihtiyaca göre O_2 alınmasını; dolaşım sistemi ile organlara taşınmasını ve oksijenin de organlar tarafından alınarak kullanılmasını tanımlar (Demir, & Filiz, 2004). 1923'de Hill ve Lupton orta şiddette egzersizde oksijen tüketiminin (VO_2) exponential olarak yükseldiğini gösterdiler. Teknik yıllar içerisinde

gelişerek “breath by breath” her nefeste metabolik parametlerin ölçülme yöntemi ile oksijen tüketimi incelenebilmiştir.

Birinci dönem: Bu dönem egzersizin ilk saniyelerini ifade eder. VO_2 'deki artış olur. Kalp debisi artar. Pulmoner kan akımı artar. Venöz oksijen miktarı azalır. Kan akımı artarken VO_2 de artar. Bu iki parametre egzersize başladıktan sonra ani bir artış gösterir. Dakika ventilasyon (VE) ise dinlenme seviyesinde kalır, sonrasında artar. VE artmadan VO_2 'deki artışın sebebi ise kalp hızındaki artma neticesinde akciğerlerde kan akımının artışıdır. Egzersiz sırasında metabolik hız artar böylelikle VO_2 ve VCO_2 artar. Kasılmakta olan kas dokusunda arteriovenöz genişleme görülür. Artan venöz CO_2 ve azalmış venöz O_2 basıncı alveolokapiller yüzeyden gaz değişimi basıncını artırmaktadır. Birinci dönemde VCO_2 'deki artış VO_2 'deki artışa benzer. Solunum oranı ($R=VCO_2/VO_2$) dinlenme değerlerine yakın bir seviyede gözlenmektedir.

İkinci dönem: Bu dönemde gözlenen VO_2 artışının kasılan kasa bağlı olduğu varsayılır. VO_2 orta dereceli egzersizde exponential şekilde artar ve kararlı düzeye gelir. Egzersiz sırasında kaslardan gelen kan akciğerlere ulaşır. Bu dönemde VO_2 kasların oksijen tüketimini göstermektedir. Kas kasılırken oksijen tükettiği için venöz kanda oksijen içeriği azalır. Kemoreseptörler aracılığı ile hipoksemi değerlendirilir ve akciğerlerde oksijen tüketimi de artar. Bu dönemdeki VCO_2 artışı monoexponential şekildedir. Zaman sabiti O_2 'ye göre uzamıştır. Solunum sabiti dönem 2'ye geçerken azalmaktadır.

Üçüncü dönem: Kararlı dönemdir. Orta düzeyde egzersiz sırasında üçüncü dakikadan sonra ulaşılır. VO_2 stabil olur. Olgu testin sonuna, yorulana kadar bu dönem devam etmektedir. VO_2 kinetiği egzersizin ağırlığı artınca değişim gösterir. Kan laktik asit düzeyi artınca VO_2 zaman sabiti uzar. Dolayısıyla artmış kan laktat seviyesi anaerobik glikolizi göstermektedir. Ağır egzersiz sırasında VCO_2 cevabı artış gösterir. Metabolik asidoz gelişir ve bunu kompanse etmek için hiperventilasyon ortaya çıkar. Solunum merkezi olarak düzenlenirken periferik kemoreseptörler de solunum üzerine düzenleyici etki gösterir. Kemoreseptörler O_2 ve pH duyarlıdır. Hiperventilasyon karotid cisimcik

tarafından düzenlenmektedir. Orta şiddette egzersiz sırasında kararlı durumda VO_2 'deki artma kasın oksijen tüketiminin artışına eşitlenir. Kararsız koşulda VO_2 kas oksijen tüketiminden ayrıca değerlendirilmelidir. Kas çalışıp kasıldıkça oksijen azalmaktadır. Kaslarda venöz kanda oksijen azalınca arteriyo-venöz oksijen farkında artış olur. Pulmoner kan akımında artış gerçekleşir (Jones, 1988; Özer, 2001; Wasserman, Hansen, Sue, Stringer, & Whipp, 2005).

İyileşme dönemi egzersiz bittikten sonraki kişinin bazal VO_2 seviyesine ulaşınca kadar geçen zamana verilen isimdir. Bu dönemde VO_2 'nin iki komponenti bulunur.

Egzersizin başında oksidatif fosforilasyonla gerekli ATP sentezlenmediği zaman hücre içi diğer yüksek enerjili kaynaklar kullanılır. Bunlar yüksek enerjili fosfatlar ve anaerobik glikoliz sonucu geçici laktat üretimidir. Yüksek seviyeli egzersizde yüksek enerjili fosfatların kullanımı ile venöz O_2 depolarındaki azalmanın toplamı akciğer dışından tüketilen oksijeni temsil eder. Buna oksijen açığı denir. Kısa süreli orta dereceli egzersizden sonra iyileşme döneminde görülen ve bazal seviyenin üzerindeki oksijen tüketimine oksijen borcu denir. Bu değer yaklaşık olarak oksijen açığına eşittir. Ağır egzersizde laktik asidoz oluşur ve bu koşulda VO_2 artışı daha yavaş gözlenir. Bu şartlar altında yapılan egzersiz sonrası gözlenen oksijen borcu oksijen açığından daha fazladır. Böyle bir egzersiz kişinin homeostazisini bozar, oksijen tüketimini artırır ve iyileşme dönemini uzatır.

2.4 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Solunum sistemi sadece akciğerlerden oluşmaz. Solunum mekanizmasının ana hedefi vücut için gereken oksijeni alarak dokulara taşımak ve dokularda oluşan karbondioksiti dışarı atmaktır (Yıldırım, 2002). Solunum fonksiyonlarının bozulması ciddi sağlık sorunlarını beraberinde getirir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) akciğer hastalıkları içerisinde görülme sıklığının en fazla olduğu mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Hastalığın prevalans, morbidite ve mortalitesi en önemli sebep olan sigara tüketiminin artmaya devam etmesi sebebiyle her geçen gün artmaktadır. Her yıl yaklaşık iki milyon

kişi KOAH nedeniyle ölürken, akciğer hastalıkları içerisinde ölüm sıralamasında 3. Sırayı oluşturmaktadır. KOAH aynı zamanda toplumsal bir sorundur ve büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Prevalansı %10-15 arasındadır.

KOAH ile ilgili patofizyolojik değişiklikler, akciğerin her alanında görülür. Ağır KOAH durumunda kor pulmonale gelişirse pulmoner dolaşım bozulur ve sağ ventrikül yükü artar. Sistemik enflamatuvar yanıt nedeniyle solunum kasları ile diafragma etkilenir. Hastalığın ağırlık derecesi zaman içerisinde artar.

Risk faktörleri arasında başlıca sigara tüketimi yer alır. Mesleksel maruziyetler, genetik olarak alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği, özellikle kırsalda organik yakıt kullanımı, beslenme bozuklukları, çocuklukta enfeksiyonlar, genetik yatkınlığın varlığı, havayolu aşırı duyarlılığındaki artış ve astım diğer risk faktörleri içerisinde sayılmaktadır. Sigara tüketimi ile KOAH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Her sigara tüketenin KOAH olmayışı ise genetik faktörlerle açıklanmaktadır. Son zamanlardaki görüş KOAH'ın, bireysel genetik duyarlılık ile olumsuz  evre faktörlerinin karşılıklı etkileşimi sonucu geliştiğidir.

KOAH içerisinde iki patofizyolojik yol bulunmaktadır. Bunlardan birincisi kronik bronşit zemininde KOAH gelişmesidir. Buradaki temel özellik büyük havayollarından aşırı mukus salgılanmasıdır. Sigara ve iritanların maruziyeti ile submukozadaki bez hücrelerindeki sayı ve büyüklük artışı olur. Goblet hücreleri sayısında artış olmaktadır. Epitel hücreleri atrofiye uğrar. Squam z metaplazi gerçekleşir. Silialı hücrelerin sayısı ve silya uzunluğu azalır. Bronşlardaki değişiklikler bronşların tüm tabakalarını ve peribronşial alanı etkiler. Bronş mukozasına bakıldığında normal ve hipertrofi ile atrofi olan alanların yanyana olduğu görülür. Hastalık ilerledikçe bronşların mukozası atrofiye olur. Muk z salgılama azalmaktadır. Hava yolu epitelinde ise subm kozal bezlerin olduğu kısımlarda T lenfosit ve nötrofil, subm kozada ise T lenfosit ve makrofaj hakimiyetinde enflamasyon görülür. İflamasyon hastalığın başlangıç dönemlerinde de bulunmaktadır. Enflamasyon, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümende ilerleyici daralmaya yol açar (Chanez, Vignole & Bousquet, 1997). Mononükleer hücreler mukozada bulunurken, bronş sıvısında nötrofil ve eozinofil bulunur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kartilaj atrofi de saptanmıştır. Kronik bronşitteki değişiklikler irreversibldir. Sigara dumanı ve

irritasyon yaratan maddeler hava yolu ve akciğer parankiminde enflamasyona sebep olur (Davies, & Novotny, 1989). Enflamasyon koruyucu ve/veya tamir mekanizmaları ile baskılanamazsa organ hasarı oluşur. Hava yolunda obstrüksiyon ve fibrozis, mukus aşırı salınımı, parankim harabiyeti sonucu oluşan amfizematöz akciğer ve damar değişiklikleri gerçekleşir. Bu fizyopatolojik değişiklik sonucunda KOAH'da kronik hava akımı azalışı ve patofizyolojik anormallikler oluşur (Fletcher, & Peto, 1997).

KOAH'ta havayolu direncinde artış saptanır. Noninvaziv testlerle bu direnci gösterebilmek mümkündür. Direnç artışının öncelikle küçük hava yollarından kaynaklanır. Çapı 2 mm'den küçük periferik hava yollarında goblet hücrelerinde metaplazi, mukusta artma, enflamasyon, kaslarda hipertropi, fibrosis, tıkanma ve hava yollarında akım kısıtlanması oluşur. Bu durum küçük veya periferik hava yolu hastalığı anlamına gelir. İnflamasyon, alveol duvarındaki hasarı oluşturur. Böylelikle alveollerin birbirine tutunmasında azalma ve hava yolunda destrüksiyon gerçekleşir. Mukus birikerek, proteaz-antiproteaz dengesinin bozulmasına ve hava yolunun stabilitesi bozulmasına yol açar.

KOAH olgularında ileri evrelerde geri dönüşsüz havayolu daralması mevcuttur. Elastin ve kollagen dokuların hasarlanması ile akciğerlerin elastik yapısı bozulur. Küçük hava yolları oblitere olur, distorsiyon gerçekleşir. Fibrozis bu elastisite kaybına katkı sağlar. Hastalığın başlangıcında reversibl obstrüksiyon olabilir. İnflamasyona bağlı olarak düz kas kontraksiyonunda artış, mukus hipersekresyonu ve mukoza ödemi reversibl obstrüksiyona sebep olabilir. KOAH'taki değişiklikler olarak submukozal ve adventisyadaki ödem, proteoglikan ve kollajen birikmesi sebebiyle artma, müköz yapılar ve goblet hücrelerinde gelişen hipertrofi ve hiperplazi, bronşiyal damarlanmada artuş, hava yolu düz kas kütleğinde gelişen hipertrofi ve hiperplazi olarak sayılabilir. Havayolunda olan bu değişiklikler remodeling olarak isimlendirilmekte ve KOAH'ta geri dönüşsüz hava akımı kısıtlanmasına neden olmaktadır.

KOAH'ta görülen ikinci patofizyolojik yol parankim hasarına bağlı olarak gelişen amfizem olarak ifade edilebilir. Amfizemin tanımı, terminal bronşiol distalinde bulunan hava boşluklarında, belirgin bir fibrozis olmadan, duvarın hasarlanması ile beraber normal olmayan ve kalıcı genişlemelerdir.

KOAH'taki enflamasyonun mekanizmaları araştırılmaktadır. Makrofajlar, T lenfositler, özellikle CD8+ T lenfositler, nötrofiller ve bunlardan salınan değişik proteazlar, oksidanlar ve toksit peptidler akciğerlerde hasar gelişimine sebep olmaktadır. Zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları direkt olarak uyarır. Aktive makrofajlardan ve epiteloid hücrelerden ve CD8+ T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaksik faktörler ortama salınır. Bronkoalveoler lavaj sıvısında makrofaj sayısı artar. Parankim hasarının boyutları ile alveol duvarında yer alan makrofajlar ve T lenfosit sayıları ilişkilidir. Makrofajlar nötrofil kemotaksik faktörleri ve proteolitik enzimlerden özellikle matriks metalloproteinazları üretirler. KOAH'lı olguların indüklenmiş balgamında yüksek miktarlarda saptanan IL-8, nötrofil için seçici kemoatraktan özellik taşır. Makrofajlardan, nötrofillerden ve epitel hücrelerinden salgılanabilir. TNF-alfa salınımı da IL-8 miktarını artırır. LTB4 ise nötrofiller için diğer güçlü kemoatraktan özellikteki sitokindir ve balgamda yüksek düzeylerde saptanmıştır. AAT eksikliği bulunan olgularda, alveoler makrofajların büyük miktarlarda LTB4 ürettikleri gösterilmiştir. Kemotaksik faktörler sonucunda hava yollarına gelen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazlar sekrete ederek hem parankim harabiyetini artırmakta, hem de mukus hipersekresyonuna sebep olmaktadır. KOAH'ta gelişen akciğer enflamasyonu sonunda proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesi bozulur. Hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişir.

KOAH'ta damarsal değişiklikler de olmaktadır. Özellikle alveoler hipoksi sonucunda hipoksik vazokonstriksiyon ve normalde kas içermeyen distaldeki damarlara doğru kas yapısı yayılır ve intimada kalınlaşma görülür. Amfizem sebebiyle pulmoner damar yatağında harabiyet sonucunda kayıp gelişir. Oluşan sekonder pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yükünü artırarak dilatasyona ve hipertrofi gelişimine yol açar. Bu klinik durum kor pulmonale olarak isimlendirilmektedir.

KOAH'ta gelişen temel fizyopatolojik değişiklik sonucunda havayollarındaki daralmayla birlikte ilk olarak ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonu gelişir. Ekspiryum sırasında fizyolojik olarak bronşlar daralırken enflamasyon ile birlikte bu daralma daha fazla olmakta ve klinik olarak bulgu vermektedir. Burada iki ana patoloji gerçekleşir. Birincisi akciğer parankiminin proteolitik hasarlanmasıdır. Hasar, akciğer esnekliğinde

kayıba, amfizem gelişimine sebep olur. Akciğerlerde elastisitenin azalması sonucunda alveoller hava yollarını açmak için uyguladıkları çekme gücünde azalma olur. Hava yolları daralır. Hava yolları ise ekspiryumda erken kapanarak içeride hava kalmasına yani statik hiperinflasyona neden olur. Diğer patoloji ise küçük hava yolu hastalığı olarak ifade edilebilir. İnflamasyon ve peribronşiyal fibrozis küçük hava yollarını etkileyerek buraların daralmasına yol açar. Küçük hava yolu hastalığı; hava yolu direncinde artışa ve maksimum ekspirasyondaki akım hızında azalışa neden olur.

KOAH'ta patolojik değişiklikler akciğerde düzenli bir dağılım göstermez. KOAH'da diffüz bir hasarlanma söz konusu olmayabilir. Kimi alanlar daha fazla etkilenmişken bazı alanlar daha az etkilenir. Kronik bronşit olguları patolojisi incelendiğinde hava yolu daralması düzensizdir. Amfizemli alanlar bölgelere göre değişir. Bunun sonucunda ventilasyon bölgesel olarak değişir. Ekspiryum sonunda pozitif basınç geliştikten sonra perfüzyon da bozulur. KOAH'da gaz değişiminin bozulmasına ve hipoksemiye ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sebep olur.

Solunum fonksiyon testlerini KOAH'a tanı koymak ve hastalık derecelendirmesinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda progresyon ve prognozu da tahmin etmede faydalıdır (Pauwels, Buist, Calverley, Jenkins, & Hurd, 2001). KOAH için akciğer fonksiyonlarındaki bozukluklar tanı için önemlidir. Zorlu akım hızının (FEV) fonksiyonel vital kapasiteye (FVC) oranı Tiffenau indeksi olarak isimlendirilir ve %70'den düşük olması durumunda akım kısıtlanması olarak kabul edilir (Özer, 2001). İstirahat halinde artık volüm (RV), fonksiyonel artık kapasite (FRC) ve bazen de total akciğer kapasitesinde (TLC) artışa sebep olur. Akciğerler aşırı havalandığı zaman inspiratuvar kasların istirahatteki uzunluğu kısalmış ve böylelikle kasların kasılma gücü azalır.

KOAH'ta sabit bir ekspiryum akımı azalması bulunur. Zorlu vital kapasite manevrası ile elde edilen değerlerde tanı konulabilir. Akım volüm eğrisine bakıldığında başlıca FEV₁, FEV₁ / FVC, PEF, FEF₂₅₋₇₅, FEF₇₅, FEF₅₀, FEF₂₅ hesaplanabilmekle birlikte en sık kullanılan ölçüt FEV₁'dir. FEV₁ hastalığın ağırlığını belirlemede kullanılır. Her yıl FEV₁ azalmaktadır. KOAH olgularında azalışın fazla olması kötü prognostik faktördür. Yılda elli mililitreden daha fazla azalma hızlı progresyonu göstermektedir. FEV₁/FVC Tiffenau indeksi olarak da bilinmektedir. En sık kullanılan parametredir. Nöromusküler

hastalıklar ve restriktif akciğer hastalıklarında sabit kalırken obstrüktif akciğer hastalıklarında bu oran düşer. FEV_1/FVC hafif dereceli KOAH için duyarlı iken orta ve ağır dereceli KOAH'ta en yararlı parametre FEV_1 'dir. PEF takibi tedaviye yanıtı izlemede ve bazen de diurnal değişiklikleri saptamada yararlıdır. Ancak ileri dereceli amfizemde PEF değerine güvenilmemelidir. Çünkü PEF'te orta dereceli azalma varken FEV_1 ileri derecede azalmış olabilir.

Hava Yolu Direnci (Raw) alveoler basıncın akıma oranıdır. Hava yolu iletkenliği (Gaw) ise $1/Raw$ 'dır. Ölçümün yapıldığı akciğer volümü ile ilişkili olduğundan dolayı akciğer volümü ile çarpılarak ifade edilir. Buna spesifik hava yolu direnci (sRaw), bunun tersine ise spesifik hava yolu iletkenliği (sGaw) denir. Raw'ın en önemli belirleyicisi hava yolu çapıdır. Body pletismograf ile "forced oscillation" tekniği ile ölçülür.

Akciğerin statik volümleri için başka tekniklere ihtiyaç vardır. Gazlı ve basınçlı metodlar ile RV elde edilebilir. RV elde edilmesi demek TLC'nin de elde edilebileceği anlamına gelir. Helyum dağılım testi, nitrojen washout ve vücut pletismografisi ile bu parametreler ele edilebilir. KOAH olgularında TLC, RV ve RV/TLC oranı artmış bulunur. Bu hiperinflasyon spirometri görünümü olarak adlandırılır. KOAH'da statik akciğer kompliansı azalırken, dinamik komplians artar.

KOAH olgularında solunum kas fonksiyonlarında azalma görülür. Hem kasların konfigürasyonu hem de sistemik enflamasyon bu konuda katkıda bulunur. Maksimum inspirasyon ve ekspirasyon basınçları (P_Imax ve P_Emax) çoğu olguda azalmıştır. P_Imax'ın normali -60 cmH₂O, P_Emax'ın normali 80-100 cmH₂O'dur.

Egzersiz Testleri ise dispnenin ayırıcı tanısında gold standart bir metoddur. FEV_1 ile orantılı olmayan dispnenin değerlendirilmesinde özellikle uygulanmalıdır. KOAH olgularında VO_{2max} düşük saptanır ve nabız yedeği artmış gözlenir. Solunum yedeği ise azalmaktadır. Oksijen nabız azalmıştır. Nabız- VO_2 ilişkisi paralel olarak sola kaymıştır. Karbondioksitin solunumsal ekivalanı artmıştır (VE/VCO_2). Ölü boşluk solunumu (VD/VT) ve $P(a-ET)CO_2$ artmıştır. PaO_2 cevabı değişkendir. $P(A-a)O_2$ genellikle artar. $PaCO_2$ cevabı değişkendir. Anaerobik eşik normal veya azalmıştır.

KOAH hastalarında fonksiyonel ile yapısal değişiklik neticesinde havayolu darlığı meydana gelir. Hiperinflasyon sonucunda ekspirasyon sonu artan bir akciğer kompliyansı vardır. Ekspiratuvar akım kısıtlanması ve amfizem neticesinde anormal havalanma artışı gerçekleşir. Dakikadaki solunum sayısı artınca ekspirasyon süresi azalır. Bu ise inspirasyon ile alınan havanın tam olarak çıkartılamamasına böylelikle de expirasyon sonu akciğer volümünde artışa sebep olur. Bunun sonucunda egzersiz sırasında ventilatuvar yetersizlik meydana gelir. Egzersiz yaparken dakikadaki solunum sayısı artarak dinamik hiperinflasyona katkıda bulunur. Sağlıklı kişiler ile KOAH'ı olan kişiler karşılaştırıldığında hasta olgularda egzersizde ventilatuvar yanıt artmıştır. Egzersiz yaparken dinamik hiperinflasyon artışı 400 mililitre miktarındadır. Dinamik hiperinflasyon bu olgularda ventilatuvar kapasitenin azalmasına sebep olur. KOAH'da laktat eşiğine daha erken girilir ve ölü boşluk ventilasyonu artar.

KOAH olgularında dispnenin varlığı ve artışı egzersiz kapasitesinde azalmaya sebep olmaktadır. KOAH'da dispne olması ve solunum iş yükünün artması sebebiyle karbondioksit üretiminde artma ve daha düşük iş yükü varken laktik asit düzeylerinde artış olmaktadır. Egzersiz sürdürme kapasitesi oldukça düşüktür ve VO_2 değeri düşük saptanır. Benzer yaş ve cinsiyet grubundaki sağlıklı erişkinlere göre, aynı iş yükünde harcanan oksijen tüketimi artmıştır. Düşük iş hızlarında artmış laktik asit görülebilir. KOAH'ta kardiyopulmoner parametrelerde sıklıkla görülen değişiklikler birçok yayında saptanmıştır (Cooper, & Storer, 2003, Gallagher, & Younes, 1986, Belman, Brooks, Ross, & Mohsenifar, 1991). Kardiyopulmoner egzersiz testinde (KPET) VO_{2pik} ve VE_{pik} azalır. VE_{pik} azalması mekanik kısıtlanma ile açıklanabilir. Solunum rezervi azalır. Anaerobik eşik düşük iş yükünde iken gözlenir. VE_{pik} / MVV artar. VE/VCO_2 artar. Ventilatuvar etkinlik azalır. $P(A-a)O_2$ ve $P(a-ET)CO_2$ artar. PaO_2 ve PCO_2 'de değişken cevap alınır. KOAH olgularında egzersiz kapasitesinin azaldığı için egzersizin erken safhalarında dispne ve birikmiş laktik asite bağlı olarak bacak yorgunluğu gelişir. KOAH'da ventilasyon/perfüzyon dengesi egzersiz sırasında daha da bozulmaktadır. Vd/Vt artış gösterir. PaO_2 ve Ph azalmaktadır. Oksijenin azalması ile ventilatuvar ihtiyaç artar. Solunum işinin artması ile birlikte hava akımı kısıtlanır ve elastisite azalır. Ventilatuvar kapasite azalır. Artmış ventilatuvar ihtiyaca rağmen ventilatuvar kapasitenin azalması

egzersiz kısıtlanmasını ve dispnenin artışı beraberinde getirir. Tidal volüm ve frekans artarak ventilatuvar ihtiyacı karşılamaya çalışır. Ekspiryum süresi egzersizde kısalmaktadır. Sonuç olarak dinamik hiperinflasyona oluşur. KOAH hastaları artmış hızda ve yüzeyel soluma ile ventilatuvar ihtiyacı karşılamak için çabalarlar. EELV artarak ekspiryumdaki akım hızı artırılmaya çalışılır. Dinamik hiperinflasyon, ekspiryumdaki akım kısıtlanması, dinlenme durumundaki hiperinflasyon düzeyi, maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi, VE ve Ti/T_{tot} oranı ile koreledir. Dinamik hiperinflasyon inspiratuvar kas uzunluğunu ve enduransını azaltmaktadır. O_2 tüketimi ve solunumun iş yükü artar. Orta ve ileri KOAH'ta ventilatuvar kısıtlanma belirteci solunum rezervinin azalmasıdır. VE_{max}/MVV oranı yüzde yüze yaklaşmaktadır. Hatta geçebilir. (O'Donnell, D'Arsigny, & Webb, 2001, O'Donnell, D'Arsigny, Fitzpatrick, & Webb, 2002, Efremidis, Tsiamita, Manolis, & Spiropoulos, 2005, Ulubay, Eyüboğlu, Şimşek, & Yılmaz, 2006).

KOAH olgularından hastalık şiddeti arttıkça egzersiz sırasında kardiyak kısıtlanma da görülür. Dinamik hiperinflasyon sebebiyle sağ kalbe venöz dönüşü ve sağ ventrikül preloadu azalır. İntratorasik basınç değişiklikleri sebebiyle sol ventrikül afterloadı artar. Pulmoner hipoksik vazokonstürksiyon sebebi ile pulmoner arter basıncın ve pulmoner vasküler dirençte artar ve ejeksiyon fraksiyonu azalır.

KOAH olgularında egzersiz sırasında parsiyel oksijen basıncı değişebilir. PO_2 artar, azalır veya normaldir. Parsiyel oksijen basıncında değişiklikler difüzyonda bozulma, şant ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği neticesinde görülür. PCO_2 artar veya düzeyini korur. V_d/V_t 'deki artma parsiyel karbondioksit basıncında değişmeye sebep olur. Solunum kaslarındaki işlevsel yetersizlik egzersizi kısıtlar. Solunum kaslarında ve diafragmada güçsüzlük egzersiz kapasitesinin sınırlanma sebeplerinden birisidir. Kas kütlesi azalır, fibrillerin tipleri değişir, kasın gücü ve enduransı azalır. Ventilasyonda artış, akciğer ve göğüs duvar kompliansında azalış sonucunda egzersiz sırasında inspiratuvar kasların basıncı artış gösterir.

2.5 Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri en önemli risk faktörü olan sigaranın içiminin her geçen yıl artması nedeniyle prevalansında artış gözlenmektedir. Akciğer kanserindeki en önemli

sorunlardan birisi erken tanı olasılığının düşük olmasıdır. Semptomların sigara içicilerde sigara bağlanıyor olması doktora başvuruyu geciktirmektedir. Akciğer kanserli olgularda sigara içiminin ortak risk faktörü olmasından dolayı KOAH insidansı da fazladır. Patofizyolojik olarak KOAH ile birlikte olduğu durumlarda solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon görülmektedir. Akciğer kanserindeki kitlenin büyük olması ya da ana bronşa bası yapması durumunda ise restriksiyon da görülebilmektedir. Akciğer kanserinden salgılanan mediatörler vücutta kaşeksiye yol açabilir. KPET değerlerinde altta yatan KOAH'a bağlı olarak da VO_{2max} değerinde azalma, anaerobik eşikte azalma görülebilir. Akciğer kanserinde bu bulgulara ek olarak kanser hücresinden salınan mediatörlerinin KPET değerleri üzerine etkisi araştırılmamıştır. Genel olarak vücut kaslarında azalma olması durumunda egzersiz kısıtlanması artabilir.

2.6 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), interstisyel akciğer hastalıkları içerisinde yer alan nedeni bilinmeyen, genellikle 60 yaşın üstünde sigara içici erkeklerde görülen, olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterninin radyolojik ve histolojik özellikleriyle ilişkili, kronik, fibrozis ile seyreden interstisyel pnömoni hastalığıdır. Müsellim ve ark. Türkiye'de yaptığı insidans çalışmasında diffüz parankimal akciğer hastalığı olan 2245 hastada İPF hastalarının insidansı 5/100.000 saptanmıştır (Müsellim ve ark, 2014). İnterstisyel akciğer hastalıkları içerisinde %19,9'unun İPF olduğu ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci hastalık olduğu görülmüştür. İPF hastalık insidans verilerine göre prevalans ise 1,5-3,5/100.000'dir (Okumuş, & Bingöl, 2018).

Nefes darlığı, öksürük ve akciğer fonksiyonlarında azalma ile karakterizedir. İPF'nin prognozu kötüdür ve kesin tedavisi yoktur. Antifibrotik tedaviler hastalığın ilerleyişini yavaşlatmaktadır. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Latin Amerika Solunum Derneği ve Japon Solunum Derneği'nin birlikteliğinde 2022 Mayıs ayında son İPF Tanı kılavuzu yayınlanmıştır (Raghu ve ark, 2022).

İPF’de alveollerde destrüksiyon başlar ve ilerleyen olgularda havayollarına kadar ilerler. İnterstisyumun fibrozis nedeni ile bozulması sonucunda solunum işi ve elastik recoil artmaktadır. Ventilatuvar fonksiyon azalarak solunum güçleşir. V_d/V_t ’nin aynı zamanda artması nedeni ile de ventilatuvar gereklilik artmaktadır. Artan bir gereklilik ve azalan bir fonksiyon sonucunda ventilatuvar yetersizlik karşımıza çıkar. İnterstisyumdaki destrüksiyon bir süre sonra kapiller yatağı da etkiler. Kapiller yatağın destrükte olması pulmoner vasküler yatağın direncinde artışa neden olur. Böylelikle de sol ventrikül doluşu azalmaya başlar pulmoner hipertansiyon gelişir. İPF hastalarında pulmoner hipertansiyon gelişmesi kötü prognostik faktördür. Kapiller yataktaki destrüksiyon hipokseminin artışına katkıda bulunur. Hipoksemi kardiyak fonksiyonun azalmasına ve debi ihtiyacının artmasına neden olur. Hipoksemi aynı zamanda ventilatuvar ihtiyacın artmasını da sağlar. İPF hastalarında hem ventilatuvar hemde dolaşımsal yetersizlik görülür. Bunun sonucunda ise egzersiz kısıtlanması ile karşı karşıya kalınır (Wasserman, Hansen, Sue, Stringer, & Whipp, 2005)

İPF olgularında ventilatuvar ihtiyacın artış nedenleri şu şekilde sıralanabilir. Uygunsuz ventilasyon, artmış ölü boşluk ventilasyonu, mekanoreseptörlerin uyarılması ve artmış santral dürtü. Artan ventilatuvar artış alveolar ve kapiller destrüksiyon nedeni ile karşılanamadığı için egzersiz intoleransı gelişir. İPF olgularında solunum rezervinde azalma görülür. Egzersiz sırasındaki ventilatuvar kısıtlanmayı en iyi gösteren parametredir. İPF’de elastisitenin artması nedeniyle gelişen mekanik kısıtlanma sonucunda tidal volüm çok artırılmaz. Solunum hızında artış ile egzersiz sırasındaki ventilatuvar ihtiyaç karşılanmaya çalışılır. Artan elastik recoil ve mekanoreseptörler yüzeysel ve hızlı bir solunuma neden olur. Ekspiryum sonu akciğer volümü fazla etkilenmez veya çok az değişir. İPF’nin ilerlediği olgularda ise akciğer volümleri oldukça azalır ve tidal volüm inspiratuvar kapasiteye yaklaşır. Bu parametre dispne şiddeti ile ilişkilidir. Hastalık ilerledikçe dispnede de artış görülür. Kapiller yataktaki harabiyet arttıkça egzersiz sırasındaki ventilasyon perfüzyon dengesizliği, difüzyonun bozulması mikst venöz parsiyel oksijen basıncında azalma ve eristositlerin destrükte kapiller yataktan daha hızlı geçmeleri sebebi ile parsiyel oksijen basıncında belirgin bir azalma görülür, hipoksemi

derinleşir. Alveoloarteriyel oksijen farkı artar ve her bir kalp atımında taşınan oksijen miktarı yani oksijen nabzı azalır. Anaerobik eşikte azalma görülür. Bunun sebebi ise kapiller destrüksiyon varlığı sağ kalpte disfonksiyon gerçekleşmiş olması veya da iskelet kaslarındaki disfonksiyon olarak açıklanabilir. Sistemik oksijen taşınmasındaki bozulma nedeni ile de laktik asidoz daha erken artar. Oksijen tüketimi/iş yükü oranı ise azalmaktadır.

IPF olgularında egzersiz sırasında gördüğümüz desatürasyon diğer interstisyel akciğer hastalıklarından daha berlirgindir. Bunun sebebi fibrozisin fazla derecede olması ve kapiller yatak destrüksiyonunun diğer interstisyel akciğer hastalıklarına göre daha fazla oluyor olması olabilir. Vasküler yatak tıkanıklığı, hipoksik vazokonstrüksiyon ve akciğer hacimlerindeki azalmaya bağlı olarak pulmoner vasküler dirençte artış akabinde de pulmoner arter basıncında artış gözlenir. Pulmoner vasküler direnç artışı nedeniyle de egzersizde kardiyak debide beklediğimiz artış görülemez (Spruit ve ark, 2005)

İPF’de egzersiz testinde VE_{max} , Vd/VT , VT/IC artar ve solunum rezervi azalmaktadır. VE_{max}/MVV oranı ve VE/VCO_2 oranı artar. Rekstirktif solunum yetmezliğinde ventilatuvar etkinlik azalmaktadır. Solunum sıklığı artar. $P(a-ET) CO_2$ artar, PaO_2 azalır, $P(A-a) O_2$ artar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2015 ve Ocak 2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde takipli KOAH'lı 10, akciğer kanserli 9, idiyopatik pulmoner fibrozisli 8 olgu çalışmaya alındı. Bu çalışma için Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 2009-11/6 karar ile etik onam alındı. Bütün olgularımız bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyarak onam verdi.

Dahil Etme Kriterleri

- KOAH tanılı olgular
- Akciğer kanseri tanısı olup opere edilmemiş tedavi almamış olan olgular
- İPF tanılı hastalar

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Oksijen kullanımı ve/veya non invaziv mekanik ventilatör kullanması
- Olguların alevlenme geçiriyor olmaları
- Oksijen düzeyi arteriyel kanda < 60 mmHg olması
- KPET yapamayacak fiziksel ya da mental engelinin olması

Hastanemiz solunum fonksiyon testleri (SFT) laboratuvarında karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) cihazı ile olguların karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçüldü. Tek soluk (single-breath) metodu ile yapılan test kuralları tüm olgulara uygulandı. Son 24 saatte sigara ve tütün ürünleri kullanmamak, son 30 dakikada bronkodilatör tedavilerini almamış olmak kriterleri arandı. Olguların oturur pozisyonda ve burunu klipsli olarak önce ekspiryum ile tüm hava çıkartıldıktan sonra total akciğer kapasitesine kadar karbonmonoksit (CO) içeren gaz karışımının inhalasyonu sağlanarak olgular on saniye nefes tuttu. Nefes tutmanın sonunda olguların ekspiryum havası analiz edilerek kana geçen CO miktarı ölçüldü.

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET)

KPET Vmax Encore (USA) cihazı ile bisiklet ergometresinde gerçekleştirildi. Artan iş yükü metoduyla maksimum egzersiz testi protokolü uygulandı. VO_{2max} , VE_{max} , VCO_{2max} vb parametreler ölçülerek değerlendirildi. Tüm olgular testten en az iki saat öncesinden itibaren yemek yememesi ve bu sürede çay, kahve, kolalı içecekler içmemeleri konusunda bilgilendirildi. Kardiyopulmoner egzersiz testleri öğleden sonra ve günün aynı saatinde yapıldı.

Her olguda test yapılmadan önce standart iki gaz karışımı ile (%26 oksijen + balans N_2 , %4 karbondioksit + %16 oksijen + balans N_2) kalibrasyon yapıldı. Olgulara üç dakikalık bazal periyod ve üç dakikalık ısınma periyodunu takiben pedallara 5-10 watt/dakika artan iş yükü uygulanarak basamaklı artan egzersiz testi yaptırıldı. Test sırasında olguların EKG, kan basıncı ve oksijen saturasyonu monitörize edildi. Toplanan veriler otomatik olarak Vialsys sistemi ile kaydedilmiştir. Test sırasında bazal periyod, ısınma periyodu ve iş yükü uygulanan dönemde maksimum oksijen alımı (VO_{2max}), pik CO_2 çıkışı (PCO_2), gaz değişim oranı (VCO_2/VO_2), dakika ventilasyonu (VE), tidal volüm (TV), solunum sayısı (f), test sonunda da olguların testi sonlandırma sebepleri kaydedildi. Elde edilen değerlerden olguların anaerobik eşik değerleri hesaplandı.

3.1 İstatiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel değerdendirmesi SPSS 28.0 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik olan veriler için Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi uygulanmıştır. Non parametrik testler için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. 3 grup olması nedeniyle gruplar arası karşılaştırmalarda post-hoc analizi olarak Tamhane analiz metodu kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz 25 erkek, 2 kadın olgudan oluşmaktaydı. Olgu grupları KOAH'lı olgular (Grup 1), akciğer kanserli olgular (Grup 2) ve idiyopatik pulmoner fibrozisli olgular (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grupların demografik bulguları Tablo I'de gösterilmiştir. Yaş ortalamaları Grup 1'in $65,00 \pm 3,17$; Grup 2'nin $66,67 \pm 2,70$, Grup 3'ün ise $62,50 \pm 3,25$ yıl idi. Olguların demografik verileri ve solunum fonksiyon testi sonuçları Tablo 1'de, kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Olguların kardiyopulmoner egzersiz testlerine ait 9'lu grafik örnekleri Şekil 1a, b, c ve Şekil 2a, b, c ve d olarak gösterilmiştir.

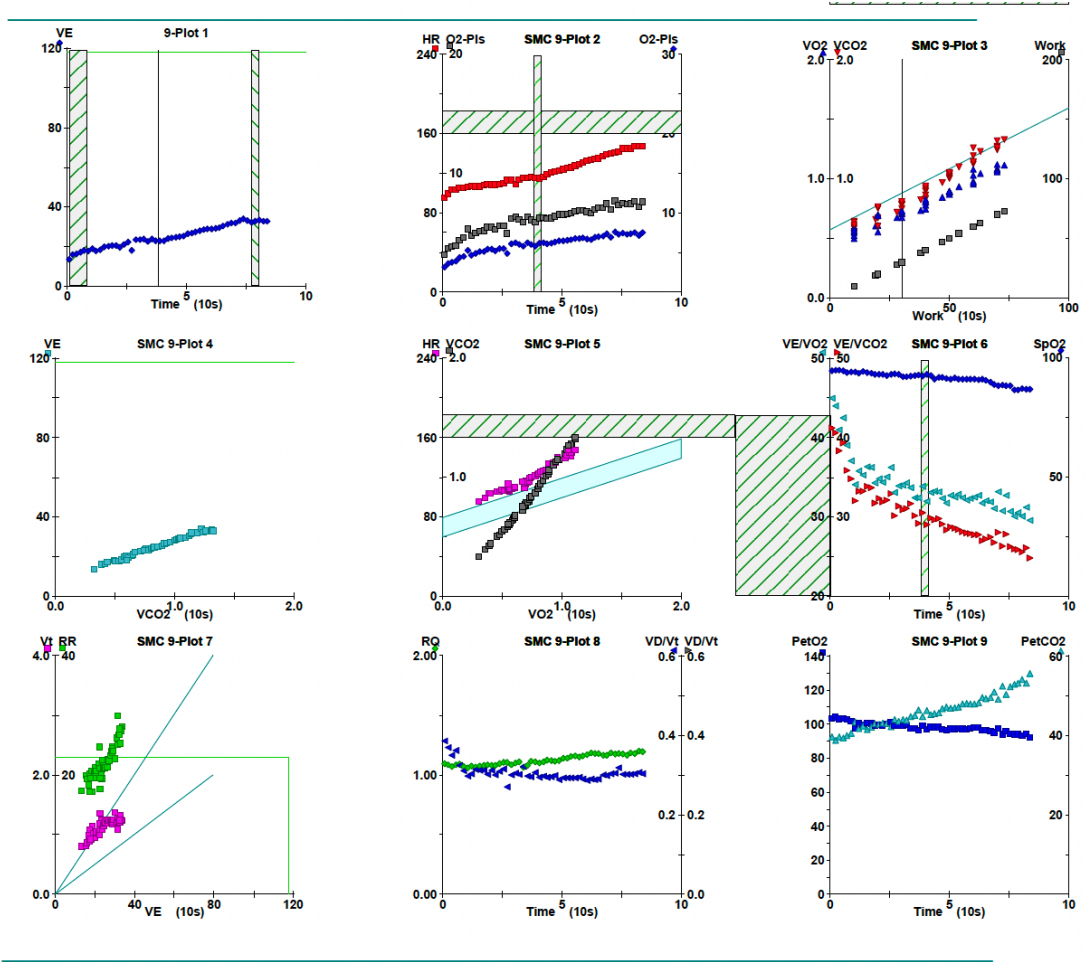
Olgu gruplarının yaş ve demografik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde Grup 3'ün FEV₁, FEV₁/FVC değerleri diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Oksijen nabzının beklenen değeri ve RR arasında da anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Tablo 1: Olguların demografik bulguları ve solunum fonksiyon testi sonuçları

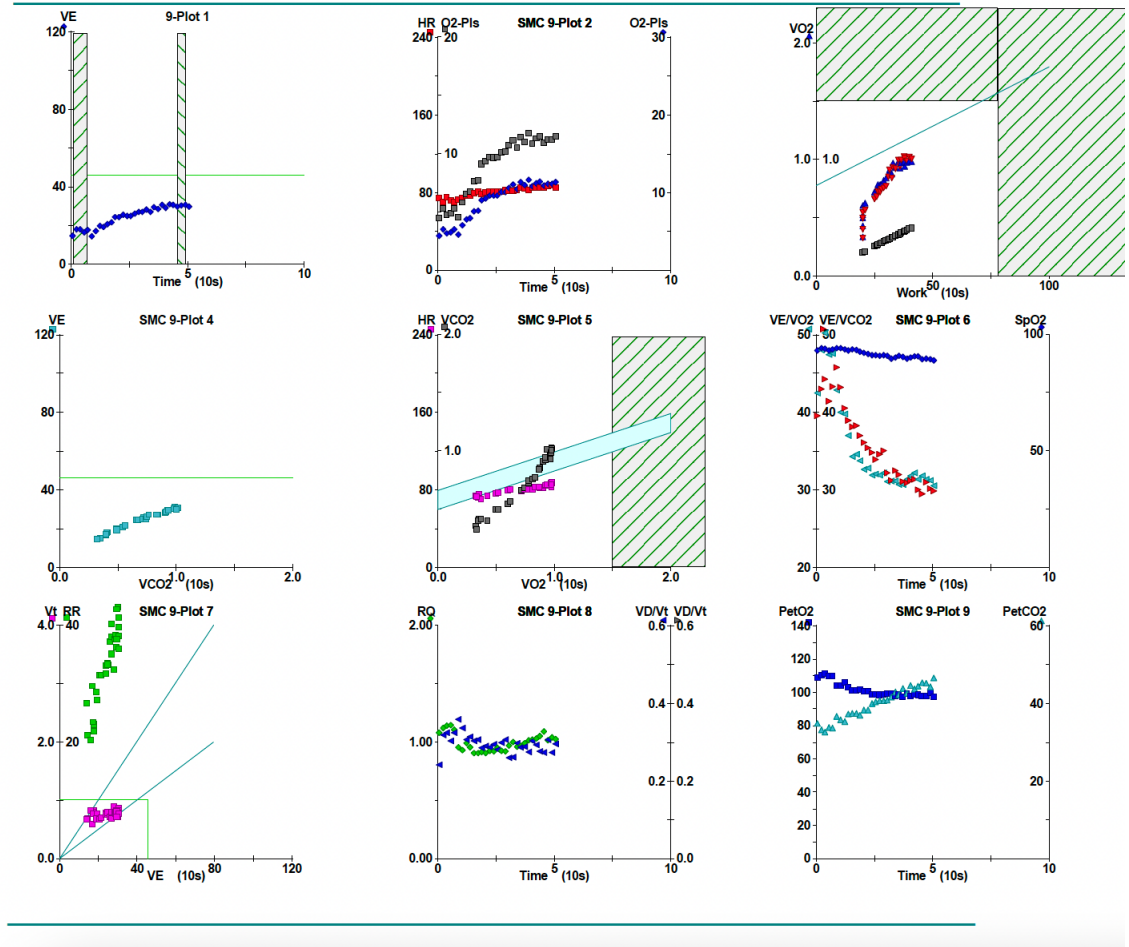
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş (yıl±SH)	$65,00 \pm 3,17$	$66,67 \pm 2,70$	$62,50 \pm 3,25$	
Cinsiyet (E/K)	9/1	8/1	8/0	
FEV ₁ /FVC (%)	$45,10 \pm 4,28$	$53,11 \pm 3,89$	$77,50 \pm 2,60$	$p<0,05$
FEV ₁ (%)	$52,90 \pm 8,06$	$58,00 \pm 5,72$	$79,25 \pm 9,77$	$p<0,05$
FEV ₁ (ml)	1380 ± 208	1410 ± 149	2280 ± 144	
FVC (%)	$89,10 \pm 7,89$	$85,11 \pm 6,21$	$78,87 \pm 7,41$	
FVC (ml)	3035 ± 337	2708 ± 265	2946 ± 157	
DLCO adj (ml)	$10,68 \pm 1,25$	$8,35 \pm 1,44$	$12,55 \pm 1,58$	
DLCO adj (%)	$44,00 \pm 3,12$	$50,11 \pm 5,75$	$49,13 \pm 6,67$	
DLCO/VA adj (ml)	$2,48 \pm 0,32$	$4,55 \pm 1,33$	$2,96 \pm 0,46$	
DLCO/VA adj (%)	$62,71 \pm 10,17$	$62,44 \pm 9,47$	$81,63 \pm 9,34$	

Tablo 2: Olguların KPET sonuçları

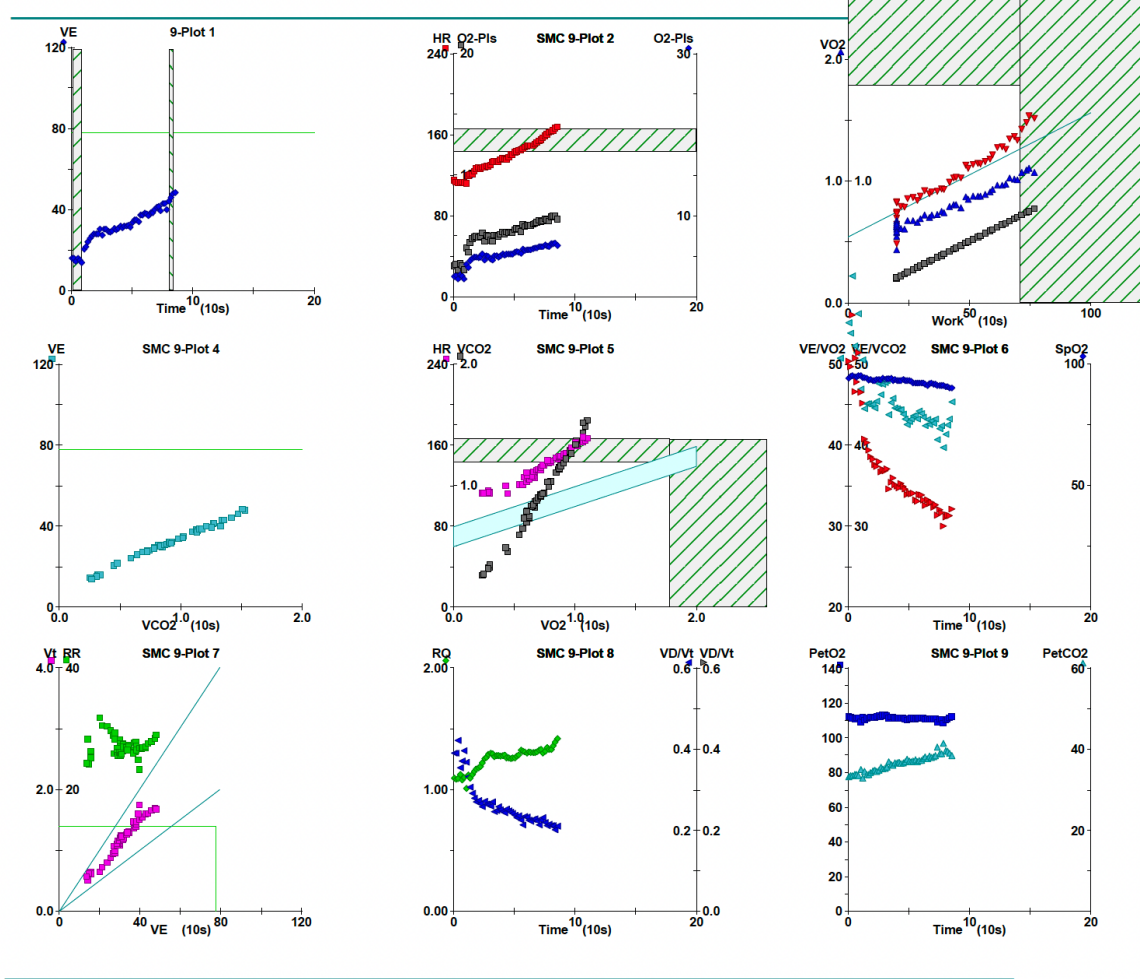
	KOAH (n:10)	Akciğer Ca (n:9)	İPF (n:8)	p
VO ₂ max (ml/kg/dk)	14,29 ± 1,17	13,31 ± 1,31	12,50±1,76	
VO ₂ max %	60,70 ± 5,11	57,22 ± 5,83	52,63±10,33	
VCO ₂ (L/dk)	0,72 ± 0,3	0,69 ± 0,3	0,97±0,1	
Maksimum iş (Watt)	59,30 ± 6,17	44,33 ± 7,79	45,50±1,86	
Maximum kalp hızı (dk)	111,30 ± 8,30	137,89 ± 6,48	123,75±8,28	
Maximum kalp hızı %	74,00 ± 5,90	88,29 ± 6,48	77,57±6,41	
O ₂ pulse (ml/atım)	9,9 ± 1,42	6,52 ± 0,75	7,85±0,49	
O ₂ pulse %	86,85 ± 16,68	58,14 ± 7,99	53,29±6,14	p<0,05
δVO ₂ /δWR (ml/dk/watt)	0,23 ± 0,08	0,37 ± 0,29	0,28 ± 0,04	
VE _{max} (L/dk)	47,83 ± 5,03	45,21 ± 5,11	47,78±4,77	
VE %	64,20 ± 7,14	54,44 ± 6,24	47,13±5,36	
AT	0,70 ± 0,04	0,68 ± 0,03	0,71±0,12	
AT %	25 ± 1	34 ± 2	35±8	
VT	1,30 ± 0,15	1,33 ± 0,16	1,32±0,17	
VT %	90,00 ± 8,63	101,33 ± 16,43	73,63±12,17	
Solunum dakika sayısı	35,10 ± 1,65	32,55 ± 1,76	29,63±2,08	
Endtidal CO ₂	39,40 ± 2,82	35,33 ± 3,03	35,62±3,65	
Endtidal O ₂	109,40 ± 2,82	113,66 ± 3,64	110,26±3,91	
VE/VO ₂	33	45	35	
VE/VCO ₂	30	49	35	
VD/VT rest	0,34 ± 0,01	0,32 ± 0,03	0,38±0,16	
VD/VT rest %	113,60 ± 3,17	107,33 ± 12,92	127,50±5,27	
VD/VT pik	0,25 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,25±0,01	
VD/VT pik %	139,80 ± 11,11	126,00 ± 11,83	141,50±4,30	
RR	1,25 ± 0,05	1,27 ± 0,07	1,056±0,05	p<0,05
O ₂ sat	89,5 ± 1,70	90,00 ± 2,66	90,15±1,19	



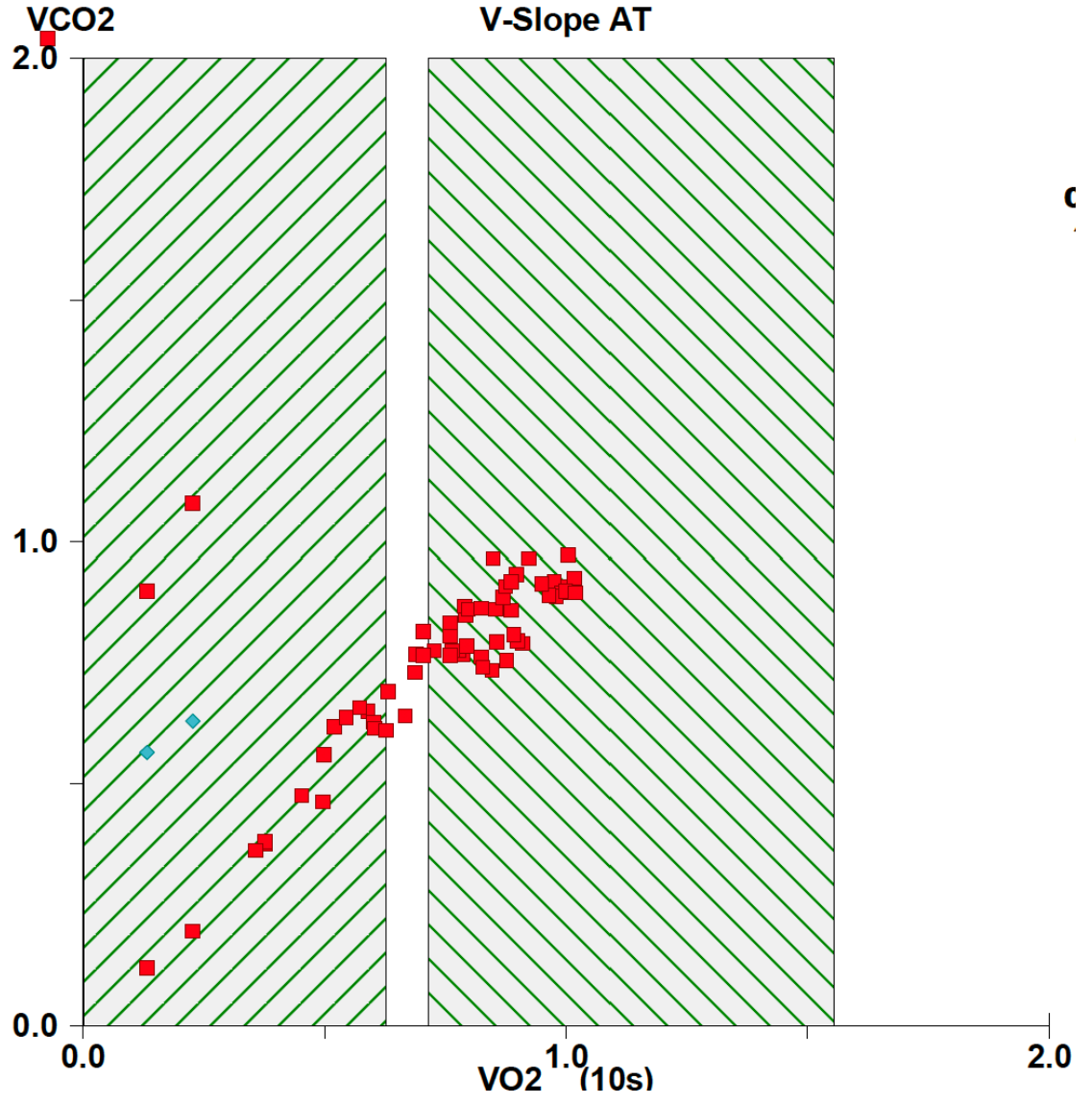
Şekil 1a. KOAH'lı bir olgunun 9'lu grafisi



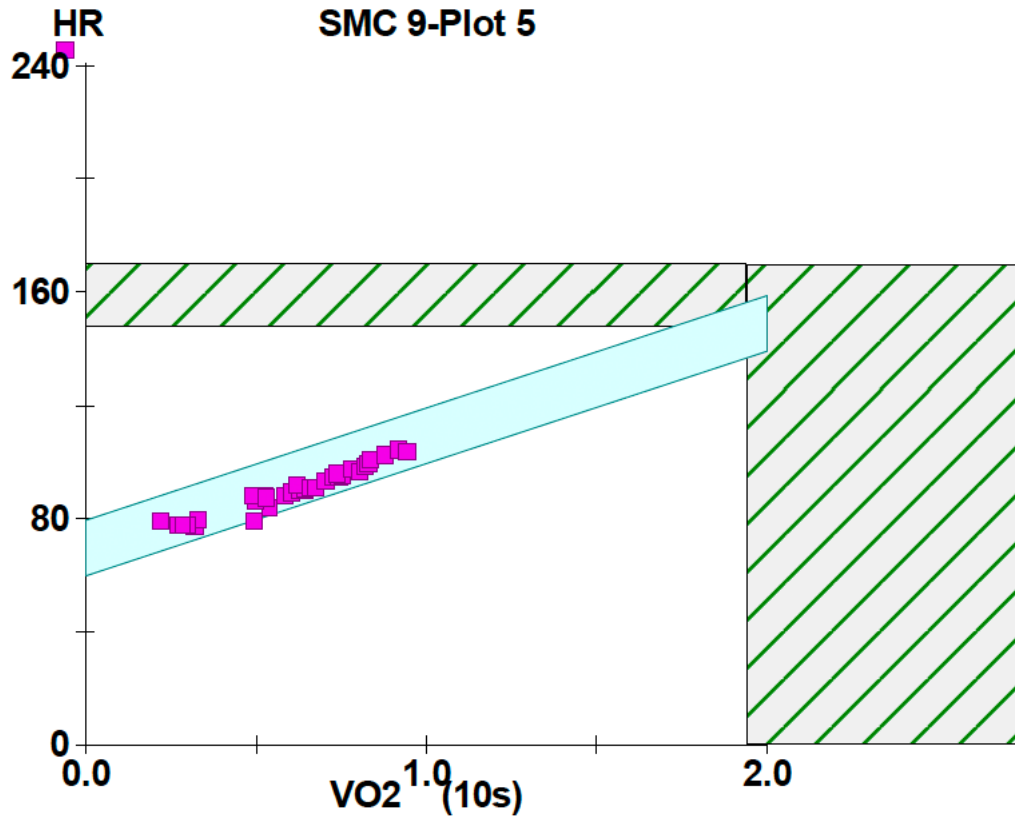
Şekil 1b. Akciğer kanserli bir olgunun 9'lu grafisi



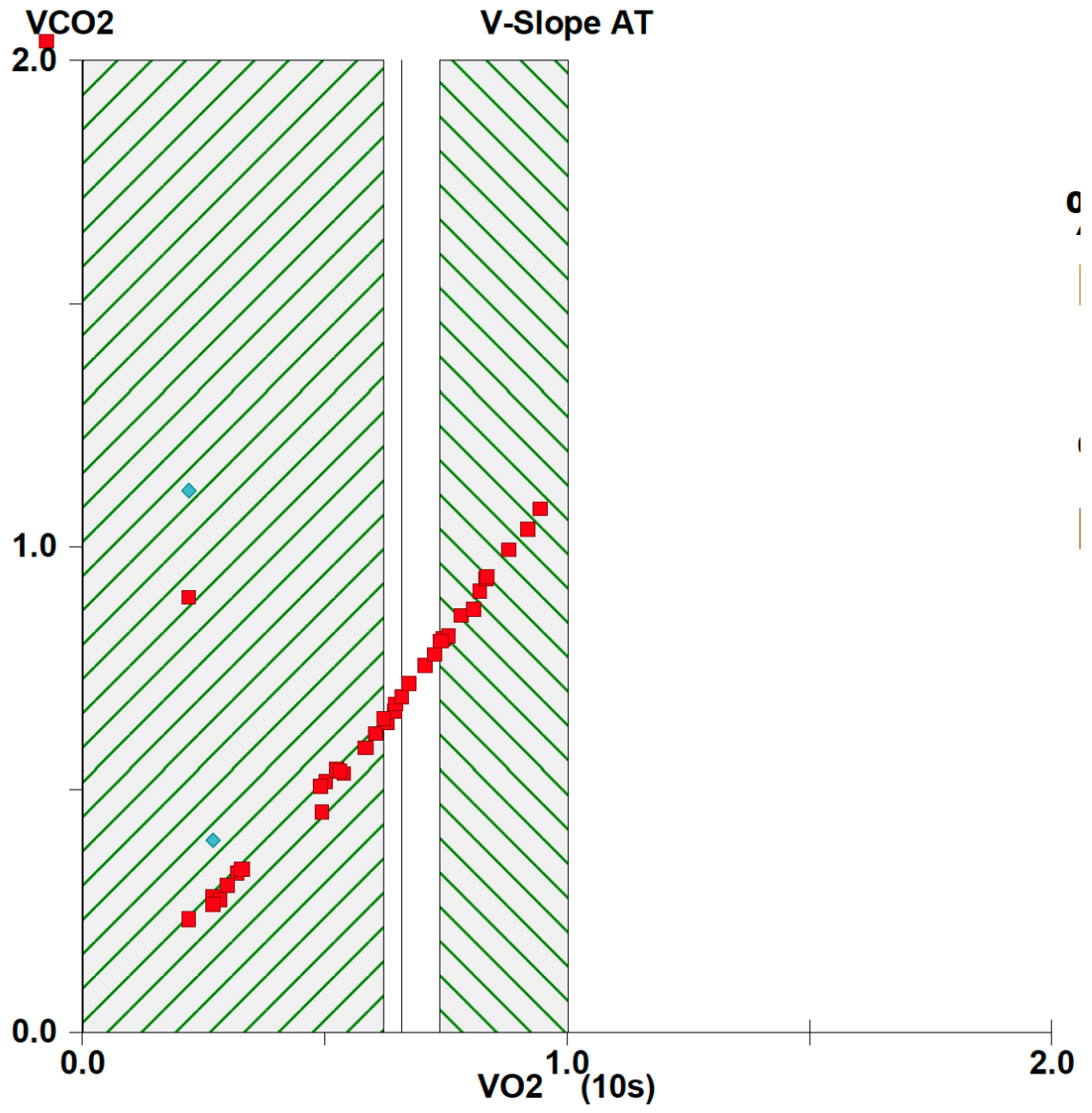
Şekil 1c. İPF'li bir olgunun 9'lu grafisi



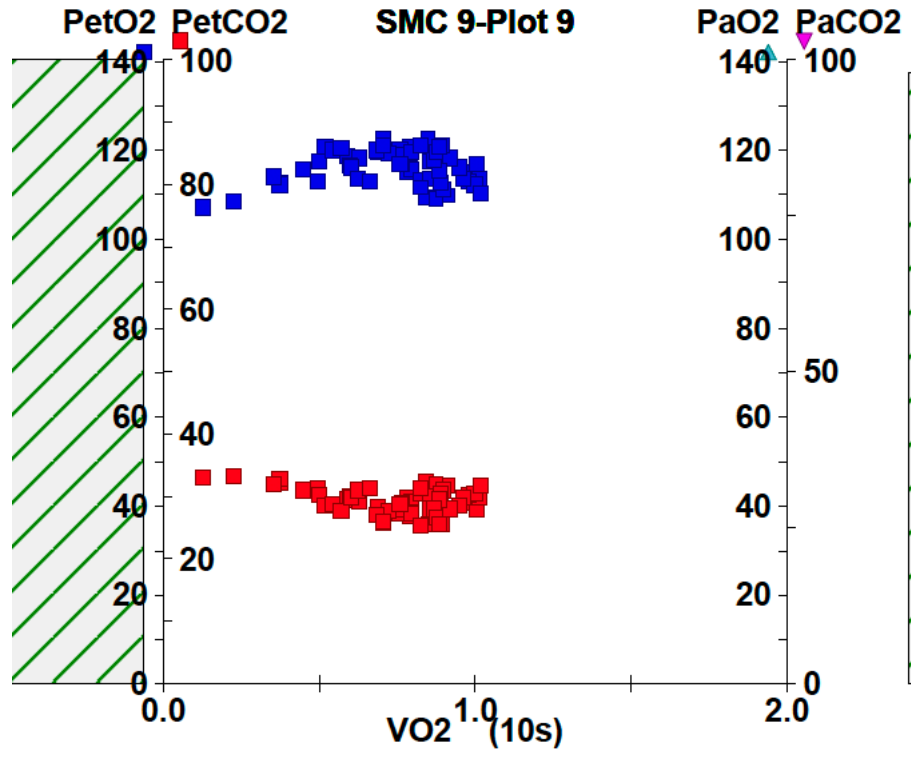
Şekil 2a. İPF olgusunun anaerobik eşik grafiği



Şekil 2b. İPF'li olgunun HR/ VO_2 grafiği



Şekil 2c. İPF’li diğer bir olgunun anerobik eşik grafiği



Şekil 2d. İPF'li diğer bir olgunun end tidal CO_2 ve O_2 değerleri

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Çalışmamızın amacı kronik akciğer hastalıklarını restriktif ve obstrüktif patofizyolojisi temelinde esas alarak pulmoner gaz değişimi ve ventilasyon dinamiklerini değerlendirmektir. KOAH olgularını aldığımız grup obstrüktif solunum yetmezliğini temsil ederken, İPF’li olgularımız restriktif solunum yetmezliğini temsil etmektedir. Akciğer kanserli olgular ise hava yolu obstrüksiyonu nedeni ile obstrüktif paternin ağırlıkta olduğu ama aynı zamanda sistemik etkileri olması nedeniyle egzersiz parametrelerinde değişkenlik olabileceğini düşündüğümüz olgu grubumuzu oluşturmuştur. Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde İPF hastalarımızın solunum fonksiyon parametrelerinden FEV₁/FVC ve FVC değerlerinde anlamlı yükseklik saptadık. Çalışmamızın diğer bir sonucu ise oksijen nabızı beklenen yüzde değerinin KOAH olgu grubunda anlamlı yüksek çıkmasıdır. RR değeri ise İPF’li olgularda anlamlı düşük saptanmıştır.

Solunum fonksiyon parametrelerinde FEV₁/FVC’nin İPF olgularında diğer olgulara göre daha yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Restriktif paterndeki solunum yetmezliğinde obstrüksiyon belirteci olan Tiffenau indeksi yani FEV₁/FVC korunur. İleri restriksiyonda FVC çok azaldığı için bütün vital kapasite ekspiryumun birinci saniyesinde çıkartılabilir böylelikle de FEV₁/FVC oranı %100 saptanabilir. Akciğer kanserli olgularımızda aynı zamanda KOAH eşlik etmekteydi. Bu nedenle solunum fonksiyon parametreleri KOAH’lı olgularla benzer çıkmıştır. FEV₁/FVC oranı %70’den düşüktür.

Difüzyon kapasitesi İPF’li olgularda düşer. İnterstisyel alandaki bozulma bu düşüşün en önemli sebebidir. Difüzyon kapasitesinin akciğer içerisindeki volüme dağılım oranı obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarında farklılık göstermektedir. Difüzyon yüzeyinin azalması ile birlikte volümün azalması nedeniyle İPF’de DLCO/VA oranı korunur. KOAH’ta ise başlangıçta difüzyon kapasitesindeki bozulma az olmakla birlikte alveolar tutamaçların harabiyeti ile yapı bozulduğu zaman difüzyon kapasitesi düşer. Obstrüktif hastalıklarda alveol volümünde düşme olmadığı için DLCO/VA oranında düşme gözlenir. Bizim çalışmamız da bu bilgileri desteklemiştir. Olgu gruplarımızda anlamlı farklılık saptamamakla birlikte İPF grubumuzda DLCO düşmüş fakat DLCO/VA

korunmuştur. Arada anlamlı fark olmamasının nedeni vaka sayımızın azlığı ve diğer gruplardaki olguların obstürksiyonun ağırlık derecesi olabilir.

KPET değerlendirildiğinde KOAH, akciğer kanserli ve İPF'li olgularımızda VO_{2max} değeri ve anaerobik eşik değeri düşük saptandı.

IPF hastalarının egzersiz kısıtlılığı aynı zamanda azalmış oksijen sunumu ve artmış pulmoner vasküler direnç kombinasyonu ile de ilişkilidir. Hipoksi, mitokondriyal kompleks III tarafından artan O_2 üretimine neden olur, bu nedenle H_2O_2 'nin kas hücrelerinden yayılması beklenir. Jackson ve ark. larının çalışmasında IPF hastaları düşük bir iş yüküyle egzersiz yaptığında ve hipoksemi geliştirdiğinde, sistemik dolaşımda oksidan stres saptanmıştır (Jackson, Ramos, Gupta, & Gomez-Marin O, 2010). Bu oksidatif stres İPF'li hastaların egzersiz intoleransını gösterebilir. Bizim çalışmamızda İPF'li hastalarda egzersiz intoleransı saptamakla birlikte oksidatif stresi ölçecek bir çalışma yapmadık.

İPF olgularında saptadığımız bulgular için olası mekanik açıklamalar, IPF hastalığının egzersiz sırasında çok faktörlü sınırlamalarla kendini göstermesi gerçeğiyle ilgili olabilir; bu durum, çalışmalarda kesme noktalarında ve farklı KPET değişkenlerinde var olan bazı küçük değişkenliklerde yansıtılabilir. Ayrıca, eşlik eden komorbiditeler, hastalığın ciddiyeti ve değerlendirmenin süresi de değerlerdeki farklılıklar üzerinde etkili olabilir. İPF olgularında sağkalımı değerlendiren çoğu çalışma, egzersiz intoleransı, egzersize bağlı hipoksemi ve desatürasyon ve verimsiz ventilasyonun hastalığın ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Wallaert ve ark, 2011). Diğer bir çalışma İPF'de sağkalım ile ilişkili bu patofizyolojik anormallikleri bulmuştur (Vainshelboim, Oliveira, Fox, & Kramer, 2016). Kısıtlayıcı patofizyolojide ortaya çıkan fibrotik parankimal hasarın derecesi, egzersiz intoleransı, anormal pulmoner gaz değişimi ve verimsiz ventilasyon değişkenleri ile, özellikle İPF'de progresif KPET sırasında olduğu gibi fizyolojik sistemler stres altında olduğunda daha hassas bir şekilde saptanabilir. Hastalığın multifaktöriyel doğası ve prediktörlerin çeşitliliği göz önüne alındığında, IPF'li hastalarda hayatta kalmayla ilişkili gibi görünen VO_{2max} gibi patofizyolojik bozuklukların belirteçleri olmasına rağmen, prognozun tek bir değişken yerine prediktörlerin bir

kombinasyonuna dayanması gerektiğine inanıyoruz ve gelecekteki çalışmalar bu konuyu çok değişkenli analizle ele almalıdır.

Dinamik kas egzersizi sırasında maksimum oksijen alımı genellikle yüksek yoğunluklu egzersizi sürdürme yeteneğinin önemli bir belirleyicisidir. Sağlıklı erişkinler üzerinde yapılan egzersizin şiddetine göre VO_2 kinetiğinin orta yoğunluktaki egzersiz dışında simetrik olmadığı gösterilmiştir (Özyener, Rossiter, Ward, & Whipp, 2001). Hasta gruplarında yaptığımız çalışmamızda ise VO_2 kinetiğinde egzersizi sürdürme yeteneğinde azalma olduğunu saptadık.

Sigara içen asemptomatik kişilerde bile egzersiz testlerindeki anormallikler gösterilmiştir. Solunum fonksiyon testleri normal olsa bile solunum rezervinde azalma, egzersizle artan dinamik hiperinflasyon ve artmış reziduel volüm sigara içen asemptomatik kişilerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Di Marco ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda üç grupta da sigara içim öyküsü vardı. Akciğer parankimindeki ve havayollarındaki erken fizyopatolojik değişiklikleri kardiyopulmoner egzersiz testleri ile saptamak mümkün olabilmektedir.

KOAH olgularında bazı parametreler konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Artmış VE/VCO_2 artmış fizyolojik ölü boşluğu gösterir. Hastalığın şiddeti ne olursa olsun, kardiyovasküler durumların eşlik etmesi kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gibi komorbiditeler VE/VCO_2 'yi daha da artırabilir. Hastalığın ağırlığı arttıkça hiperkapni sebebiyle VE/VCO_2 eğrisi normale yakın seyreder. KOAH'lı olguların klinik yönetiminde VE/VCO_2 değeri değerlendirilmelidir. Egzersiz sırasındaki VE/VCO_2 'deki anormalliklerin önemi, ancak son zamanlarda bir hedef haline gelmiştir (Neder, Berton, Phillips, & O'Donnell, 2021). Bizim çalışmamızda KOAH olgularında normal değer saptanırken Akciğer kanserli kişilerde istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte yüksek değer saptanmıştır.

Akciğer kanserli olgularda sigara içme alışkanlığının ortak risk faktörü olması sebebiyle sıklıkla eşlik eden diffüz parankimal ve/veya obstrüktif hava yolu hastalığı ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olma riski yüksektir. Bütün bu hastalıklar opere edilecek olgular için yüksek perioperatif risk oluşturmaktadırlar. Bu sebeple operasyon öncesinde gerçek riskin objektif belirlenebilmesi için kardiyopulmoner egzersiz testleri

uygulanması önerilmektedir (Brunelli, Kim, Berger, & Addrizzo-Harris, 2013). Bizim tez çalışmamızda olgularımız preoperatif akciğer kanserli olgular idi.

İPF'li olgularda prognozun tayin edilebilmesi için KPET kullanımını araştıran çalışmalar vardır. VO_{2max} değerinin 8,3 ila 14,2 ml/kg/dk aralığında olması durumda mortalitenin artmış olduğu gösterilmiştir. Bizim olgularımızın ortalama VO_{2max} değeri 12,50 ml/kg/dk saptanmıştır. Bu da çalışmaya aldığımız olguların prognozlarının kötü olacağını göstermektedir (Triantafillidou ve ark, 2013).

Sonuç olarak bu tez çalışmasında KOAH olguları, Akciğer kanserli olgular ve idiyopatik pulmoner fibrozisli olgularda pulmoner gaz değişimi ve ventilasyon dinamikleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Kardiyopulmoner egzersiz testlerinin klinik kullanımda daha fazla uygulanması daha fazla veri sağlayacaktır. Klinik ve fizyolojik bilgiyi bir araya getirmek hastalıkların daha iyi kavranmasına böylelikle semptomlara odaklanmaya ve iyileştirmeye yönelik daha fazla veri elde edilmesini sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. (2003).
ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 167, 211-77. <https://10.1164/rccm.167.2.211>
- Belman, M.J., Brooks, L.R., Ross, D.J. & Mohsenifar, Z. (1991). Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 99, 566–71. <https://10.1378/chest.99.3.566>
- Brunelli, A., Kim, A. W., Berger, K. I., & Addrizzo-Harris, D. J. (2013). Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e166S-e190S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2395>
- Chanez, P., Vignole, A.M. & Bousquet, J. (1997). Remodelling of the airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev*, 7, 142-5.
- Cooper, C.B. & Storer, T.W. (2001). Exercise testing and interpretation: a practical approach. London: Cambridge University Press.
- Davies, R.M. & Novotny, T.E. (1989). The epidemiology of cigarette smoking and its impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 140, 82-9. https://10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S82
- Demir, M. & Filiz, K. (2004). Spor Egzersizlerinin İnsan Organizması Üzerindeki Etkileri. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5, 109-14.
- Di Marco, F., Terraneo, S., Job, S., Rinaldo, R. F., Sferazza Papa, G. F., Roggi, M. A., Santus, P., & Centanni, S. (2017). Cardiopulmonary exercise testing and second-line pulmonary function tests to detect obstructive pattern in symptomatic smokers with borderline spirometry. *Respir Med*, 127, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.006>
- Efremidis, G., Tsiamita, M., Manolis, A. & Spiropoulos, K. (2005). Accuracy of pulmonary function tests in predicted exercise capacity in COPD patients. *Respir Med*, 99, 609-14. <https://10.1016/j.rmed.2004.08.018>
- Fletcher, C. & Peto, R. (1997). The natural history of chronic air flow obstruction. *Brit Med J*, 1, 1645-8. <https://10.1136/bmj.1.6077.1645>
- Gallagher, C.G. & Younes. M. (1986). Breathing pattern during and after maximal exercise in patients with chronic obstructive lung disease, interstitial lung disease, and cardiac disease, and in normal subjects. *Am Rev Respir Dis*, 133, 581-6. <https://10.1164/arrd.1986.133.4.581>
- Jackson, R., Ramos, C., Gupta, C., & Gomez-Marin, O. (2010). Exercise decreases plasma antioxidant capacity and increases urinary isoprostanes of IPF patients. *Respir Med*, 104(12), 1919-1928. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.07.021>
- Jones, N.L. (1988). *Clinical Exercise Testing*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders.
- Müsellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Çetinkaya E, Turan O,...., & Çalışır HC. (2014). Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*; 8(1):55–62.

- Neder, J. A., Berton, D. C., Phillips, D. B., & O'Donnell, D. E. (2021). Exertional ventilation/carbon dioxide output relationship in COPD: from physiological mechanisms to clinical applications. *Eur Respir Rev*, 30(161). <https://doi.org/10.1183/16000617.0190-2020>
- O'Donnell, D.E., D'Arsigny, C., Fitzpatrick, M. & Webb, K.A. (2002). Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 663–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.2201003>
- O'Donnell, D.E., D'Arsigny, C., Webb, K.A. (2001). Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 892 <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2007026>
- Okumuş G, Bingöl Z. (2018) İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği ;2
- Özer, Ö. (2001). *Kronik Sigara İçicilerde Kassal Egzersizin Oksijen Kinetiğine Etkisi*. [Yayınlanmamış doktora tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü] <http://hdl.handle.net/11452/7310>.
- Özyener, F., Rossiter, H. B., Ward, S. A., & Whipp, B. J. (2001). Influence of exercise intensity on the on- and off-transient kinetics of pulmonary oxygen uptake in humans. *J Physiol*, 533(Pt 3), 891-902. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00891.x>
- Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley, P.M., Jenkins, C.R. & Hurd, S.S. (2001) GOLD Scientific Committee, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 163,1256–76. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., Thomson, C. C., Inoue, Y., Johkoh, T., Kreuter, M., Lynch, D. A., Maher, T. M., Martinez, F. J., Molina-Molina, M., Myers, J. L., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Strek, M. E., Troy, L. K., Wijsenbeek, M., Mammen, M. J., Hossain, T., Bissell, B. D., ... Wilson, K. C. (2022). Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 205(9), e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
- Triantafillidou C, Manali E, Lyberopoulos P, Kolilekas L, Kagouridis K, Gyftopoulos S, ..., Papiris S, (2013) The role of cardiopulmonary exercise test in IPF prognosis. *Pulm Med*. 2013;2013:514817.
- Tuna, H, & Sarpkaya, Ü. (2005). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Kişilerde Efor Kısıtlılığı. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22, 56-60.
- Ulubay, G., Eyüboğlu, F. Ö., Şimşek, A. & Yılmaz, İ. (2006). Cardiopulmonary exercise testing in the early diagnosis of COPD. *Turk Respir J*, 7, 39-42.

- Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock AJ, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005; 60:32.
- Vainshelboim, B., Oliveira, J., Fox, B. D., & Kramer, M. R. (2016). The Prognostic Role of Ventilatory Inefficiency and Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory care*, 61(8), 1100–1109. <https://doi.org/10.4187/respcare.04471>
- Wasserman, K., Hansen, J.E., Sue, D.Y., Stringer, W.W., & Whipp, B.J. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation*. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins.
- Wallaert, B., Guetta, A., Wemeau-Stervinou, L., Tercé, G., Valette, M., Nevière, R., & Aguilaniu, B. (2011). [Prognostic value of clinical exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev Mal Respir*, 28(3), 290-296. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.08.016> (Intérêt pronostique de l'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique.)
- Yıldırım, N. (2002). Fizyopatoloji. In Umut, S. & Erdinç, E (Eds.), *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (ss:34-45). Toraks Kitapları Turgut Yayıncılık, Ankara.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT: Alfa-1 antitripsin
ATP: Adenozin Trifosfat
CO: Karbon monoksit
DLCO: Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi
EELV: Ekspiryum sonu akciğer volümü
EPOC: Excess Post-exercise Oxygen Consumption
f: Frekans
FEF₂₅₋₇₅: Zorlu ekspiratuvar volüm %25-75
FEF₂₅: Zorlu ekspiratuvar volüm %25
FEF₅₀: Zorlu ekspiratuvar volüm %50
FEF₇₅: Zorlu ekspiratuvar volüm %75
FEV₁/FVC: Zorlu Vital Kapasite 1. saniye/Vital Kapasite
FRC: fonksiyonel artık kapasite
Gaw: Hava yolu iletkenliği
GOLD: Global Obstructive Lung Disease
IC: İnspiratuvar kapasite
KOA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
MVV: Maksimum istemli ventilasyon
O₂: Oksijen
P(a-ET)CO₂: Parsiyel arteriyel ve end tidal karbondioksit basınç farkı
PCr: Fosfokreatin
PEF: Pik ekspiratuvar akım
PE_{max}: Maksimum ekspirasyon basıncı
pH: Potansiyel hidrojen
PI_{max}: Maksimum inspirasyon basıncı
Raw: Havayolu direnci
SFT: Solunum Fonksiyon Testleri
sGaw: Spesifik hava yolu iletkenliği
sRaw: Spesifik havayolu direnci
TLC: Total akciğer kapasitesi
TV: Tidal volüm
VA: Alveolar hacim
VCO₂: Karbondioksit üretimi
VE_{max}: Maksimum ventilasyon hacmi
VE_{pik}: Ventilasyon Hacmi
VO_{2max}: Maksimum Oksijen Tüketimi
VO_{2pik}: Piktaki Oksijen Tüketimi

8. EK-1

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ULUDAG UNIVERSITY
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	KOAH, Astım, İntertisyel Akciğer Hastalıkları ve Sağlıklı Deneklerde Pulmoner Gaz Değişimi ve Ventilasyon Dinamikleri Açısından Respiratuvar Stresin İncelenmesi
	ARAŞTIRMA SORUMLULARI	Doç.Dr.Fadıl Özyener, Uzm.Dr.Funda Coşkun
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	-
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ	3 ay
	KATILACAK GÖNÜLLÜ SAYISI	50
	DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	-
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ / NİTELİĞİ	Radyoloji ve diğer görüntüleme bulguları üzerinde inceleme / Uzmanlık Tez çalışması

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili
	ARAŞTIRMA İZİN VE ONAY BAŞVURU FORMU	22.05.2009	
	AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (2 adet)		
	KABUL EDİLME ve HARIÇ TUTULMA KRİTERLERİ FORMU		
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	22.05.2009	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2009-11/6	Tarih : 09 Haziran 2009
	Fakültemiz Fizyoloji AD Öğretim Üyesi Doç.Dr.Fadıl Özyener ve Göğüs Hastalıkları AD Uzmanı Uzm.Dr.Funda Coşkun'un sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda yapılmasının uygun olduğuna ve araştırmanın aşağıda belirtilen hususlar göz önüne alınarak yürütülmesi gerektiğinin sorumlu araştırmacıya bildirilmesine oybirliği ile karar verildi. 1- Etik Kurul kaşesi bulunan "Onam" formunun kullanılması ve bu formun hastaya çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulması. 2- Çalışmanın UÜ-SK Tıbbi Araştırma Prosedürüne uygun olarak yürütülmesi. 3- Çalışmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve çalışma tamamlandığında alınan gönüllülerin (hasta ve sağlıklı gönüllüler) adı-soyadı ve protokol numaralarının (Gizlilik ilkesi nedeniyle kapalı zarf içerisinde) ve özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesi.	

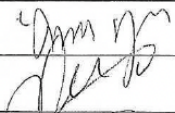
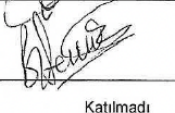
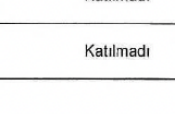
ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI		İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
ÜYELER							
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL Başkan	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN Başkan Yardımcısı	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof.Dr.Selim Giray NAK Raportör	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	U.Ü.T.F. İç Hastalıkları AD. Gastroenteroloji BD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Aysegül DEMİRHAN Üye	Deontoloji	U.Ü.T.F. Deontoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı	
Prof.Dr.Fahir ÖZKALEMKAŞ Üye	İç Hastalıkları Hematoloji	U.Ü.T.F. İç Hastalıkları AD. Hematoloji BD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ULUDAG UNIVERSITY
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

Prof.Dr.Ömer YERÇİ Üye	Patoloji	U.Ü.T.F. Patoloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Zehra SERDAR Üye	Biyokimya	U.Ü.T.F. Biyokimya AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Betül Berrin SEVİNİR Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Davit SABA Üye	Kalp ve Damar Cerrahisi	U.Ü.T.F. Kalp ve Damar Cerrahisi AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı
Av.E.Dilek HARAÇCI Üye	Hukuk	U.Ü.Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

9. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sürece desteğini her zaman hissettiğim değerli danışman hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fadıl Özyener'e çok teşekkür ederim. Uzun süren bir eğitim süreci geçirdiğim zamanlarda emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Kasım Özlük başta olmak üzere Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki bütün öğretim üyesi hocalarıma bana olan katkıları, yol göstermeleri için çok teşekkür ederim. Doktora eğitimim süresince tez danışmanım olan hocam Doç. Dr. Dane Ediger'e ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimim süresince her başım sıkıştığında bana yardımcı olan Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün tüm çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Son olarak çalışmalarımnda beni her zaman destekleyen rahmetli babam Uzm. Dr. Osman Zeki Coşkun'a, annem Süheyla Coşkun'a, abim Dr. Öğr. Üyesi Nuri Cenk Coşkun'a, sevgili eşi ve diğer bir kızkardeşim olan Doç. Dr. Sinem Kantarcıoğlu Coşkun'a, kızkardeşim Uzm. Dr. Sedef Sezen'e, eşi Uzm. Dr. Mehmet Sezen'e; sevgili yeğenlerim Tuna Coşkun ve Duru Sezen'e çok teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

İlk öğrenimini Gazi Kemal İlkokulunda tamamladıktan sonra Kütahya Lisesinin orta okul kısmından birincilikle mezun olmuştur. Ankara Yüce Fen Lisesi'nde lise eğitimini ikincilikle tamamladıktan sonra 1992 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini birincilikle kazanmıştır. 1998 yılında mezun olduktan sonra 1999 yılında Göğüs Hastalıkları ihtisasına Bursa Uludağ Üniversitesinde başlamıştır. 2004 yılında uzmanlık eğitimini tamamlamış, uzman olarak üniversitede devam etmiştir. 2012 yılında doçent ünvanını almış, 2022 yılında profesör olmuştur. 2008 yılında egzersiz fizyolojisi ve kardiyopulmoner egzersiz testleri konusunda çalışmak üzere University of California Los Angeles'da 6 ay araştırmacı olarak çalışmıştır. 2004'den beri kalite yönetim sistemleri içerisinde çalışmaktadır. 2007-2010 yılları arasında hastane kalite koordinatör yardımcılığı; 2010-2015 yılları arasında başhekim yardımcılığı ve hastane kalite koordinatörü olarak görev yapmıştır. 2019 yılından beri üniversite Kalite Koordinatörü olarak görev yapmaktadır.