T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BİYOLOJİK TEDAVİ ALAN ASTIM HASTALARINDA PULMONER REHABİLİTASYONUN KÜÇÜK HAVA YOLU DARLIĞINA ETKİSİ

Dr. Buğra Tollu

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BİYOLOJİK TEDAVİ ALAN ASTIM HASTALARINDA PULMONER REHABİLİTASYONUN KÜÇÜK HAVA YOLU DARLIĞINA ETKİSİ

Dr. Buğra Tollu

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kadir Canoğlu

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özdemir Can Tüzer

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL/2026

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TEŞEKKÜR iii
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
KISALTMALAR vi
ÖZET xi
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ASTIM 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 4
2.1.4. Patogenez 5
2.1.5. Klinik belirtiler ve Tanı 6
2.1.6. Astım Tedavi Yönetimi 7
2.1.7. Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi 9
2.1.8. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi 9
2.1.9. Küçük Hava yolları 10
2.1.10. Küçük Hava Yollarının Değerlendirilmesi 12
2.2. PULMONER REHABİLİTASYON 17
2.2.1. Tanımı 17
2.2.2. Pulmoner Rehabilitasyonda Eğitim 17
2.2.3. Pulmoner Rehabilitasyonda Egzersiz Eğitimi 18
2.2.4. Pulmoner Rehabilitasyonda Dayanıklılık Antremanı 18
2.2.5. Pulmoner Rehabilitasyonda Kuvvet Antremanı 19
2.2.6. Pulmoner Rehabilitasyonda Fiziksel Aktivite 19
2.2.7. Pulmoner Rehabilitasyonda Nefes Egzersizleri 19
2.2.8. Pulmoner Rehabilitasyonda Sekresyon Mobilizasyonu 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. Hasta popülasyonu 21
3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 21

3.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri 21
3.4. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri 21
3.5. İstatistiksel analiz 23
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 47
KAYNAKLAR 49
EKLER 59

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde, bilimsel bilgi ve birikimiyle bana her zaman yol gösteren, karşılaştığım her akademik zorlukta yapıcı önerileriyle ufkumu açan değerli danışman hocalarım Doç. Dr. Kadir Canoğlu ve Doç. Dr. Özdemir Can Tüzer'e en içten şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım ve tez çalışmalarım süresince hastane, bölüm imkan ve teknik altyapısından faydalanmama izin veren, araştırma ortamını şahsıma açan değerli bölüm başkanımız Doç. Dr. Şeyma Başlılar, Prof. Dr. Oğuzhan Okutan, Prof. Dr. Zafer Kartaloğlu, Doç. Dr. Bengü Kaan, Doç. Dr. Ömer Ayten, Uzm. Dr. İlyas Kocabağ, Uzm. Dr. Erhan Oğur, Uzm. Dr. Gökçe Külah ve hastane yönetimine teşekkür ederim. Ayrıca, eğitimim ve çalışmamın yürütülmesi aşamalarındaki değerli fikirleri ve destekleri için tüm asistan doktor arkadaşlarıma minnettarım.

Ayrıca hastaları kardiyolojik açıdan değerlendiren Prof. Dr. Mehmet Uzun ve Uzm. Dr. Yetkin Korkmaz'a, hastaların fizyoterapi programlarını oluşturan ve yaptıran Doç. Dr. Esra Pehlivan ve Fizyoterapist Berrak Öztoprak'a teşekkür ederim.

Çalışma hayatım boyunca olduğu gibi, bu yoğun ve sabır gerektiren tez sürecinde de beni her koşulda sevgiyle destekleyen sevgili aileme, motivasyonumu yüksek tutmamı sağlayan ve fedakarlıklarını benden esirgemeyen değerli eşim Dr. Öğr. Üyesi Gülşah Tollu ve varlığıyla hayatıma renk katan canım oğlum Mükerrem Kağan Tollu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buğra Tollu

İstanbul- 2026

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri 25

Tablo 2. Biyolojik ajan tedavisi öncesi değerler 26

Tablo 3. Tanısal test sonuçları, ilaç kullanımı ve radyolojik bulgular 27

Tablo 4. Pulmoner rehabilitasyon öncesi bazal karakteristikler 28

Tablo 5. Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması 30

Tablo 6. Pulmoner rehabilitasyonun solunum fonksiyon testleri üzerindeki etkisi 32

Tablo 7. Pulmoner rehabilitasyonun akciğer mekaniği üzerindeki etkileri 33

Tablo 8. Pulmoner rehabilitasyonun inflamatuar belirteçler ve hastalık üzerine etkileri ... 35

Tablo 9. Pulmoner rehabilitasyonun hastaların sağlık hizmeti kullanımı ve akut olay sıklığı üzerindeki etkileri 36

Tablo 10. Astım hastalarında biyolojik tedavi ve pulmoner rehabilitasyonun astım kontrol testi ve görsel analog akala skorları üzerine etkisi 36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Görsel analog skala 10

Şekil 2. Akciğerlerin iletim ve solunum zonları 11

Şekil 3. Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması 31

Şekil 4. Pulmoner rehabilitasyonun solunum fonksiyon testleri üzerindeki etkisi..... 32

Şekil 5. Pulmoner rehabilitasyonun akciğer mekaniği üzerindeki etkileri 33

Şekil 6. Pulmoner rehabilitasyonun inflamatuar belirteçler ve hastalık üzerindeki etkileri 34

Şekil 7. Pulmoner rehabilitasyonun hastaların sağlık hizmeti kullanımı ve akut olay sıklığı üzerindeki etkileri 35

Şekil 8. Astım hastalarında biyolojik tedavi ve pulmoner rehabilitasyonun astım kontrol testi skorları üzerine etkisi..... 37

KISALTMALAR

ACQ: Astım Kontrol Anketi

AKT: Astım Kontrol Testi

API: Astım Tahmin İndeksi

AX: Reaktans Alanı

ATS: Amerikan Toraks Derneği

DALY: Hastalığa Bağlı Kaydedilen Yaşam Yılı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EIB: Egzersiz kaynaklı bronkokonstriksiyonun

ERS: European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)

FEF25-75: Zorlu orta ekspiratuar akım

FEV1/FVC: Zorlu ekspiryumun 1. Saniyesinde verilen hava hacminin zorlu vital kapasiteye oranı

FEV1: 1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FRES: Rezonans Frekansı

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GINA: Küresel Astım Girişimi

ILC2: Doğuştan gelen lenfoid hücrelerin

IOS: İmpuls Osilometri

IVC: İnspiratuar Vital Kapasite

İKS: İnhale Kortikosteroid

IL-6: İnterlökin 6

LABA: Uzun Etkili Beta Agonist

LAMA: Uzun Etkili Muskarinik Antagonist

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonistleri

LLN: Normalin Alt Sınırı

OCS: Oral Kortikosteroidler

PEF: Tepe Akım Hızı

$PM_{2.5}$: Çapı 2,5 mikrometre olan partikül maddeler

R: Rezistans

R20: 20 Hz Frejanstaki Hava Yolu Direnci

R5: 5 Hz Frekanstaki Hava Yolu Direnci

R5-R50: 5 Hz ve 20 Hz frekanstaki hava yolu direnç farkı

SAD: Küçük Hava Yolu Disfonksiyonu

SVC: Yavaş Vital Kapasite

ŞA: Şiddetli Astım

Th2: T-helper 2

TSLP: Timik Stromal Penfopoietin

VAS: Vizüel Analog Skala

Xrs: Reaktans

X5: 5 Hz Frekanstaki Reaktans

VC: Vital Kapasite

Zrs: Solunum Empedansı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yüksek doz inhaler, lökötrien reseptör antagonisti ve biyolojik ajan tedavileri altındaki ağır astımlı hastalarda, 4 aylık düzenli pulmoner rehabilitasyon (PR) programının; klinik veriler, solunum fonksiyonları (spirometri ve osilometri), yaşam kalitesi ve laboratuvar parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Alerji ve İmmünoloji Servisine Ocak 2025 - Ekim 2025 tarihleri arasında başvuran ağır astım tanılı 21 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hastaların demografik ve klinik bilgileri, eozinofil, total IgE, akciğer görüntülemeleri, astım kontrol testi, görsel analog skala ve deri prik testi sonuçları kaydedilmiştir. Ayrıca pulmonner rehabilitasyon öncesi 12 derivasyonlu EKG ve transtorasik ekokardiyografi ile hastaların egzersiz kapasitesi kardiyolojik açıdan değerlendirilmiştir. Yürüme bandında düşük tempolu yürüyüş (10 dk), triflo ile inspiratuar ve ekspiratuar solunum egzersizleri (3 set x 10 tekrar), segmental solunum egzersizleri ve Theraband kullanılarak diyafram ile göğüs kaslarına yönelik kuvvetlendirme egzersizleri uygulanmıştır. Solunum fonksiyonlarını ölçmek için spirometrik değerler (FEV1, FVC ve FEF25-75) ve küçük hava yolu direncini ölçmek için osilometrik değerler (R5, R20, R5-R50, AX, X5 ve FRES) kullanılmıştır.

Bulgular: Yirmibir hastaya pulmoner rehabilitasyon uygulanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 50,4 ± 12,3 olup 14'ü kadındır (66,7%). Pulmoner rehabilitasyon sonrasındaki veriler önceki verilerle karşılaştırıldığında astım kontrol testinde artış ($p=0,000$), görsel analog skala ($p < 0,007$) skorlarında azalma, eozinofil değerlerinde ($p=0,022$) düşme, FEV1 ($p=0,003$) ve FVC ($p<0,001$) gibi spirometrik verilerde artış, yıllık astım atak sayısında azalma ($p<0,005$), acil başvuru sayılarında azalma ($p<0,002$) ve beta2 agonist kurtarıcı ilaç kullanım sayısında azalma ($p=0,000$) gözlemlenmiştir. Küçük hava yolu darlığı açısından total hava yolu direncine (R5) bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu da kanıtlanmıştır ($p=0,013$).

Sonuç: Pulmoner rehabilitasyon biyolojik tedavi alan ağır astım hastalarında astım semptom kontrolünü iyileştirmekle kalmayıp, eozinofil gibi inflamatuar hücreleri azaltmış ve solunum fonksiyon testindeki ekspiratuvar volüm ile küçük hava yolu direncini düşürdüğü (R5) gözlemlenmiştir. Bu çalışma hedefe yönelik biyolojik tedavilerin yanı sıra pulmoner rehabilitasyon gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerinin de ağır astım hastalarında ihmal edilmemesi gerektiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Alerjik duyarlılık, Astım, Biyolojik ajan, Eozinofil, Osilometri, Pulmoner Rehabilitasyon

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the effects of a 4 month sheduled pulmonary rehabilitation (PR) program on clinical parameters, pulmonary function tests (spirometry and impulse oscillometry), quality of life and laboratory outcomes in patients with severe asthma under high dose inhaler (ICS/LABA +/- LAMA and LTRA) and biological therapies.

Materials and Methods: Patients diagnosed with severe asthma who applied to Sultan 2. Abdulhamid Han Training and Research Hospital were recruied in this prospective study. Demographic and clinical data, blood eosinophil counts, total IgE levels, radiological findings, skin prick test results, asthma control test (ACT) and Visual Analog Scale (VAS) variables were analyzed. Prior to the pulmonary rehabilitation program, patients underwent cardiological evaluation via a 12-lead electrocardiogram (ECG) and transthoracic echocardiography. The pulmonary rehabilitation protocol comprised low intensity treadmill walking (10 min), inspiratory and expiratory muscle training using a triflo device (3 sets × 10 repetitions), segmental breathing exercises and progressive resistance training strenghtening the diaphragm and pectoral muscles with therabands. To evaluate pulmonary function, conventional spirometry (FEV1, FVC and FEF25-75) and impulse oscillometry (R5, R20, R5-R50, AX, X5 and FRES) was used.

Result: Pulmonary rehabilitataion was performed on 21 patients. The mean age of the patients was 50.4 ± 12.3 and 14 of the patients were women (66.7%). When the data after pulmonary rehabilitation were compared with previous data, an increase in asthma control test ($p=0.000$), a decrease in visual analog scale scores ($p < 0.007$), a decrease in eosinophil values ($p=0.022$), an increase in spirometric data such as FEV1 ($p=0.003$) and FVC ($p<0.001$), a decrease in the number of annual asthma attacks ($p<0.005$), a decrease in the number of emergency room visits ($p<0.002$), and a decrease in the number of beta2 agonist rescue medication uses ($p=0.000$) were observed. When looking at total airway resistance (R5) regarding small airway narrowing, a statistically significant decrease was also shown ($p=0.013$).

Conclusion: Pulmonary rehabilitation improved asthma symptom control, expiratory volume and small airway resistance, and reduced inflamatory cells such as eosinophil in severe asthmatic patients receiving biological theraphy. This study

showed that conventional treathment modalities, as well as molecular targeted theraphies such as biological theraphies, should not be ignored in severe asthma patients.

Key Words: Allergic sensitivity, Asthma, Biological agent, Eosinophil, Oscillometry, Pulmonary Rehabilitation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen astım, hastaların yaklaşık %5-10'unda şiddetli astım (ŞA) şeklinde görülmekte ve önemli bir halk sorunu olmaya devam etmektedir (1,2). Bu grup, tüm astım hastalarının küçük bir alt kümesini temsil etse de, sağlık hizmetleri maliyetlerine, morbiditeye ve mortaliteye orantısız bir şekilde katkıda bulunmaktadır (3). ŞA, sık alevlenmeler, artan hastaneye yatışlar ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili olup, önceki yıl boyunca Küresel Astım Girişimi (GINA) 4-5. basamaklarında önerilen ilaçlarla tedavi gerektiren, alevlenmeyi önlemek için sistemik kortikosteroid kullanan veya bu tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan astım olarak tanımlanır (1,4). Bu hastalarda kontrolü sağlamak yoğun ve bireyselleştirilmiş bir farmakolojik yaklaşım gerektirir. Tedavi yönetimi, uzun etkili β2-agonistleri (LABA), uzun etkili muskarinik antagonistleri (LAMA) veya lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) ile birlikte yüksek doz inhale kortikosteroidlerini içerir. Ayrıca kontrol altına alınamayan hastalarda, biyolojik ilaçlar (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, tezepelumab, reslizumab) ve oral kortikosteroidler (OCS) gerekli olabilir (4,5). Tip-2 inflamasyonu hedefleyen monoklonal antikorlar, yaygın olarak biyolojik tedaviler olarak bilinir ve orta ile ŞA için etkili tedavilerdir. Alevlenmeleri azaltır, sistemik kortikosteroid gereksinimi düşürür ve hastalıkla ilgili morbiditeyi azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir (6). ŞA yönetiminde biyolojik ajanların kullanıma girmesi, tedavi hedeflerinde radikal bir dönüşüm yaratarak odağı sadece semptom kontrolünden "klinik remisyon" kavramına kaydırmıştır. Ancak, ulusal kılavuzlarda bu yeni kavrama yönelik çeşitli kriterler önerilse de, klinik astım remisyonunun küresel ölçekte üzerinde uzlaşılmış, standart bir tanımı henüz bulunmamakta ve bu belirsizlik akademik tartışmaların merkezinde yer almaya devam etmektedir (7–9). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda küçük hava yolu disfonksiyonu (SAD), spirometri ile zorlu orta ekspiratuvar akım (FEF_{25-75}) olarak, impuls osilometri (IOS) ile 5 ve 20 Hz'deki direnç arasındaki fark (R5-20) olarak ölçülebileceği ve R5-20'nin GINA astım şiddeti ile ilişkili olduğunu dile getirmişlerdir (10–12). Anormal R5-R20'ye sahip ancak birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümü (FEV1) korunmuş astım hastalarında semptomatik tedavi ve uzun süreli OCS kullanımı önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (13). İskoçya'da gerçekleştirilen ve biyolojik tedavi alan 56 şiddetli astım hastasının verilerini retrospektif olarak inceleyen bir çalışma, bu tedavilerin SAD üzerindeki olumlu etkilerini ortaya

koymuştur. Araştırma sonucunda, biyolojik tedavilerin astım kontrol anket (ACQ) skorları ve alevlenme sıklığını iyileştirmenin yanı sıra IOS ile ölçülen SAD parametrelerinde de anlamlı düzelmeler sağladığı saptanmıştır (14). Biyolojik ilaçlarla kontrol sağlanan ŞA hastalarında idame tedavisinin güvenli şekilde azaltılması konusunda mevcut kaynaklarda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu süreçte klinik kılavuzlar yol gösterici birer pusula olsa da, ŞA yönetimi katı algoritmalara bağlı kalmak yerine hastaya özel, esnek, dinamik ve multidisipliner bir yaklaşımla yürütülmektedir.

Bu çalışma, biyolojik tedavi altındaki ŞA hastalarında ilaç yükünü azaltmayı ve yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen bir pulmoner rehabilitasyon (PR) protokolünü ve etkinliğinin değerlendirilmesini kapsamaktadır. Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülen araştırmada; hastaların demografik, klinik, radyolojik (Toraks BT), laboratuvar (eozinofil, IgE) ve solunum verileri ile anket skorları başlangıçta detaylıca kaydedilmiştir. Kardiyolojik açıdan herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı onaylanan hastalar; haftada bir gün uzman fizyoterapist eşliğinde, hastane ve ev programı şeklinde 4 ay sürecek bir rehabilitasyon programına (yürüme bandı, triflo ile solunum kapasitesi artırma, segmental solunum ve theraband direnç egzersizleri) dahil edilmiştir. Program sonunda tüm klinik veriler, yaşam kalitesi skorları, spirometri (FEV1, FVC vb.) ve osilometri (R5, X5, FRES vb.) parametreleri yeniden ölçülerek, uygulanan rehabilitasyonun etkinliğini belirlemek amacıyla başlangıç ve 4. ay verileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadaki amacımız ağır astım hastalarında biyolojik tedavinin yanı sıra konvansiyonel tedavi yöntemi olan PR'nin ek katkı sağlayıp sağlamadığını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

2.1.1. Tanım

Astım, yaygın görülen kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Bu hastalık; solunum yolu inflamasyonuna bağlı gelişen geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu, artmış hava yolu duyarlılığı, aşırı mukus salgısı, hava yollarında daralma ve ödem ile karakterizedir (15,16). Aynı zamanda hastalığın en sık klinik belirtileri hırıltı, nefes darlığı, göğüs sıkışması ve öksürük gibi tekrarlayan ataklarla karakterize edilen, solunum yollarının kronik bir inflamatuar hastalığı olarak da tanımlanmaktadır (17). Hastalığın genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (18). Karakteristik semptomlar ve hava yolu obstrüksiyonu; viral respiratuar enfeksiyonlar, irritan veya alerjen maruziyeti ve fiziksel egzersiz gibi tetikleyicilerle ortaya çıkabilmektedir. Söz konusu klinik tablo, uygun tedaviyle ya da spontan olarak geri dönüşümlü özellik sergilemektedir (19).

2.1.2. Epidemiyoloji

Astım, genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, bu nedenle prevalansı küresel ölçekte ve bölgesel düzeyde değişkenlik gösteren kronik bir hastalıktır (20). ABD (%11,25), Birleşik Krallık (%10,07) ve Avustralya (%9,66)da hastalık en yüksek oranlara çıkmaktadır. Dünya genelinde 400 milyon kişiye ulaşması beklenen bu hastalıkta, zor ve ağır astım vakaları sayıca az olsa da asıl ekonomik yükü, ölümleri ve ciddi rahatsızlıkları oluşturan ana grubu temsil etmektedir (20). Astım hastalığının görülme sıklığı (prevalansı), ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre değişkenlik sergilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde vaka sayıları ivme kazanırken, Türkiye'de bu oran %6-12 bandında seyretmektedir. Özellikle kent yaşamında astım prevalansı kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %6,2 olarak kaydedilmiştir (21). Kırsal bölgelerde ise bu fark daha da belirginleşerek kadınlarda %11,2, erkeklerde %8,5 seviyelerine ulaşmaktadır. Astım vakalarının sıklıkla alerjik rinit ve egzama gibi diğer atopik rahatsızlıklarla eş zamanlı seyrettiği bilinmektedir (22). Atopik astımın gelişiminde ise hava kirliliği, çevresel alerjenler ve sigara dumanı gibi dış etkenlere karşı vücudun verdiği aşırı metabolik reaksiyonlar ile IgE üretimi kritik bir rol oynamaktadır

(23). Kaynakta belirtilen verilere göre küresel ölçekteki 262,41 milyon astım hastası yıllık toplamda yaklaşık 15 milyon DALY (hastalığa bağlı kaybedilen yaşam yılı) yükü oluşturmaktadır. Ayrıca, astıma bağlı bu DALY kayıplarının %16,94'ünün yüksek vücut kitle indeksinden, %9,87'sinin tütün kullanımından ve %8,82'sinin mesleki maruziyetlerden kaynaklandığı saptanmıştır (24).

2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Astım, çocukluk döneminde genellikle erkek cinsiyetinde ve yaşamın erken evrelerinde beliren, heterojen karakterli kronik bir inflamatuar hava yolu hastalığıdır (25). Ailede, özellikle de annede astım öyküsünün bulunması, ikizler ve kardeşlerler arasında genetik aktarımların söz konusu olduğu bilinmektedir (26,27). Genom çalışmaları özellikle 17q21 delesyonu gibi epitel bariyer bütünlüğü ve t-helper 2 (Th2) yanıtını düzenleyen genetik bölgelerin önemini ortaya koymaktadır (28,29). DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar, prenatal dönemde çevresel kimyasallara maruziyet sonucu gen ifadesini değiştirerek riskin nesiller arası aktarımına neden olabilmektedir (30,31). Yaş ve cinsiyet faktörleri de hastalığın seyrinde kritik rol oynar; çocuklukta erkeklerde daha sık görülen tablo, ergenlik sonrası hormonal ve bağışıklık yanıtı değişimleriyle kadınlarda artış eğilimine girer (27,32). Ayrıca obezite, salgıladığı proinflamatuvar mediyatörler (leptin, İnterlökin-6 vb.) aracılığıyla sistemik bir inflamasyon yaratarak hem astım gelişimini tetiklemekte hem de tedaviye yanıtı güçleştirmektedir (33). Çevresel faktörler bağlamında, ev tozu akarları ve evcil hayvan epitelleri gibi yaygın alerjenler duyarlanmayı artırırken, "Hijyen Hipotezi" çerçevesinde erken yaşta mikrobiyal çeşitliliğin azalması bağışıklık toleransını zayıflatarak alerjik fenotiplere zemin hazırlamaktadır (34) . Yaşamın ilk yıllarında geçirilen ağır RSV ve rinovirüs enfeksiyonları, hava yolu epitel bariyerini zedeleyerek kalıcı hava yolu aşırı duyarlılığına yol açabilmektedir (35). Bunun yanı sıra hava kirliliği, partikül maddeler ($PM_{2.5}$) ve tütün dumanı gibi dış etkenler, oksidatif stres ve epitel hasarı üzerinden sitokin üretimini artırarak hem hastalığın ortaya çıkış riskini hem de klinik alevlenmelerin sıklığını yükseltmektedir (36). Sonuç olarak astım, bireyin genetik mirası ile doğumdan itibaren etkileşimde bulunduğu biyolojik ve kimyasal çevrenin bütüncül bir ürünüdür.

2.1.4. Patogenez

Son yıllarda astım patogenezine dair anlayış, hastalığı sadece Th2 hücrelerine bağlı klasik bir alerjik süreç olarak gören geleneksel yaklaşımdan uzaklaşarak köklü bir paradigma değişimi yaşamıştır. Hayvan modellerinde başarılı olan Th2 odaklı tedavilerin insan kliniğinde beklenen başarıyı yakalayamaması, astımın genetik ve çevresel faktörlerle şekillenen yüksek bir "fenotipik heterojenlik" gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca yapılan araştırmalar, mekanik stres ile astımdaki hava yolu remodelingi arasındaki ilişkilere dikkat çekmiştir. Hava yolu epitel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar bu mekanik çevreye tepki verirler (37,38). Özellikle hava yolu epitel hasarına tepki olarak IL-5 ve IL-13 salgılayan doğuştan gelen lenfoid hücrelerin (ILC2) keşfi, hastalık başlangıcındaki mekanizmalar ile kronik inflamasyon arasındaki kayıp halkayı tamamlamıştır. Bu modelde, bozulan epitel bariyeri normalde zararsız olan antijenlerin dokuya sızmasına izin vermekte; epitelden salınan sinyallerle aktive olan ILC2 hücreleri ise oluşturdukları sitokin ortamıyla hem adaptif bağışıklığı tetiklemekte hem de IgE üretimini teşvik etmektedir. Süreç içerisinde epitel, düz kas ve fibroblastların sürekli olarak IL-13 uyarısına maruz kalması, hava yolunda kalıcı yapısal bozulmalara (remodelling) ve aşırı duyarlılığa yol açmaktadır. Genom çapında yapılan araştırmalar da IL-33 ve Timik stromal lenfopoietin (TSLP) gibi temel yatkınlık genlerini işaret ederek, astımın sadece klasik bir alerji değil, epitel-ILC2 ekseni üzerinden şekillenen karmaşık bir doğuştan gelen bağışıklık yanıtı olduğunu doğrulamaktadır (39,40). Geleneksel tıpta hastalık sadece çocuklukta başlayan alerjik ve yetişkinlikte görülen alerjik olmayan şeklinde ikiye ayrılırken, günümüzde istatistiksel küme analizleri (cluster analysis) sayesinde çok daha karmaşık ve tarafsız alt gruplar tanımlanabilmektedir (41,42). Özellikle hasta semptomları ile hava yolundaki gerçek inflamasyon (eozinofilik inflamasyon) düzeyi arasındaki uyumsuzluk, tedavisi en zor vaka gruplarını oluşturmakta ve bu hastaların uzmanlaşmış merkezlerde takip edilmesini zorunlu kılmaktadır. Sonuç olarak, klasik yaklaşımların aksine, her hastanın kendi özel inflamatuvar profiline göre kişiselleştirilmiş bir tedavi yönetimi izlenmesi, standart yöntemlere göre çok daha yüksek klinik başarı sağlamaktadır. Astım patogenezine dair güncellenmiş bu yaklaşım, geleneksel Th2 odaklı görüşün ötesine geçerek akciğer epiteli ile doğuştan gelen bağışıklık sistemi arasındaki kritik etkileşimi merkeze almaktadır.

2.1.5. Klinik belirtiler ve Tanı

Astımın klinik tanısı, temel olarak hışıltılı solunum (wheezing), kuru öksürük ve nefes darlığı gibi değişken karakterli semptomlara dayanır. Bu belirtiler genellikle gece ve sabaha karşı şiddetlenmekle birlikte; egzersiz, soğuk hava ve alerjen maruziyeti gibi çevresel faktörlerle tetiklenir. Tanıyı destekleyen en güçlü bulgulardan biri, bu semptomların bronkodilatör tedavisiyle gerilemesidir; ancak şikayetlerin aralıklı olması nedeniyle muayene sırasında akciğer bulguları tamamen normal saptanabilir (43,44). Fizik muayenede en yaygın bulgu ekspiryumda duyulan ronküs yeterli iken, hava akımının ileri derecede kısıtlandığı ağır ataklarda "sessiz akciğer" tablosu gelişebilir; bu duruma yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve siyanoz gibi ciddi yetmezlik belirtileri eşlik eder (45). Radyolojik açıdan hafif vakalarda akciğer grafisi genellikle normal sonuç verse de, hastalığın şiddeti arttıkça hava hapsine bağlı olarak diyaframda düzleşme ve göğüs çapında genişleme gibi belirgin yapısal değişiklikler ile atelektazi alanları gözlenebilir (46). Özellikle erken çocukluk döneminde gelecekteki astım riskini öngörmek için kullanılan Astım Tahmin İndeksi (API), tanısal süreçte hayati bir öneme sahiptir; ebeveyn astımı veya doktor tanılı egzama gibi majör kriterlerin yanı sıra alerjik rinit ve kanda yüksek eozinofil oranı gibi minör kriterlerin değerlendirilmesine dayanır. İlk üç yaşta API sonucu pozitif çıkan çocuklarda okul çağında astım gelişme olasılığı 10 kat daha fazlayken, indeksin negatif olması durumunda hastalığın gelişmeme olasılığı %95 gibi yüksek bir orana ulaşmaktadır. Aynı zamanda bir major veya iki minor kriterin görüldüğü durumlarda pozitif değerlendirme olarak kabul edilmektedir (47).

Astım tanısı, temel olarak solunum fonksiyon testlerinde gözlenen hava akımı kısıtlılığı ve bu kısıtlılığın değişkenliğine dayanır (21). Spirometrik incelemede, FEV1 ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ölçülür; özellikle FEV1/FVC oranının düşük olması hava yolu obstrüksiyonunu belirlemede en güvenilir göstergedir. Tanının kesinleştirilmesi için uygulanan erken reversibilite testinde, rahatlatıcı ilaç sonrası FEV1 değerinde en az %12 ve 200 mL artış beklenir. Hızlı yanıt alınamayan durumlarda ise birkaç haftalık ICS tedavisi sonrası FEV1'de %15'lik bir düzelme aranarak geç reversibilite değerlendirilir. Ayrıca, tedavi altındaki hastalarda ilaç dozunun geçici olarak düşürülmesiyle oluşan FEV1 değişimleri de tanı sürecine önemli katkı sağlamaktadır (48,49). Çocukluk çağı astımlarının büyük çoğunluğu atopik karakterde olduğundan, tanıda alerjene özgü IgE yanıtının belirlenmesi kritik bir basamaktır. Bu amaçla kullanılan deri prick testi, serum testlerine göre daha düşük maliyetli, yüksek duyarlılığa

sahip ve hızlı sonuç veren bir yöntem olup bebeklikten itibaren güvenle uygulanabilmektedir. Genellikle ön kol veya sırta damlatılan alerjenlerin epidermise yüzeysel olarak sızdırılmasıyla yapılan bu testte, sonuçlar 15-20 dakika içinde oluşan ödem ve kızarıklığın (eritem) çapına göre 0 ile 4+ arasında derecelendirilmektedir. Prick testin negatif çıkmasına karşın güçlü bir klinik şüphe varsa, daha duyarlı olan ancak yalancı pozitiflik riski taşıyan intradermal testlere başvurulabilir. Testin doğruluğu için mutlaka histamin gibi pozitif ve serum fizyolojik gibi negatif kontroller kullanılmalı, özellikle psödopod (dallanma) içeren reaksiyonlar (4+) en güçlü alerjik yanıt olarak kabul edilmelidir. Ayrıca tanıda bronş provokasyon testi ve bronkoalveolar lavaj incelenmesi gibi testler de yapılır.

2.1.6. Astım Tedavi Yönetimi

Astım tedavisinin en önemli iki yönü çevresel kontrol ve farmakolojik tedavidir. ŞA için komorbiditelerin tedavisi de kritik öneme sahiptir. Çoğu astım deneyi gelişmiş ülkelerde yapılmıştır. Az gelişmiş ülkelerde ise astım tedavisi; yetersiz teşhis, bakıma erişim, sağlık çalışanlarının astımı yönetme becerisi ile inhaler tedavinin bulunabilirliği ve maliyeti gibi birçok zorlukla karşı karşıyadır. Bu engeller, gelişmekte olan ülkelerde astıma bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırabilir, ancak bu konuyu özel olarak ele alan çalışmalar eksiktir (50–52). 2026 GINA rehberine göre astım tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar; hastalığın kontrol altına alınması, atakların önlenmesi ve semptomların hafifletilmesi amacıyla üç ana kategoride sınıflandırılmaktadır:

2.1.6.1. Kontrol Edici İlaçlar

Hava yolundaki kronik inflamasyonu azaltmak, semptomları kontrol altında tutmak ve gelecekteki atak risklerini minimuma indirmek için düzenli kullanılması gereken ilaçlardır.

- **İnhale Kortikosteroidler:** Astım tedavisinin temel taşıdır. Hava yolundaki ödem ve iltihabı baskılar (Örn: flutikazon, budesonid, beklometazon).
- **Uzun Etkili Beta-2 Agonistler:** Tek başlarına kullanılmazlar, her zaman İKS ile kombine edilirler. Hava yolu düz kaslarını gevşeterek uzun süreli genişleme sağlarlar (Örn: formoterol, salmeterol).

- **Lökotrien Reseptör Antagonistleri:** İnflamasyon yolaklarından birini bloke ederler. Özellikle alerjik riniti olan veya İKS kullanmak istemeyen/kullanamayan hastalarda alternatif veya ek tedavi olarak tercih edilir (Örn: montelukast).
- **Uzun Etkili Muskarinik Antagonistler:** Özellikle orta ve ağır astımlı hastalarda, ICS/LABA kombinasyonuna yanıt alınamadığında tedaviye eklenen üçlü kombinasyonun bir parçasıdır (Örn: tiotropiyum).

2.1.6.2. Semptom Giderici İlaçlar

Semptomlar aniden ortaya çıktığında, nefes darlığı veya atak anında hava yollarını hızla genişletmek için ihtiyaç halinde kullanılan ilaçlardır.

- **Düşük Doz ICS + Formoterol Kombinasyonu:** GINA'nın güncel stratejisinde (özellikle *Kanıt Grubu 1* yaklaşımında) hem hafif hem de orta-ağır astımda hem semptom giderici hem de kontrol edici olarak ilk seçenek olarak önerilmektedir. Formoterol hızlı etkili bir LABA'dır; yanındaki ICS ise her dozda hastanın inflamasyonunu baskılar.
- **Kısa Etkili Beta-2 Agonistler (SABA):** Geleneksel acil rahatlatıcılardır. Hava yollarını dakikalar içinde genişletirler ancak inflamasyona etki etmezler. GINA, SABA'ların tek başına kullanılmasını riskli bulmakta ve SABA her kullanıldığında yanında mutlaka bir ICS alınmasını (veya kombine edilmesini) şart koşmaktadır (Örn: salbutamol).

2.1.6.3. Ağır Astım İçin Ek Tedaviler

Yüksek doz ICS+LABA (veya LAMA) tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan, sık atak geçiren Ağır Astım (Basamak 5) hastalarında uzmanlaşmış merkezlerce tedaviye eklenen spesifik ajanlardır. Biyolojik ajanlar (monoklonal antikorlar): Hastanın inflamasyon profiline (fenotipine) göre seçilenlerdir:

- **Anti-IgE:** Alerjik astımı olan hastalarda hedeflenir (Örn: omalizumab).
- **Anti-IL5 / Anti-IL5R:** Eozinofilik astımı (kanda veya balgamda yüksek eozinofil) olan hastalarda kullanılır (Örn: mepolizumab, reslizumab, benralizumab).
- **Uzun Etkili anti-IL5**: Depemokimab her 6 ayda bir kullanılır.

- **Anti-IL4 / Anti-IL13:** Hem eozinofilik hem de Tip-2 inflamasyonu yüksek hastalarda etkilidir (Örn: dupilumab).
- **Anti-TSLP:** Epitel kaynaklı sitokinleri hedefleyen daha geniş spektrumlu bir biyolojiktir (Örn: tezepelumab).
- **Sistemik Kortikosteroidler (Oral/IV):** Yan etkileri nedeniyle kronik kullanımı en son çare olarak düşünülür; genellikle ağır atak dönemlerinde kısa süreli (kürler halinde) tercih edilir (53).

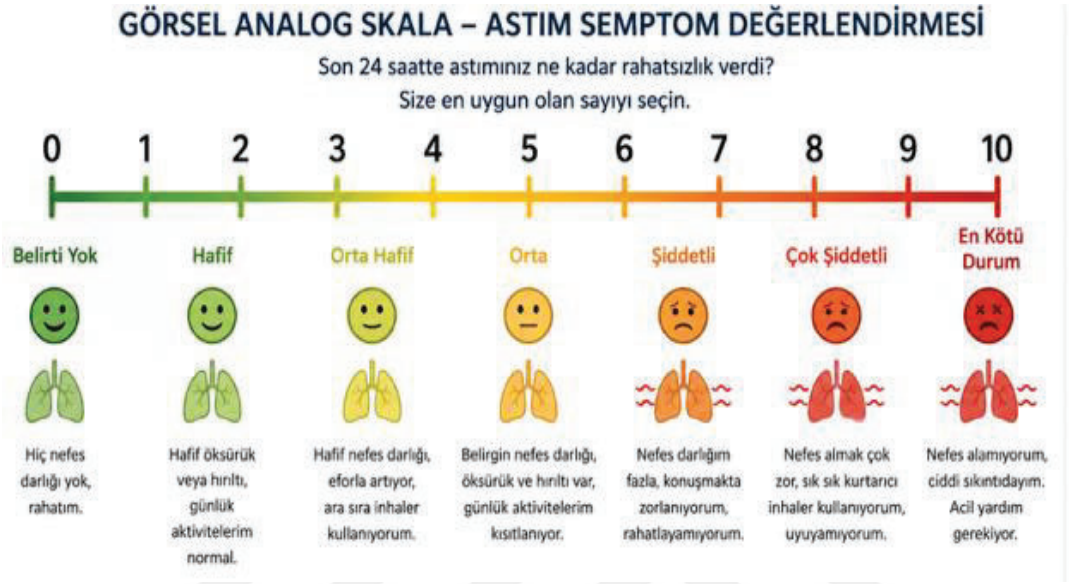
2.1.7. Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi

Astım kontrolünün değerlendirilmesi, hastanın mevcut yaşam kalitesini belirleyen semptom kontrolü ve gelecekte karşılaşabileceği komplikasyonları öngören risk faktörlerinin azaltılması olmak üzere iki temel bileşenden oluşur. Semptom kontrolü sürecinde; gündüz ve gece belirtilerinin sıklığı, aktivite kısıtlılığı ve kurtarıcı ilaç kullanım ihtiyacı titizlikle sorgulanır, zira bu semptomların kontrol altına alınamaması doğrudan ağır atak riskini tetiklemektedir. Klinik pratikte ve akademik çalışmalarda bu durumu standardize etmek amacıyla, Türkiye'de geçerliliği kanıtlanmış olan Astım Kontrol Testi (AKT) ve Astım Kontrol Anketi (ACQ) gibi objektif araçlar kullanılır (54,55). ACQ, yedi soruluk bir değerlendirme üzerinden puan ortalamasına dayanırken; 0,75 altındaki puanlar tam kontrolü, 1,5 üzerindeki puanlar ise kontrolsüz hastalığı işaret eder. Daha pratik ve beş sorudan oluşan AKT sisteminde ise, 25 üzerinden yapılan puanlamada; 25 tam kontrol, 20-24 iyi kontrol, 19-16 kısmi kontrol, 15 ve altındaki değerler tedavinin yetersiz kaldığını ve acil müdahale gerektiğini belgeler (54,55).

2.1.8. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Çok sayıda soru içeren uzun günlük izlem formları, çocuk ve ergen hastalarda bıkkınlığa (anket yüküne) yol açarak tedavi ve takip uyumunu bozmaktadır. Bu nedenle günlük yaşama uygun, daha yalın bir takip yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. VAS, tek maddelik ve görsel yapısıyla çok sorulu günlük formlara karşı etkili ve pratik bir alternatif sunar (56,57). Literatürde VAS'ın, hastaların çeşitli klinik tablolara yönelik subjektif deneyimlerini ve algılarını değerlendirmede işlevsel olduğu, elde edilen skorların astım kontrol düzeyleri ve pulmoner fonksiyon testleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (58). VAS, 10 cm uzunluğunda ve 3 bölgeye (yeşil, sarı ve kırmızı) ayrılan bir ölçektir. Her semptom için, yeşil bölge (0–2 cm) "semptom yok", sarı bölge (3–5 cm) "hafif

semptomlar" ve kırmızı bölge (6–10 cm) "çok şiddetli semptomlar" olarak etiketlenmektedir (59,60). Hastalar, semptom algılarına göre bölgedeki herhangi bir noktayı işaretlerler. 0 mm işareti ile "X"in yerleştirilmesi arasındaki mesafe, semptom algılarının sayısal bir yorumunu sağlamak için ölçülür (şekil 1).

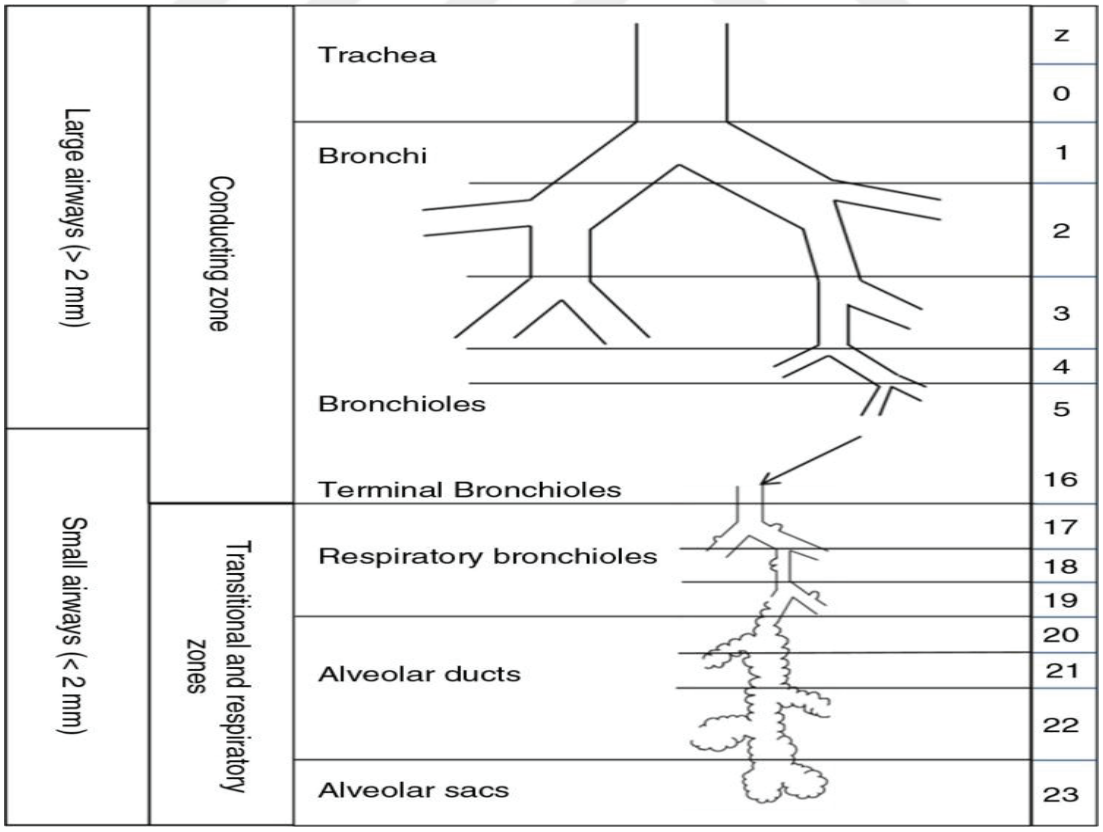


Şekil 1. Görsel analog skala (61)

2.1.9. Küçük Hava yolları

Alt solunum yollarının geometrisi, trakeadan alveolar saklara kadar uzanan ve yaklaşık 23 dallanma boyunca dikotomik dallanma prensibiyle organize olan son derece kompleks bir yapıdır (62). Bu yapının proksimalindeki ilk 15 dallanma, gaz değişimine iştirak etmeyen ve yaklaşık 100-150 ml hacmindeki anatomik ölü boşluğu oluşturan "iletken hava yolları" grubundadır (63). Bu zonun distalinde yer alan respiratuar bronşiyollerden itibaren ise, toplam yüzey alanı 70-80 m^2'ye ulaşan, gaz difüzyonunun gerçekleştiği asiner (respiratuar) hava yolları başlar (64). Klinik ve patofizyolojik açıdan asıl kritik bölgeyi, çapı 2 mm'nin altında olan ve yaklaşık 8. dallanmadan sonra başlayan küçük hava yolları teşkil eder (şekil 2) (65). Bu segmentler, proksimaldeki büyük hava yollarının aksine kıkırdak desteğinden ve submukozal bezlerden yoksundur; dolayısıyla lümen açıklığının korunması tamamen sürfaktanın yüzey gerilimini düşürücü etkisine ve çevre dokunun radyal traksiyonuna bağımlıdır. Fizyolojik dinamikler açısından, hava yolu dallanması arttıkça her bir tüpün çapı daralmakla birlikte, toplam kesit alanındaki eksponansiyel artış nedeniyle distal bölgelerde hava akış hızı dramatik şekilde yavaşlar.

Bu durum, proksimaldeki yüksek hızlı ve türbülanslı akışın, distalde yerini yoğunluktan bağımsız laminer akışa ve nihayetinde konsantrasyon gradyanına dayalı difüzyona bırakmasını sağlar. Sağlıklı bir akciğerde toplam rezistansın yalnızca %10-25'ini oluşturan bu "sessiz bölge", küçük hava yolu hastalıklarında total direncin ana belirleyicisi haline gelerek solunum iş yükünü artıran temel patolojik odak noktasına dönüşür (66,67). Astımda küçük hava yolları, hava yolu duvarının tüm katmanlarına yayılan eozinofil, T-lenfosit, nötrofil ve makrofaj ağırlıklı kronik bir inflamatuar infiltrasyon neticesinde belirgin şekilde kalınlaşmaktadır. Bu bölge, astım patogenezinin ana odağını oluştururken; yapısal olarak düz kas hipertrofisi ve lümenin mukus tıkacıyla oklüzyonu gibi remodelling süreçleri de eşlik etmektedir. Büyük hava yollarının aksine, küçük hava yollarında inflamatuar yoğunluk dış duvarlarda (adventisya) daha belirgindir ve periferik yerleşimli mast hücreleri ile fatal olgularda görülen peribronşiyoler nötrofilik infiltrasyon tabloyu ağırlaştırmaktadır. Nihayetinde bu inflamatuar değişikliklerin şiddeti, akciğer fonksiyonlarındaki kayıpla doğrudan korelasyon göstererek özellikle noktürnal, ağır ve fatal astım klinik tablolarının temel belirleyicisi olmaktadır (68,69).



Şekil 2. Akciğerlerin iletim ve solunum zonları (70)

2.1.10. Küçük Hava Yollarının Değerlendirilmesi

Küçük hava yolu disfonksiyonunun erken evre tespiti, bu bölgenin akciğerdeki özgün anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle klinik pulmonolojinin en zorlu alanlarından biridir. Küçük hava yolları, toplam hava yolu direncinin yalnızca küçük bir kısmından sorumlu oldukları için "akciğerin sessiz bölgesi" olarak tanımlanır. Bu durum, fonksiyonel bir anormalliğin rutin testlerle saptanabilmesi için periferik hava yollarında oldukça yaygın ve ileri düzeyde bir hasarın oluşmuş olmasını gerektirir. Bunun yanı sıra, günümüzde kullanılan fonksiyonel testlerin çoğu periferik bölgeye spesifik değildir. Büyük hava yollarındaki yapısal değişikliklerden (obstrüksiyon, sekresyon vb.) doğrudan etkilenmekte, bu da testlerin özgüllüğünü düşürmektedir. Akademik düzeydeki en temel kısıtlılıklardan biri de, rutin parametrelerin aksine, küçük hava yolu fonksiyonlarını ölçen yöntemlerin henüz standardize edilmiş ve evrensel olarak kabul görmüş güvenilir referans aralıklarına sahip olmamasıdır. Bu veri eksikliği, klinik sonuçların "patolojik" veya "fizyolojik varyasyon" olarak ayırt edilmesini güçleştirmektedir (71).

2.1.10.1. Spirometri

Spirometrik parametreler; yaş, boy, cinsiyet ve etnik köken gibi antropometrik değişkenler temel alınarak oluşturulan regresyon denklemleri aracılığıyla hesaplanan prediktif değerlerdir. Bu referans değerler; özellikle Kafkas popülasyonunda daha yüksek volüm çıktıları sergilerken, boy uzunluğu ve yaşla korele bir varyasyon izlemektedir. Klinik yorumlamada, ölçülen parametrelerin bu prediktif normlara oranlanmasıyla elde edilen "beklenen değer yüzdesi", pulmoner fonksiyonel kısıtlılığın varlığını ve şiddetini belirlemede esas alınan temel kriterdir (48,72).

2.1.10.1.1. Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm (FEV1)

FEV1, total akciğer kapasitesine kadar yapılan derin bir inspirasyonu takiben, maksimum eforla gerçekleştirilen zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinde atılan hava hacmini temsil eden, efor bağımlı temel bir dinamik parametredir. Sağlıklı bireylerde FVC'nin %70-80'ini oluşturan bu değer, yaşlanmaya bağlı olarak yıllık ortalama 30 mL azalma gösterirken; sigara kullanımı bu fizyolojik kaybı 45-90 mL gibi patolojik seviyelere taşımaktadır. Klinik pratikte obstrüksiyonun varlığını ve şiddetini belirlemede en duyarlı gösterge kabul edilen FEV1, hava yolu tıkanıklıklarında primer olarak

azalırken, restriktif akciğer hastalıklarında ise FVC düşüşüne eşlik ederek azalmış bulunur (73).

2.1.10.1.2. Vital Kapasite (VC)

Vital Kapasite (VC), rezidüel volümden total akciğer kapasitesine kadar hareket ettirilebilen maksimum hava hacmidir ve manevranın yapılış şekline göre Yavaş (SVC), FVC veya inspiratuvar vital kapasite olarak adlandırılır. Bunlar arasında klinik pratikte en sık başvurulan FVC, derin bir inspirasyonun ardından havanın maksimum efor ve hızla dışarı atılması esasına dayanır (73).

2.1.10.1.3. Zorlu Vital Kapasite (FVC)

FVC ölçümü, hastanın tam kooperasyonunu ve maksimal eforunu gerektiren üç aşamalı bir süreçtir: tam inspirasyon, patlayıcı tarzda ekspirasyon başlangıcı ve en az 6 saniye süren kesintisiz ekshalasyon. Akademik ve teknik açıdan testin kalitesi, kabul edilebilirlik kriterlerini karşılayan en az 3 başarılı manevraya bağlıdır. İnspirasyonun yavaş yapılması veya tepe noktada beklenmesi FEV1 ve tepe akım hızı (PEF) değerlerini yapay olarak düşürebilir. Özellikle hava yolu obstrüksiyonu varlığında, dinamik hava hapsi nedeniyle FVC değeri SVC'den daha düşük ölçülebilir. Ayrıca, ağır obstrüksiyonu olan veya yaşlı hastalarda zorlu eforun yarattığı senkop riski durumunda, FVC yerine daha güvenli olan SVC ölçümü tercih edilmelidir. Manevranın analizi ise eforun başlangıcını daha iyi gösteren akım-volüm halkası ve ekspiryumun sonlanmasını netleştiren volüm-zaman eğrisi üzerinden kombine olarak gerçekleştirilir (73).

2.1.10.1.4. FEV1/FVC Oranı (Tiffeneau Oranı)

Spirometrik incelemede hava yolu obstrüksiyonunun saptanmasında altın standart, kabul edilebilir en az üç FVC manevrasından elde edilen en yüksek FEV1 ve FVC değerleri kullanılarak hesaplanan FEV1/FVC (Tiffeneau İndeksi) oranıdır. Sağlıklı erişkinlerde bu oran tipik olarak %70-80 aralığındadır. Ancak FEV1'in yaşla birlikte FVC'ye oranla daha hızlı fizyolojik azalma göstermesi (erkeklerde >40, kadınlarda >50 yaş), bu oranın da yaşla birlikte gerilemesine neden olur. Normalin Alt Sınırı (LLN): Sabit bir kesme noktası kullanımı yaşlılarda yanlış pozitif (overdiagnosis) sonuçlara yol

açabileceğinden, Amerikan Toraks Derneği (ATS) rehberleri normal dağılımın yüzde 5'lik alt dilimini temel alan bir değerlendirmeyi önermektedir (25).

2.1.10.1.5. Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı

Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (FEF%25-75), FVC manevrasının orta segmentindeki (%25 ile %75'lik hacim aralığı) ortalama hava akış hızını temsil eden bir parametredir. Literatürde birimi L/sn olarak ifade edilen bu değişken, özellikle küçük hava yolu direnci ve erken dönem obstrüksiyon bulguları açısından hassas bir belirteç olarak kabul edilir. Ancak, FEF%25-75 değerinin klinik yorumlanmasında iki temel kısıtlılık mevcuttur: birincisi, FEV1'e kıyasla belirgin derecede bireyler arası farklılığa sahip olması ve buna bağlı olarak düşük tekrarlanabilirlik sergilemesidir. İkincisi ise, FVC'ye bağımlı bir parametre olmasıdır. Bu nedenle, periferik hava yolu fonksiyonlarının doğru analizi için her şeyden önce kabul edilebilir ve teknik açıdan kusursuz bir FVC manevrasının gerçekleştirilmesi önemlidir (74).

2.1.10.1.6. Reversibilite Testi

Reversibilite testi, hava yolu obstrüksiyonu olan kişilerde inhalasyon yoluyla kısa etkili bronkodilatör verilerek obstrüksiyon derecesindeki değişimin değerlendirildiği bir testtir. Bronkodilatör yanıtı, tek doz bronkodilatör uygulaması sonrasında (erken reversibilite) veya 2–8 haftalık ICS tedavi sonrasında (geç reversibilite) değerlendirilir. Erken reversibilite testinde, bazal spirometrik değerler için üç kabul edilebilir spirometrik ölçüm yapılır ve FEV1, FVC ile PEF değerleri kaydedilir. Ardından tercihen spacer aracılığıyla 400 µg (4×100 µg) salbutamol, 160 µg (4×40 µg) ipratropium bromür veya bu ikisinin kombinasyonu uygulanır. Kısa etkili β2 agonist uygulamasından 15 dakika, antikolinerjik uygulamasından ise 30 dakika sonra üç kabul edilebilir spirometri testi daha yapılır. ATS ve European Respiratory Society (ERS) kılavuzları, reversibilitenin değerlendirilmesinde hem mutlak değişikliğin hem de başlangıç değerine göre yüzde değişimin birlikte hesaplanmasını önermektedir. Bazal değerlere göre FVC veya FEV1'de >200 mL ve >%12 artış olması pozitif reversibilite olarak kabul edilir (49).

2.1.10.2. İmpuls Osilometri

Zorlu osilometri tekniklerinden biri olan IOS, akciğerlerin mekanik özelliklerini pasif koşullarda değerlendirerek solunum sistemi fonksiyonlarının incelenmesine olanak sağlayan non invaziv bir tanı yöntemidir. Bu yöntemde tidal solunum üzerine eklenen ses dalgaları aracılığıyla oluşan akım ve basınç değişiklikleri analiz edilir. Böylece hava yolu direnci ve reaktansını yansıtan parametreler hesaplanır. Spirometri ile karşılaştırıldığında IOS'un başlıca üstünlükleri arasında hasta uyumuna minumum gereksinim duyması ve özellikle küçük hava yolu obstrüksiyonlarını saptamada daha yüksek duyarlılığa sahip olması yer almaktadır (75). IOS ile rezistans (R), reaktans (Xrs), empedans (Z), rezonans frekansı (Fres) ve reaktans alanı (AX) gibi parametreler değerlendirilir.

2.1.10.2.1. Rezistans (R)

Rezistans (R), basınç dalgasının hava yolu içinde iletilmesi ve akciğer parankiminin gerilmesi için gerekli enerji olarak bilinir (76). IOS yönteminde düşük frekanstaki sinyaller akciğer periferine kadar ulaşabildiği için, 5 Hz frekanstaki rezistans (R5) total hava yolu direncini yansıtır; buna karşın yüksek frekanstaki sinyallerin derin dokulara penetre olamaması nedeniyle 20 Hz frekanstaki rezistans (R20) yalnızca proksimal (büyük) hava yollarının direncini gösterir. Total hava yolu rezistansından santral bileşenin çıkarılmasıyla elde edilen frekans bağımlılığı (R5 - R20 farkı) ise, klinik pratikte küçük hava yollarındaki rezistans artışını ve periferik obstrüksiyonu belirlemede en hassas parametre olarak kabul edilmektedir (77).

2.1.10.2.2. Reaktans (Xrs)

Reaktans (Xrs) iki temel bileşenden oluşur. Bunlar akciğer dokusunun genişleyebilme gücü ve basınç dalgalarının iletimini sağlayan hava yollarının hareketidir. Burada enerji depolama ile ilgili olarak anlaşılabilir: inspirasyon sırasında genişleyen akciğer, ekspirasyon sırasında dinlenme pozisyonuna dönmek için enerji depolar. Bu hava yollarının ve hava boşluklarının genişleyebilirliği hakkında bilgi sağlayan bir geri tepme direncidir (elastik recoil). X5 değeri negatifleştikçe küçük hava yolu hastalığının şiddeti artar (76,78).

2.1.10.2.3. Solunum empedansı (Zrs)

Solunum empedansı (Zrs), R ve Xrs toplamıdır. Bu solunum sistemi Zrs olarak tanımlanır ve faz içi (gerçek) bileşen olan dirençli bileşeni R'ı ve faz dışı (sanal) bileşen olan reaktif bileşeni olan Xrs'i içerir. Basitçe söylemek gerekirse, R enerji dağılımı ve Xrs ise enerji depolaması olarak düşünülebilir. Herhangi bir frekansta ölçülen empedans, o frekanstaki basınç farkı ile akıştaki değişikliklerin oranıdır. Basıncın ölçüldüğü bölgeye bağlı olarak empedans değişir. Örneğin, ağız ve alveollerdeki basınç farkı hava yollarının empedansını verirken, ağız ve plevra basınçlarındaki fark akciğerin toplam empedansını verir. IOS'ta, ağızda ölçülen basınç, göğüs duvarının dışındaki basınç olan atmosfer basıncıyla karşılaştırılır. IOS giriş empedansını ölçtüğü için, göğüs duvarı ve iskelet kaslarındaki anormallikler de ölçüme yansıyacaktır (76).

2.1.10.2.4. Rezonans frekansı (fres)

Rezonans frekansı (fres), akciğerlerde pasif genişlemeden aktif gerilmeye geçişin olduğu frekans, şişirme basıncı ve elastik geri tepmenin birbirini götürdüğü ve reaktansın sıfıra eşit olduğu noktadır. Fres'i akciğerlerin belirli bir mekanik özelliğine bağlayamayız. Fakat kapasitans bileşeninin baskın olduğu düşük frekansları, atalet bileşeninin baskın olduğu yüksek frekanslardan ayırmak için kullanılabilir. Yetişkinlerde fres'in normal değeri 7-12 Hz'dir. Çocuklarda daha yüksektir ve yaş azaldıkça artar. Hem obstrüktif hem de restriktif akciğer hastalıklarında fres normalin üzerindedir. Bunun nedeni, bu hastalıkların her birinde reaktansın düşük frekanslarda daha negatif hale gelmesidir (76,79).

2.1.10.2.5. Reaktans alanı (AX)

Reaktans alanı (AX) 5 Hz. ile fres arasındaki Xrs eğrisinin altındaki alandır ve Xrs için bileşik bir indeksi yansıtır. Akciğer dokusunun genişleyebilme gücünün baskın olduğu toplam alanı içerir ve akciğerin elastik özelliklerini yansıtır. AX, akciğer periferinin herhangi bir hastalığında artar ve düşük frekanslarda dirençle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Distal hava yollarında bulunan obstrüksiyon hakkında bilgi verir ve küçük hava yollarında obtrüksiyon varlığında yükselir. Normal değeri 0.33'ün altındadır (77).

2.2. PULMONER REHABİLİTASYON

2.2.1. Tanımı

PR; kapsamlı bir hasta değerlendirmesine dayanan, kronik solunum yolu hastalığı olan kişilerin fiziksel ve psikolojik durumlarını iyileştirmek ve sağlığı geliştirici davranışlara uzun vadeli bağlılığı teşvik etmek amacıyla tasarlanmış, egzersiz eğitimi, eğitim ve davranış değişikliğini içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan, hastaya özel terapileri takip eden kapsamlı bir hasta değerlendirmesine dayalı ‘‘kapsamlı bir müdahale’’ olarak tanımlanmıştır (80,81). PR’nin etkinliği literatürde ağırlıklı olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olguları üzerinden bildirilmiş olsa da, son dönemde hastalığın şiddetinden bağımsız olarak astımlı bireylerde de olumlu sonuçlar verdiğine dair kanıtlar hızla artmaktadır (82–84). PR, özellikle astım şiddetini ve kontrolünü doğrudan etkileyen psikososyal faktörlere sahip ağır astımlı hastalarda kritik bir önem taşımaktadır (85). PR programına başlama aşamasında kronik stres faktörlerine maruz kalan ağır astımlı yetişkinlerin oranı ve bu durumun rehabilitasyonun klinik sonuçları üzerindeki etkileri henüz netlik kazanmamıştır. Dolayısıyla, en uygun kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini geliştirebilmek adına, PR programlarına dahil olan bu spesifik hasta popülasyonunun doğru tanımlanması güncel ve acil bir ihtiyaçtır. Akciğer rehabilitasyonu; hekim, fizyoterapist, hemşire, psikolog ve diyetisyen gibi farklı alanlardan uzmanların yer aldığı multidisipliner bir ekip tarafından yürütülen bütüncül bir müdahaledir. Sabit bir program olmaktan ziyade, hastalığın her evresinde (stabil dönemlerde veya alevlenme sonrasında) uygulanabilen ve hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilen dinamik bir süreçtir.

2.2.2. Pulmoner Rehabilitasyonda Eğitim

Solunum yolu hastalıklarının yönetiminde ve akciğer rehabilitasyonunda eğitim desteği, özellikle astım hastalarında kritik bir öneme sahiptir. Astımda inhaler tedavisine uyum oranının (%47-%57) diğer kronik hastalıklara kıyasla oldukça düşük olması; hastaların semptomları hafife alması, hastalık bilincinin yetersizliği ve karmaşık inhaler cihazlarının doğru kullanımında yaşanan zorluklardan kaynaklanmaktadır (86). Bu engelleri aşmak adına uygulanan eğitimler; uzmanların hastalara bilgi vermesini, kendi kendine yönetim becerilerini desteklemesini ve doğru cihaz tekniklerini öğretmesini

içerir. Geleneksel kısa müdahalelerin (kitapçık, video, bire bir veya grup seansları) yanı sıra sosyal medya, motivasyonel görüşmeler ve mobil sağlık uygulamaları gibi akıllı teknolojilerin kullanımı, hastaların tedaviye katılımını ve yaşam kalitesini artırmaktadır (87,88).

2.2.3. Pulmoner Rehabilitasyonda Egzersiz Eğitimi

Pulmoner rehabilitasyonda egzersiz eğitimi, astımlı bireylerin egzersiz performansını artırmada oldukça etkilidir. Ancak astımın heterojen yapısı nedeniyle bu programların kişiye özel olarak planlanması gerekir. Rehabilitasyon sürecine başlanmadan önce hastaların bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometri testleri ile akciğer fonksiyonları değerlendirilmeli, egzersiz kapasiteleri ise kardiyopulmoner egzersiz testi ya da saha testleri (6 dakikalık yürüme/mekik yürüyüşü) aracılığıyla belirlenmelidir. Bu süreçte, astımlı hastaların büyük bir kısmında görülen egzersiz kaynaklı bronkokonstriksiyonun (EIB) doğru teşhis edilmesi ve yönetilmesi güvenli bir tedavi için büyük önem taşır. Son olarak, solunum yolu hastalıklarında uygulanacak egzersiz türü (kuvvet veya dayanıklılık) konusunda evrensel bir uzlaşı olmasa da, günümüzde dünya genelindeki rehabilitasyon programlarında klinik olarak en çok incelenen ve en yaygın tercih edilen yöntem dayanıklılık antrenmanlarıdır (89,90).

2.2.4. Pulmoner Rehabilitasyonda Dayanıklılık Antremanı

Dayanıklılık antremanı üst ve alt ekstremiteleri kapsayan egzersiz eğitimidir. Hastanın performansı arttıkça iş yükü yükseltilen ve genellikle 3 ila 12 hafta boyunca haftada 2-5 kez uygulanan dinamik bir süreçtir. Eğitim yükü, kardiyopulmoner egzersiz veya saha yürüyüş testleri esas alınarak 20-30 dakikalık sürekli ya da aralıklı seanslar şeklinde belirlenirken, EIB olan hastalarda antrenmandan 15 dakika önce SABA kullanımı önerilmektedir (91,92). Egzersizin dayanıklılığı artırma mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da periferik kasları güçlendirerek solunum hızını, ventilasyon ihtiyacını, dinamik akciğer hiperinflasyonunu azalttığı ve olumlu psikolojik etkiler yarattığı bilinmektedir. Güncel çalışmalar; hastalık şiddetinden ve GINA basamağından bağımsız olarak, özellikle daha genç, sigara geçmişi olan, kötü temel egzersiz toleransına ve kısmen/tamamen kontrol altına alınamayan astıma sahip bireylerin bu rehabilitasyondan en yüksek faydayı sağladığını göstermektedir.

Multidisipliner programların, egzersiz kapasitesini (6 dakikalık yürüme testi), solunum semptomlarını (Borg dispne/yorgunluk skorları), yaşam kalitesini ve klinik stabiliteyi artırmanın yanı sıra bronşiyal aşırı duyarlılık ve serum inflamasyonunu da azaltmada güçlü ve faydalı etkileri olduğu kanıtlanmıştır (84).

2.2.5. Pulmoner Rehabilitasyonda Kuvvet Antremanı

Kas kütlesini ve kuvvetini artırmayı hedefleyen kuvvet antrenmanları; hastanın "1 tekrar maksimum kuvvet" testine göre belirlenen ağırlıklarla, üst ve alt ekstremitelerdeki periferik kas gruplarına yönelik tekrarlı egzersizleri içerir. Genellikle haftada 3 ila 5 seans olmak üzere, toplamda 15-20 seans olarak planlanan bu programlarda hastalar 8 tekrarla başlayıp 10 tekrara ilerler; hedef yük rahatça aşıldığında ise ağırlıklar kademeli olarak %2-10 oranında artırılır. Direnç egzersizlerinin tekil kas gruplarına odaklanması, dayanıklılık antrenmanlarına kıyasla daha düşük oksijen tüketimi ve dakika ventilasyonu (solunum yükü) sağladığı için tedaviye ek bir avantaj sunar (93,94).

2.2.6. Pulmoner Rehabilitasyonda Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, astım gelişimine karşı koruyucu bir faktör olma potansiyeli taşısa da literatürdeki veriler henüz çelişkilidir; bazı çalışmalar kadınlarda astım alevlenmesi riskinin azaldığını gösterirken, bazıları ise anlamlı bir ilişki bulamamıştır (95). Bununla birlikte, düşük fiziksel aktivite seviyelerinin, yüksek VKİ ile birlikte kontrolsüz astım riskini artırdığı ve aktiviteye uyumun olumlu klinik sonuçlar doğurduğu bilinmektedir (96). Astım hastaları, herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı sürece DSÖ haftalık en az 150 dakika orta yoğunlukta veya en az 75 dakika yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite (ya da bunların dengeli bir kombinasyonu) önerisini içeren aktif bir yaşam tarzına teşvik edilmelidir. Kardiyorespiratuar sistem üzerinde fayda sağlanabilmesi için bu aktivitelerin en az 10 dakikalık periyotlar halinde yapılması gerekir (97).

2.2.7. Pulmoner Rehabilitasyonda Nefes Egzersizleri

Akciğer rehabilitasyonunda alternatif bir yöntem olarak kabul edilen solunum eğitiminin rolü tam olarak net değildir. Bu teknikler solunum hızını düşürerek hava hapsini azaltmayı, havalandırmayı ve gaz değişimini iyileştirmeyi amaçlar (98). Diyafragmatik solunum tidal hacmi artırsa da KOAH üzerindeki sonuçları çelişkilidir;

buna karşın inspiratuvar kas eğitiminin astımlı hastalarda dispneyi azalttığı, kas gücünü ve egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. Ancak astımda solunum kası eğitimini kesin olarak destekleyen veya engelleyen net bir kanıt bulunmadığından, bu test ve eğitimler klinik öyküye göre titizlikle seçilmiş hastalarla sınırlandırılmalıdır. Diğer taraftan, semptomları iyi kontrol edilemeyen ve %30'a varan bir oranla nefes tekniklerine başvuran astım hastaları; burundan yavaş nefes alma, kontrollü nefes tutma ve gevşeme egzersizlerini içeren uygulamalardan fayda görebilir (99).

2.2.8. Pulmoner Rehabilitasyonda Sekresyon Mobilizasyonu

Pulmoner rehabilitasyonda sekresyon mobilizasyonu; KOAH, bronşektazi ve ağır astım gibi hastalıklarda akciğerde biriken yapışkan balgamın temizlenmesi amacıyla uygulanan multidisipliner bir müdahaledir. Bu süreçte hem geleneksel yöntemler (postural drenaj, perküsyon, vibrasyon) hem de hastanın kendi kendine yapabileceği modern teknikler (aktif solunum döngüsü tekniği, otojenik drenaj, salınımlı pozitif ekspiratuar basınç cihazları: Flutter/Acapella) kullanılır. Uygulamanın temel amacı; hava yolu direncini azaltmak, nefes darlığını hafifletmek, atelektaziyi önlemek ve enfeksiyon ile akut alevlenme riskini en aza indirmektir (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 13.05.2025 tarihinde 648 sayılı karar ile tez onay formunun alınması ile başlanmış prospektif bir çalışmadır. Bu onay formu ile İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na başvurulmuş ve çalışma 19.06.2025 tarihli toplantısında 664 karar numarası ile etik kurul onayı almıştır (ek 1). Çalışmamız DSÖ Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta popülasyonu

Çalışmanın hasta popülasyonunu 1 Ocak 2025 ve 1 Ekim 2025 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne başvuran ağır astım tanılı, en az 6 ay yüksek doz IKS/LABA +/- LAMA ve LTRA kullanan, biyolojik tedavi altında olan astımlı hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışmada, örneklem büyüklüğü, Gpower (3.1.9.7) kullanılarak yapılan örneklem genişliği, t testi kullanılmış, değişim genişliği 0,63, hata 0,05 ve güç 0,85 olduğunda 21 katılımcı örneklem genişliği olarak hesaplanmıştır. Çalışmada iki vizit (PR başlanılmadan önce ve başlandıktan 4 ay sonra kontrol viziti) planlanmıştır.

3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar GINA'ya göre ağır astımlı, 18 yaş üstü, biyolojik ajan tedavisi alan, küçük hava yolu darlığı devam eden (FEF25-75 < 70) ve kardiyolojik açıdan solunum rehabilitasyonu yapabilecek durumda olan hastalardan seçilmiştir.

3.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya 18 yaş altı, yazılı onam veremeyecek düzeyde zihinsel engel durumu olan, immün yetmezlik, vaskülit veya aktif malignite tespit edilen, morbid obez, ileri düzey hepatik ve renal yetmezliği olan, kalp yetmezliği ve parankimal akciğer hastalığı olan hastalar dahil edilmedi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Biyolojik ajan tedavileri devam eden hastaların demografik verileri (yaş, kilo, VKİ, cinsiyet, sigara kullanımı), klinik verileri (acile başvuru sayısı, hastaneye yatış

sayısı, komorbiditeler), spirometri (FEV1, FVC ve FEF25-75), osilometri (R5, R20, R5-R50, AX, X5 ve FRES) bulguları, laboratuvar sonuçları (hemogramda eozinofil, total IgE, kanda spesifik Ig E düzeyleri) ve radyolojik (toraks BT) bulguları kaydedilmiştir. Deri prik test sonucu ve toraks BT bulguları göğüs hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmiştir.

Hastaların biyolojik tedavi öncesi AKT ve VAS skoru bilgileri hastalara sorularak elde edilmiştir. Hastaların AKT anketi doldurulmuş, VAS yaşam kalitesi skorlaması ve astım derecesi değerlendirilmiştir. VAS 10 cm uzunluğunda ve 3 bölgeye (yeşil, sarı ve kırmızı) ayrılan bir ölçektir. Her semptom için, yeşil bölge (0–2 cm) "semptom yok", sarı bölge (3–5 cm) "hafif semptomlar" ve kırmızı bölge (6–10 cm) "çok şiddetli semptomlar" olarak etiketlenmiştir. Hastalar, semptom algılarına göre bölgedeki herhangi bir noktayı işaretlemişlerdir. 0 mm işareti ile "X"in yerleştirilmesi arasındaki mesafe, semptom algılarının sayısal bir yorumunu sağlamak için ölçülmüştür.

Hastalar PR'ye başlamadan önce kardiyoloji hekimleri tarafından kardiyak bir kontraendike durum olup olmadığı uzman hekimlerce değerlendirildikten sonra, rehabilitasyon programına alınmıştır. Kardiyak değerlendirmede solunum fizyoterapisi öncesi değerlendirme amacıyla 12 derivasyon elektrokardiyogram ile nabız ve ritim, transtorasik ekokardiyografi ile sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, kalp kapakları, intrakardiyak basınçlar ve kalp çapları değerlendirilmiştir.

Solunum egzersizleri; göğüs, diyafragmatik ve alt bazal ekspansiyon egzersizlerini içerecek şekilde planlanmıştır. Dört aylık solunum rehabilitasyon programı, haftada iki gün klinik ortamda yüz yüze, diğer günler ise evde devam edecek şekilde düzenlenmiştir. Egzersizlerin her biri günde iki kez 10 tekrar olarak uygulanmış, tolere edildikçe her hafta nefes sayısı artırılmıştır. Periferik kas güçlendirme egzersizleri, üst ve alt ekstremitedeki büyük kas gruplarını hedefleyecek şekilde direnç egzersiz bandı (THERABAND Trusted Progression™□) kullanılarak yapılmıştır. Egzersizler sırasında hastaların yorgunluk ve dispne düzeyleri RPE Borg skalası ile değerlendirilmiş ve gerektiğinde ara verilmesine izin verilmiştir. Egzersiz protokolü; 1-3. haftalarda 10 tekrar, 4-6. haftalarda 15 tekrar ve 7-8. haftalarda 20 tekrar olmak üzere 2 set şeklinde uygulanmıştır. Yürüme eğitimi ise treadmill üzerinde uygulanmıştır. Yürüme egzersizinin çalışma yükü, Karvonen yöntemine göre hesaplanan maksimum kalp atım hızının %60'ı olacak şekilde belirlenmiş ve tolere edildikçe haftalık %5 oranında artırılmıştır. Her bir yürüme seansı 30 dakika sürmüştür (101).

Çalışmamızda triflo insentif spirometre uygulaması, katılımcıların akciğer volümlerini artırmayı amaçlayan güvenli, non-invaziv bir solunum egzersizi yöntemi olarak kullanılmıştır. Katılımcılara, dik oturur pozisyonda cihazın ağızlığını kavrayarak her seferinde derin ve yavaş bir inspiryum yapmaları, küreleri hedeflenen seviyede ≥3 saniye boyunca havada tutmaları ve ardından kontrollü bir ekspiryumla başlangıç seviyesine dönmeleri öğretilmiştir. Protokol kapsamında egzersizler günde iki kez, onar tekrar şeklinde uygulanmış; tolere edildikçe haftalık olarak tekrar sayıları %10 oranında artırılmıştır. Seanslar sırasında oksijen desatürasyonu (< %90 SpO_2), aşırı dispne (Borg ≥ 5) veya baş dönmesi gibi advers belirtiler geliştiğinde; egzersiz sonlandırılmıştır. Tüm uygulamalar eğitim almış fizyoterapistler gözetiminde gerçekleştirilmiş ve vital bulgular, olası risklere karşı seans öncesi ve sonrası kaydedilmiştir (102).

Spirometri ve osilometri değerlendirmeleri, VAS yaşam kalitesi skorlamaları, AKT ve kan parametreleri PR sonrası tekrar değerlendirilmiştir. Tüm bu verilerin başlangıç düzeyi ile 4. aydaki düzeyleri karşılaştırılmıştır.

3.4. İstatistiksel analiz

Çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçülmüştür. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanılmıştır. Bağımlı nitel verilerin analizinde MC Nemar testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan veriler farklı yazılım programları ile de karşılaştırılmıştır. Microsoft Excel ile verilerin düzenlenmesi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca Microsoft Excel tablo aracı olarak da kullanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olan 21 hasta verisi kullanıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, meslek, sigara kullanımı ve hastalık durumu gibi bazı demografik verileri incelenerek tablo 1'de sunuldu. Hastaların 7'sinin (%33,3) erkek hasta, 14'ünün (%66,7) kadın hasta olduğu tespit edildi. Hastaların yaş ortalamalarının 50,4 ± 12,3 olduğu tespit edildi. VKİ ortalaması 26,6 ± 4,9 kg/m^2 olarak bulundu. Hastaların mesleklerine bakıldığında 11'i (%52,4) ev hanımıdır. Hastaların sigara içme durumları araştırıldığında 7'sinin (%33,3) sigara kullandığı, 7'sinin (%33,3) sigara kullanmadığı ve 7'sinin (%33,3) eskiden sigara kullandığı bulundu. Hastaların biomass mariziyeti (soba dumanı vb.) %4,8 olarak bulundu. Hastaların 20'sinde (%95,2) alerjik komorbidite ve 17'sinde (%81.0) alerjik rinit olduğu görülürken, sadece 1 (%4,8) hastada kronik ürtiker, konjonktivit, ASA Duyarlılığı ve Nerd olduğı tespit edildi. Hastalardan sadece 2'sinde (%9,5) ilaç alerjisi ve nazal polip tespit edilirken, 3 (%14,3) hastada ise besin alerjisi olduğu görüldü. Ayrıca hiçbir hastada atopik dermatit saptanmadı. Hastaların ailelerinde hastalık öyküsü araştırıldığında 14 (%66,7) hastanın ailesinde rinit öyküsü ve 5 (%23,8) hastanın ailesinde astım öyküsü mevcuttu. Hastaların astım süresi ortalaması 146,2 ± 117,6 ay olarak bulundu.

Veriler hastaların biyolojik ajan tedavisi öncesinde oldukça kontrolsüz ve şiddetli bir hastalık tablosuna sahip olduğunu göstermektedir. Hastaların biyolojik ajan tedavisi öncesi atak sayısı, acile başvuru sayısı, hastaneye yatış sayısı, kurtarıcı ilaç kullanımı sayısı, Beta2 Agonist kullanımı ve bazı hastalıkların durumu araştırılarak tablo 2'de sunuldu. Hastaların atak sayısı araştırıldığında yıllık ortalamanın 2,9 ± 1,4 olduğu bulundu. Hastaların %95,2'si biyolojik tedavi öncesinde en az iki kez acil servise başvurduğu bulundu. Hastaların dörtte birinin (%23,8) en az bir kez hastaneye yatırıldığı görüldü. Hastaların yaklaşık %66'sı 3 ve üzeri miktarda kurtarıcı ilaç ve beta-2 agonisti kullanmaktadır. Hastaların %76,2'sinin sistemik steroid kullanım öyküsü vardı. AKT ve VAS skoru değerleri incelendiğinde sırasıyla ortalamanın 15,7 ± 2,2 ve 7,9 ± 0,7 olduğu tespit edildi. Hastaların %42,9'unda alerji dışı ek hastalıklar (özellikle %19 hipertansiyon) mevcuttu.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		25,0 - 75,0	53,0	50,4 ± 12,3
Cinsiyet	Erkek			7 33,3%
	Kadın			14 66,7%
VKİ		20,0 - 39,0	25,0	26,6 ± 4,9
Meslek	Ev Hanımı			11 52,4%
	İşçi			2 9,5%
	Avukat			1 4,8%
	Emlakçı			1 4,8%
	Güvenlik			1 4,8%
	Mağaza Müdürü			1 4,8%
	Marketçi			1 4,8%
	Mühendis			1 4,8%
	Tekstil İşçisi			1 4,8%
	Turizmci			1 4,8%
Sigara Kullanımı	(-)			7 33,3%
	(+)			7 33,3%
	Exsmoker			7 33,3%
Biomass Maruziyeti	(+)			1 4,8%
Eşlik Eden Hastalıklar	Alerjik Komorbidite			20 95,2%
	Alerjik Rinit			17 81,0%
	Kronik Ürtiker			1 4,8%
	Atopik Dermatit			0 0,0%
	Konjonktivit			1 4,8%
	İlaç Alerjisi			2 9,5%
	Nazal Polip			2 9,5%
	Besin Alerjisi			3 14,3%
	Nerd			1 4,8%
	ASA Duyarlılığı			1 4,8%
Ailede Hastalık Öyküsü	Ailede Alerji Öyküsü			6 28,6%
	Ailede Rinit			14 66,7%
	Ailede Ürtiker			0 0,0%
	Ailede Atopik Dermatit			0 0,0%
	Ailede Konjonktivit			0 0,0%
	Ailede İlaç Alerjisi			0 0,0%
	Ailede Polip			0 0,0%
	Ailede Besin Alerjisi			0 0,0%
	Ailede Astım			5 23,8%
Astım Süresi (Ay)		12,0 - 480,0	120,0	146,2 ± 117,6

Tablo 2. Biyolojik ajan tedavisi öncesi değerler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Biyolojik Tedavi Öncesi Atak Sayısı (Yıllık)		1,0 - 8,0	3,0	2,9 ± 1,4
Acile Başvuru Sayısı (Yıllık)	1			1 4,8%
	2			9 42,9%
	3			6 28,6%
	4			5 23,8%
Yatış Sayısı (Yıllık)	0			16 76,2%
	1			3 14,3%
	2			1 4,8%
	3			1 4,8%
Kurtarıcı İlaç Sayısı (Günlük puf)	1			1 4,8%
	2			6 28,6%
	3			9 42,9%
	4			5 23,8%
Beta2 Agonist Sayısı (Günlük puf)	0			2 9,5%
	1			2 9,5%
	2			7 33,3%
	3			6 28,6%
	4			4 19,0%
Sistemik Steroid Sayısı (Yıllık)	0			5 23,8%
	1			6 28,6%
	2			7 33,3%
	3			1 4,8%
	4			2 9,5%
AKT		12,0 - 21,0	15,0	15,7 ± 2,2
VAS Skoru		7,0 - 9,0	8,0	7,9 ± 0,7
Makrolid Tedavisi				0 0,0%
Teofilin				0 0,0%
İnfluenza Aşısı				7 33,3%
Pnömokok Aşısı				11 52,4%
Nonallerjik Komorbidite				9 42,9%
Hipotiroidi				1 4,8%
Hipertiroidi				0 0,0%
DM				1 4,8%
HT				4 19,0%
KAH				1 4,8%
Depresyon				0 0,0%
Gastrit				0 0,0%
BPH				1 4,8%
OSAS				1 4,8%
Vokal Kord Disfonksiyonu				0 0,0%
Kronik Rinosinüzit				0 0,0%
Diğer	HBV Taşıyıcı			1 4,8%
	Taşikardi			1 4,8%

Hastaların tanısal test sonuçları, ilaç kullanımı ve radyolojik bulguları tablo 3'de sunuldu. Sonuçlarda alerjen duyarlılığı incelendiğinde, ev tozu akarı (Evtozuprik/Evtozus IgE) baskın saptandı. Ayrıca polen ve küf mantarı duyarlılığı %19 bandında seyretti. Montelukast kullanımı %95,2 gibi çok yüksek bir değer bulundu. Kombinasyon tedavilerinde IKS+LABA (%47,6) ve IKS+LABA+LAMA (%52,4) kullanımı birbirine yakındı. Hastaların %57,1'de parankim tutulumu saptandı, %38,1'inde amfizem ve %23,8'inde bronşektazi vardı.

Tablo 3. Tanısal test sonuçları, ilaç kullanımı ve radyolojik bulgular

	n	**%**
Acei	4	19,0%
Betabloker	2	9,5%
Polenprik	4	19,0%
Evtozuprik	21	100,0%
Küfprik	4	19,0%
Hayvan Epiteliprik	1	4,8%
Spesifik İgE	20	95,2%
Polens İgE	5	23,8%
Evtozus İgE	21	100,0%
Kufs İgE	5	23,8%
Hayvan Epitelis İgE	0	0,0%
Montelukast	20	95,2%
IKS+Laba	10	47,6%
IKS+Laba+Lama	11	52,4%
Anormal BT Bulguları	12	57,1%
Bronşektazi	5	23,8%
Amfızem	8	38,1%
Mozaikpatern	3	14,3%
Parankim Tutulumu	12	57,1%
Paraseptal Amfizem	3	25,0%
Sentriasiner Amfizem	2	16,7%
Tubüler Bronşektazi	2	16,7%
Bül	1	8,3%
Atelektazi	1	8,3%
Kistik	1	8,3%

Tablo 4. Pulmoner rehabilitasyon öncesi bazal karakteristikler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
PR Öncesi				
FEV1 (%)		39,0 - 120,0	68,0	67,5 ± 18,9
FVC		29,0 - 128,0	78,0	76,0 ± 20,5
FEV1 (litre)		1,00 - 2,88	1,65	1,79 ± 0,49
FEV1/FVC (%)		47,0 - 87,0	72,0	70,3 ± 11,1
FEF 2575		20,0 - 70,0	40,0	44,8 ± 18,0
R5		0,23 - 40,00	0,49	2,50 ± 8,83
X5		-0,01 - -8,00	-0,10	-0,53 ± 1,76
R 5.20		0,03 - 27,00	0,15	1,53 ± 6,00
Fres		0,1 - 39,3	22,0	21,5 ± 9,1
Axpr		0,21 - 7,10	1,00	1,71 ± 1,92
R20		0,17 - 0,75	0,33	0,34 ± 0,12
Total İgE (IU/ml)		3,4 - 2379,0	233,0	498,4 ± 676,9
CRP		0,3 - 17,0	2,7	4,1 ± 4,5
WBC		4,0 - 16,0	8,0	8,1 ± 2,4
Nötrofil		1,8 - 13,9	4,8	5,3 ± 2,7
Lenfosit		1,0 - 13,4	2,6	2,8 ± 2,6
Eozinofil		0,00 - 1,60	0,29	0,42 ± 0,41
NLR		0,50 - 6,46	1,81	2,59 ± 1,85
AKT		16,0 - 24,0	20,0	20,2 ± 2,0
VAS Skoru		5,0 - 7,0	5,0	5,5 ± 0,6
Atak Sayısı	0			11 52,4%
	1			5 23,8%
	2			4 19,0%
	3			1 4,8%
Acile Başvuru Sayısı	0			9 42,9%
	1			7 33,3%
	2			4 19,0%
	9			1 4,8%
Beta2 Agonist Sayısı	0			11 52,4%
	1			9 42,9%
	2			1 48%
Sistemik Steroid Sayısı	0			18 85,7%
	1			3 14,3%
Makrolid Sayısı	0			21 100,0%
Teofilin	0			21 100,0%
Yatış	(-)			20 95,2%
	(+)			1 4,8%

Tablo 4‘te PR öncesi hasta grubunun SFT, IOS bulguları ve inflamatuar biyobelirteçlerini içeren bazal klinik veriler sunuldu. SFT parametrelerinde FEV1’in medyan değeri %68, tiffeneau indeksi (FEV1/FVC) ortalamasının %70.3, minimum değerin %47, küçük hava yolu tutulumu için FEF 25-75 değerinin ortalama %44.8 gibi düşük bir seviyede olduğu görüldü. R5 ortalama 2.50 değerinin üzerinde olduğu ve Fres ortalamasının 21.5 Hz olduğu bulundu. X5 ortalama -0.53 değeri, periferik hava yollarındaki "stiffness" (sertlik) veya küçük hava yolu disfonksiyonunun radyolojik bulgularla korele olduğunu destekler. Total IgE ortalaması 498.4 IU/mL (Maksimum 2379) olması, kohortun ciddi bir atopik zemine sahip olduğunu ve Tip-2 inflamasyonun baskın olabileceğini düşündürdü. NLR (Nötrofil/Lenfosit Oranı) ortalama 2.59 seviyesindeydi. PR öncesi VAS skorunun ortalaması 5.5 olarak bulundu. Hastaların %52.4'ü son bir yılda hiç atak geçirmemiş, %95.2'si ise hastaneye yatış yapmamıştır. Hastalar; orta dereceli obstrüksiyon, yüksek periferik hava yolu direnci ve belirgin atopik duyarlılık sergilemektedir. CRP ve yatış oranlarının düşüklüğü, rehabilitasyonun başarısı için ideal bir "stabil dönem" profili çizmektedir.

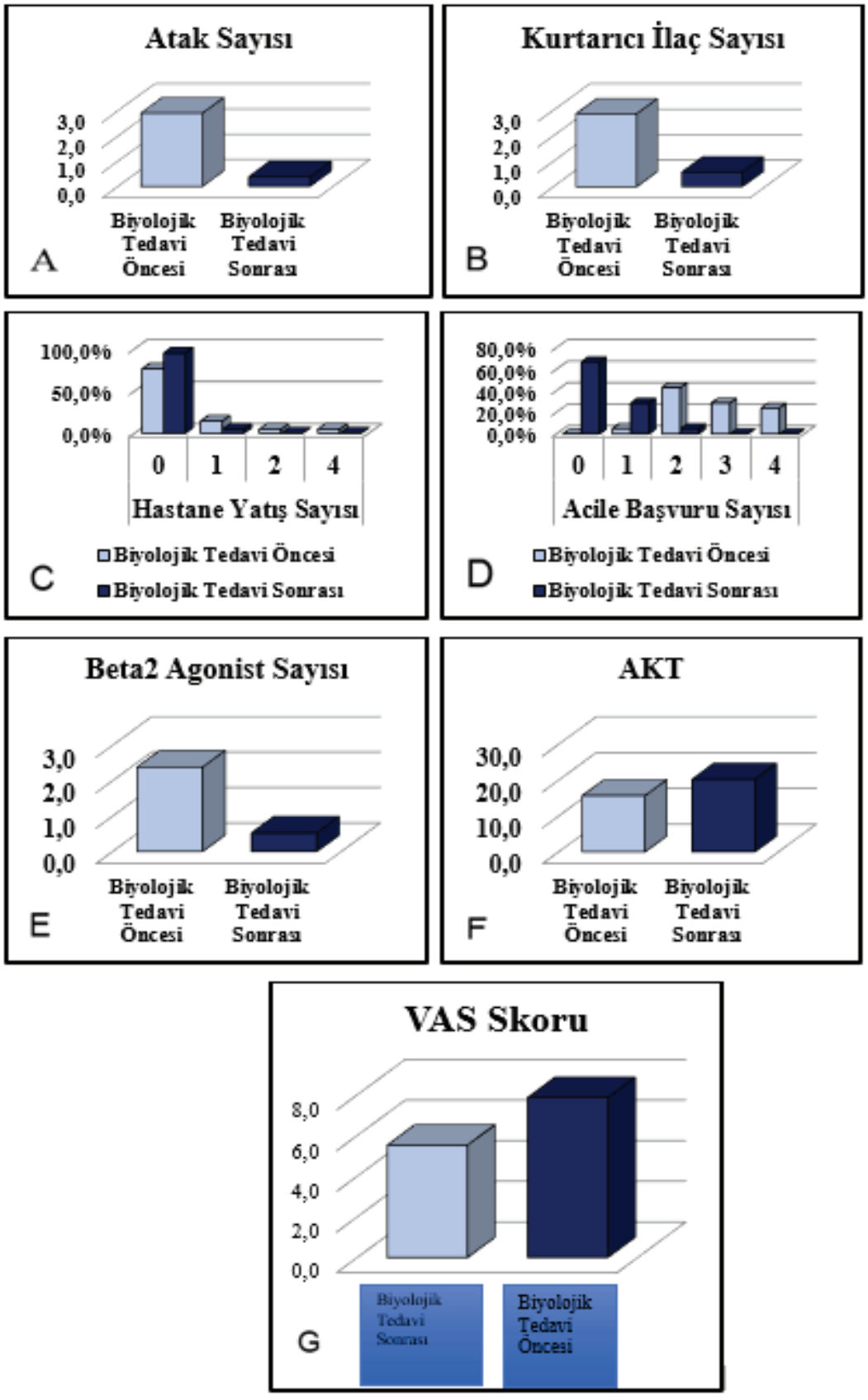
Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması, tüm klinik sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur (tablo 5). Tedavi öncesi yıllık ortalama atak sayısı 2,90 ± 1,45 iken, tedavi sonrası bu değer dramatik bir düşüşle 0,38 ± 0,59’a gerilemiştir. Benzer şekilde, acile başvuru sayıları incelendiğinde; tedavi öncesi hastaların büyük çoğunluğu yılda 2 veya daha fazla başvuru yaparken, tedavi sonrası hastaların %66,7’sinin acil servise hiç başvurmadığı görüldü (şekil 3). Tedavi öncesi hastane hiç yatmayanlar %76,2 iken, tedavi sonrası bu oran %95,2 saptanmıştır. Biyolojik tedavi sonrası kurtarıcı ilaç sayısı ve beta-2 agonist sayısı biyolojik tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0,001$) düşüş gösterdi (tablo 5). Biyolojik tedavi sonrası AKT değeri biyolojik tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0,001$) artış gösterdi (tablo 5). Biyolojik tedavi sonrası VAS skoru Biyolojik tedavi öncesine göre anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p<0,001$) (tablo 5).

Tablo 5. Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması

		Biyolojik Tedavi Öncesi			Biyolojik Tedavi Sonrası			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Atak Sayısı		2,90 ± 1,45		3,00	0,38 ± 0,59		0,00	***0,000***	W
Acile Başvuru Sayısı	0	0	0,0%		14	66,7%		***0,000***	N
	1	1	4,8%		6	28,6%			
	2	9	42,9%		1	4,8%			
	3	6	28,6%		0	0,0%			
	4	5	23,8%		0	0,0%			
Hastane Yatış Sayısı	0	16	76,2%		20	95,2%		***0,000***	N
	1	3	14,3%		1	4,8%			
	2	1	4,8%		0	0,0%			
	4	1	4,8%		0	0,0%			
Kurtarıcı İlaç Sayısı		2,86 ± 0,85		3,00	0,57 ± 0,60		1.00	***0,000***	W
Beta2 Agonist Sayısı		2,38 ± 1,20		2,00	0,52 ± 0,60		0,00	***0,000***	W
AKT		15,7 ± 2,2		15,0	20,2 ± 2,2		20,0	***0,000***	W
VAS Skoru		7,9 ± 0,7		8,0	5,5 ± 0,6		5,0	***0,000***	W

W Wilcoxon test / N MC Nemar test

Olguların PR programı öncesi ve sonrası solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında, FEV1 PR öncesi %67,5 olan ortalama değer, PR sonrası %76,4'e yükseldi (p=0,003). FVC, %76,0'dan %87,3'e yükseldi (p<0,001). FEV1 (litre) mutlak hacim bazında da 1,79 L'den 2,13 L'ye anlamlı bir yükseliş gösterdi (p=0,002). FEV1/FVC oranı PR öncesi %70,3 iken PR sonrası %72,0'ye yükselmiş olsa da, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (p=0,242). FEF 25-75 %44,8'den %48,4'e artış gözlendi, ancak istatistiksel anlamlılık sınırı aşılmadı (p=0,236) (tablo 6, şekil 4).

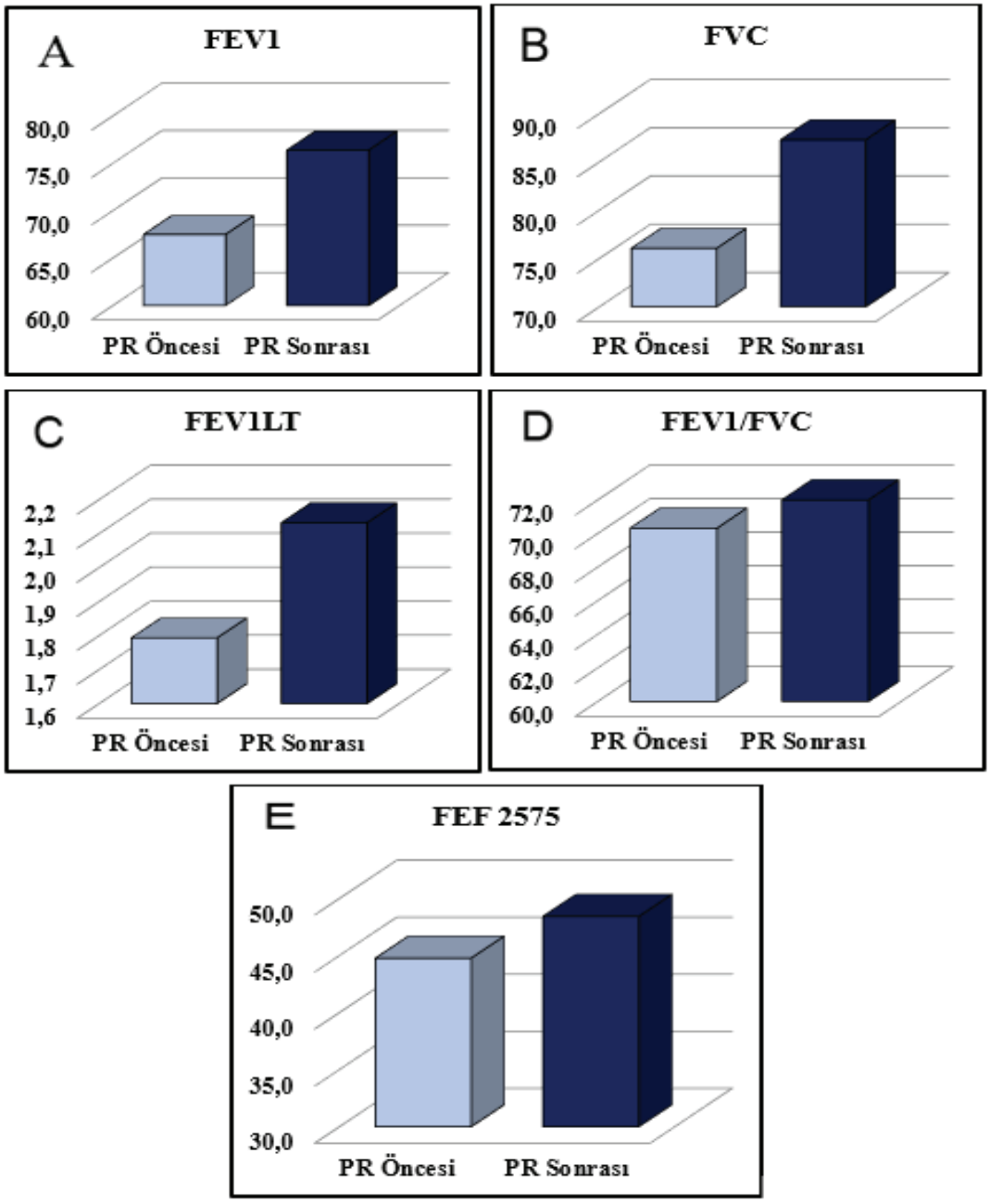


Şekil 3. Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması

Tablo 6. Pulmoner rehabilitasyonun solunum fonksiyon testleri üzerindeki etkisi

	PR Öncesi		PR Sonrası		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
FEV1	67,5 ± 18,9	68,0	76,4 ± 23,3	72,0	***0,003***	E
FVC	76,0 ± 20,5	78,0	87,3 ± 23,1	84,0	***0,000***	E
FEV1LT	1,79 ± 0,49	1,65	2,13 ± 0,72	2,03	***0,002***	W
FEV1/FVC	70,3 ± 11,1	72,0	72,0 ± 9,7	73,7	0,242	E
FEF 25-75	44,8 ± 18,0	40,0	48,4 ± 19,0	50,0	0,237	W

[E] Eşleştirilmiş örneklem t test / [W] Wilcoxon test



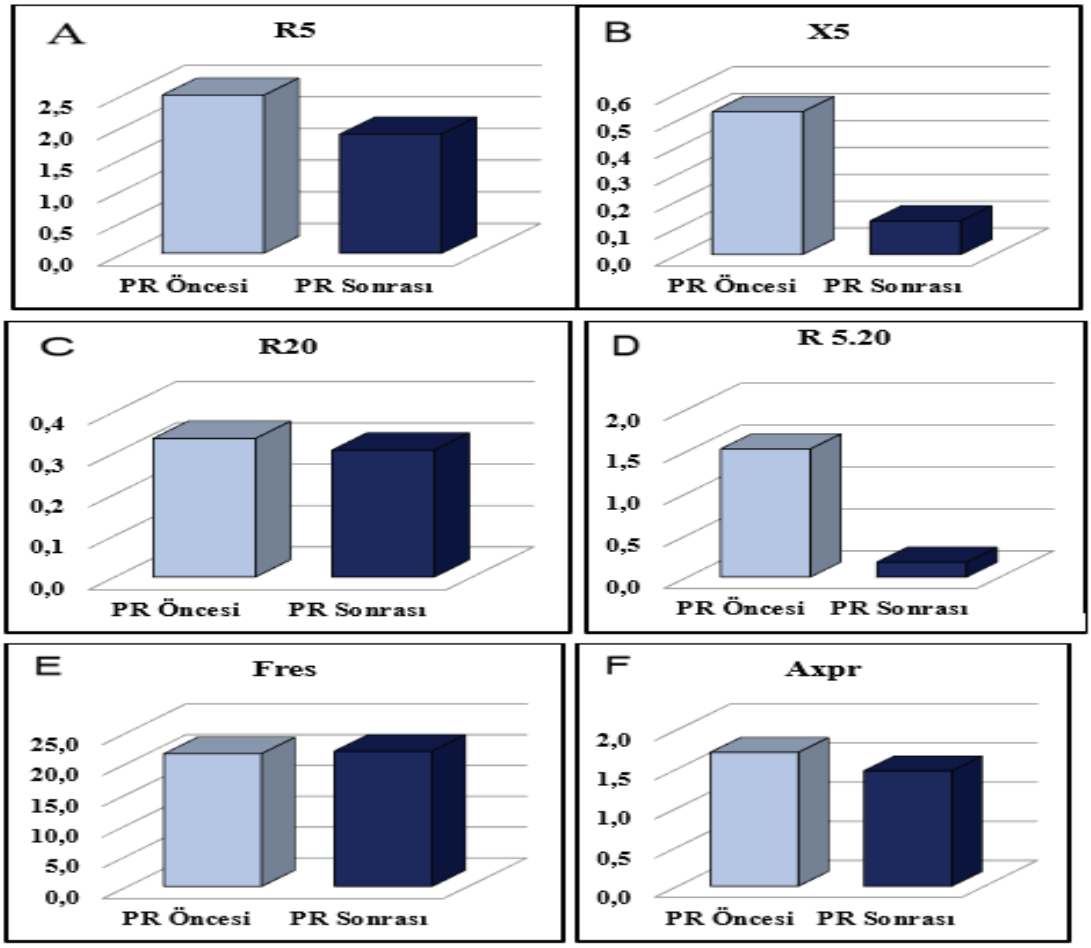
Şekil 4. Pulmoner rehabilitasyonun solunum fonksiyon testleri üzerindeki etkisi

Olguların PR öncesi ve sonrası analiz sonuçlarına göre, total hava yolu direncini temsil eden R5 değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p=0,013). R20'de sayısal bir düşüş gözlense de bu değişim istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,146). X5 ve Fres parametrelerde PR sonrası anlamlı bir fark izlenmedi (p>0,05). AX değerinde de anlamlı bir değişim kaydedilmedi (p=0,276) (tablo 7, şekil 5).

Tablo 7. Pulmoner rehabilitasyonun akciğer mekaniği üzerindeki etkileri

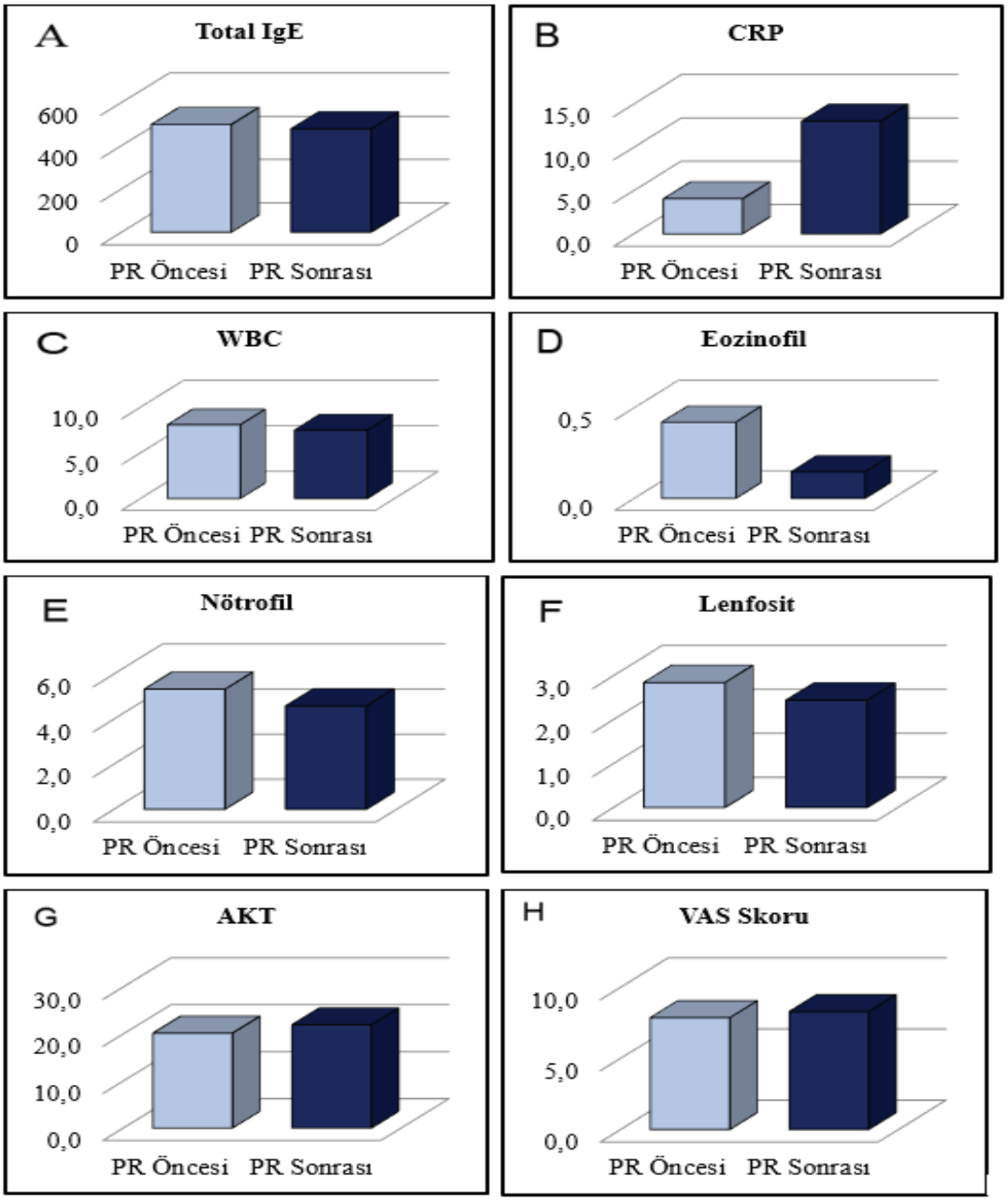
	PR Öncesi		PR Sonrası		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
R5	2,50 ± 8,83	0,49	1,88 ± 6,45	0,43	***0,013*** [w]
X5	0,53 ± 1,76	0,10	0,12 ± 0,09	0,11	0,663 [w]
R20	0,34 ± 0,12	0,33	0,31 ± 0,11	0,27	0,146 [w]
R5.20	1,53 ± 6,00	0,15	0,18 ± 0,12	0,14	0,187 [w]
Fres	21,5 ± 9,1	22,0	21,9 ± 5,1	21,3	0,647 [w]
AX	1,71 ± 1,92	1,00	1,47 ± 1,37	1,03	0,276 [w]

[w] Wilcoxon test



Şekil 5. Pulmoner rehabilitasyonun akciğer mekaniği üzerindeki etkileri

PR öncesi eozinofil düzeyi, PR sonrası düşüş gösterdi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022). AKT skoru 20,2'den 22,0'ye yükseldi (p<0,001). PR sonrası VAS skoru PR öncesine göre anlamlı düşüş gösterdi (p<0,05) (tablo 8). Total IgE, CRP, WBC ve Nötrofil gibi parametrelerde PR sonrası sayısal azalmalar veya değişimler gözlense de farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p > 0,05). Sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan NLR'nin 2,59'dan 2,02'ye düştüğü saptandı ancak istatistiksel sınırın uzağında kaldı (p=0,681) (tablo 8, şekil 6).



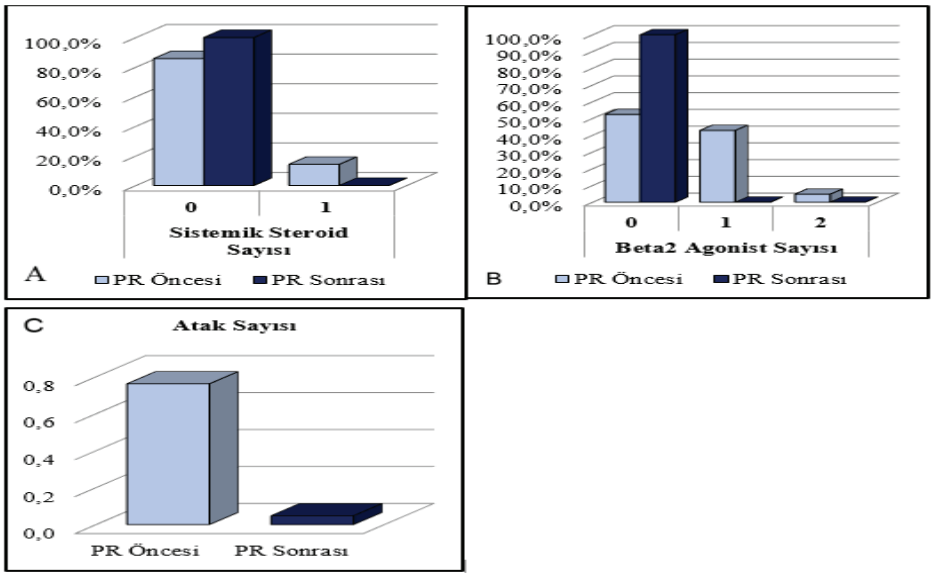
Şekil 6. Pulmoner rehabilitasyonun inflamatuar belirteçler ve hastalık üzerindeki etkileri

Tablo 8. Pulmoner rehabilitasyonun inflamatuar belirteçler ve hastalık üzerine etkileri

	PR Öncesi			PR Sonrası			p	
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan		
Total İgE	498 ± 677		233	478 ± 728		184	0,654	W
CRP	4,1 ± 4,5		2,7	13,0 ± 45,0		2,0	0,365	W
WBC	8,1 ± 2,4		8,0	7,5 ± 1,7		7,0	0,444	W
Eozinofil	0,42 ± 0,41		0,29	0,15 ± 0,15		0,13	***0,022***	W
Nötrofil	5,3 ± 2,7		4,8	4,6 ± 1,8		4,1	0,414	W
Lenfosit	2,85 ± 2,59		2,60	2,44 ± 0,61		2,30	0,617	W
NLR	2,59 ± 1,85		1,81	2,02 ± 1,01		1,84	0,681	W
AKT	20,2 ± 2,0		20,0	22,0 ± 2,0		22,0	***0,000***	E
VAS Skoru	5,5 ± 0,6		5,0	5,1 ± 0,8		5,0	***0,007***	W

[E] Eşleştirilmiş örneklem t test / [W] Wilcoxon test

PR öncesinde hastaların yaklaşık yarısı (%47,7) kurtarıcı beta2 agonist kullanımına ihtiyaç duyarken, PR sonrası hastaların %100'ünün bu ihtiyacının ortadan kalktığı görüldü (p=0,002). PR öncesi %14,3 olan sistemik steroid kullanım oranı, PR sonrası sıfıra indi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,250). Ortalama yıllık atak sayısı 0,76 ± 0,94'ten 0,05 ± 0,22'ye gerileyerek istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir düşüş gösterdi (p=0,004). PR öncesi olguların %57,1'i en az bir kez acil servise başvururken, PR sonrası bu oran %9,6'ya düştü (p=0,002). Yatış oranlarında %4,8'lik stabil bir seyir izlendi (p=1,000) (tablo 9, şekil 7).



Şekil 7. Pulmoner rehabilitasyonun hastaların sağlık hizmeti kullanımı ve akut olay sıklığı üzerindeki etkileri

Tablo 9. Pulmoner rehabilitasyonun hastaların sağlık hizmeti kullanımı ve akut olay sıklığı üzerindeki etkileri

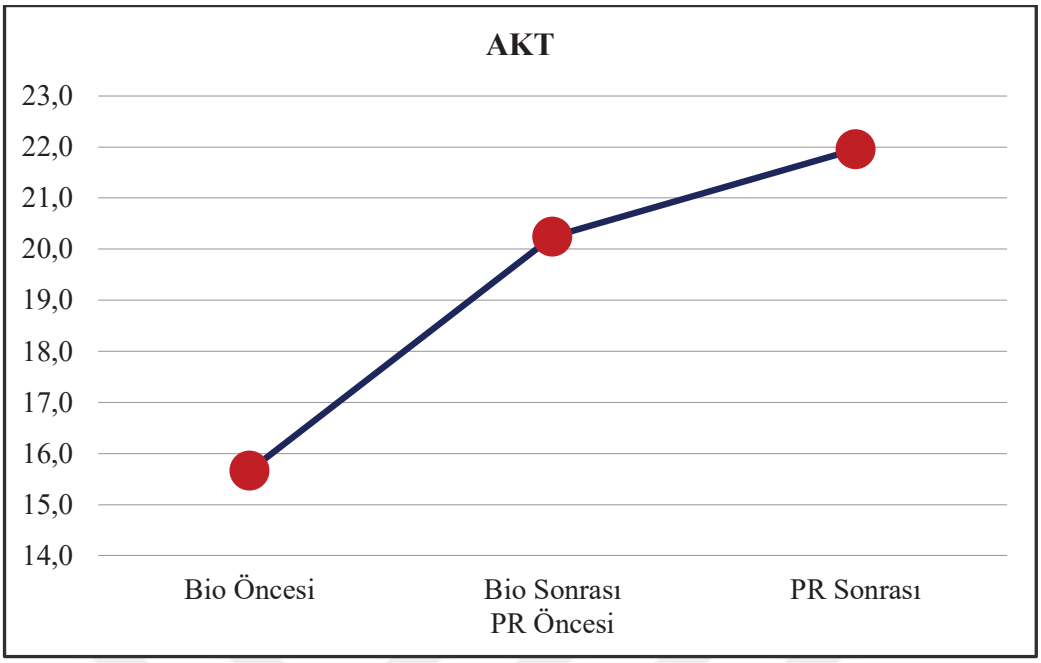
		PR Öncesi			PR Sonrası			p
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
Beta-2 Agonist Sayısı	0	11	52,4%		21	100%		***0,002*** [N]
	1	9	42,9%		0	0,0%		
	2	1	4,8%		0	0,0%		
Sistemik Steroid Sayısı	0	18	85,7%		21	100%		0,250 [N]
	1	3	14,3%		0	0,0%		
Atak Sayısı		0,76 ± 0,94		0,00	0,05 ± 0,22		0,00	***0,004*** [W]
Acile Başvuru Sayısı	0	9	42,9%		19	90,5%		0,002 [N]
	1	7	33,3%		1	4,8%		
	2	4	19,0%		0	0,0%		
	9	1	4,8%		1	4,8%		
Yatış	(-)	20	95,2%		20	95,2%		1,000 [N]
	(+)	1	4,8%		1	4,8%		

[W] Wilcoxon test / [N] MC Nemar test. Beta-2 Agonist Sayısı (Günlük Puf) ve Sistemik Steroid Sayısı (Aylık), Acil Başvuru Sayısı (6 Aylık).

Biyolojik tedavi sonrası ortalama AKT skoru 15,7 ± 2,2'den 20,2 ± 2,2'ye yükseldi. PR etkisi ile ortalama AKT skoru 20,2 ± 2,2'den 22,0 ± 2,0'ye çıktı (tablo 10, şekil 8).

Tablo 10. Astım hastalarında biyolojik tedavi ve pulmoner rehabilitasyonun astım kontrol testi ve görsel analog akala skorları üzerine etkisi

	Ort.±ss/n-%	Medyan	Min-Mak	I.Q-3.Q
AKTbioöncesi	15,7 ± 2,2	15,0	12,0 - 21,0	14,5 - 16,0
AKTbiosonraproncesi	20,2 ± 2,2	20,0	16,0 - 25,0	19,0 - 21,0
AKTprsonrası	22,0 ± 2,0	22,0	18,0 - 25,0	20,0 - 23,5
VASbioöncesi	7,9 ± 0,7	8,0	7,0 - 9,0	7,0 - 8,0
VASbiosonrapröncesi	5,5 ± 0,6	5,0	5,0 - 7,0	5,0 - 6,0
VASprsonrası	5,1 ± 0,8	5,0	4,0 - 7,0	4,5 - 6,0



Şekil 8. Astım hastalarında biyolojik tedavi ve pulmoner rehabilitasyonun astım kontrol testi skorları üzerine etkisi

Tablo 10'daki düşüş trendine bakıldığında, bu çalışmada VAS skorunun "sağlık durumu/yaşam kalitesi memnuniyeti" veya "fonksiyonel kapasite algısı" olarak kullanıldığı anlaşılmaktadır (yani skorun düşmesi klinik bir iyileşmeyi temsil etmektedir). Biyolojik tedavi etkisi ile ortalama VAS skoru 7,9 ± 0,7'den 5,5 ± 0,6'ya düşmüştür. Biyolojik tedavi ile hastaların genel sağlık algısı ve yaşam kalitesinde çok keskin ve pozitif bir artış gerçekleşti. PR etkisi ile ortalama VAS skoru 5,5 ± 0,6'dan 5,1 ± 0,8'e düştü. PR sonrası VAS skorundaki düşüşün devam ettiği ve hastaların kendilerini en iyi hissettikleri döneme ulaştıkları bulundu.

5. TARTIŞMA

Çalışma, PR'nin astım hastalarında atak sıklığını ve acil servis başvurusunu azalttığını ortaya koymaktadır. (Tablo 9). Hastaneye yatış oranlarının değişmemesi ise kohortun zaten stabil/ayaktan takip edilen hastalardan oluşması ve çalışma süresinin kısalığı ile açıklanmaktadır. Klinik olarak en çarpıcı başarı, PR sonrası kurtarıcı ilaç (SABA) kullanımının ve atak sayısının anlamlı düzeyde düşmesidir ($p<0,05$); ancak sistemik steroid kullanımında anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışma popülasyonumuzda hastaların %66,7'sinin kadın olması, erişkin dönem astım prevalansının kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek olduğunu ve modern biyolojik tedavi popülasyonlarında kadın baskınlığının devam ettiğini gösteren güncel verilerle uyumludur (53). Çocukluk çağında erkek çocuklarda daha sık görülen astım, puberte sonrası ve erişkinlik döneminde hormonal faktörler, immünolojik mekanizmalar ve obezite eğilimi gibi nedenlerle kadınlarda baskın hale gelmektedir (53). Nitekim hastalarımızın VKİ ortalamasının 26,6 kg/m^2 olarak bulunması, örneklemin genel olarak "fazla kilolu" kategorisinde yer aldığını göstermektedir. Güncel literatürde fazla kilo ve obezitenin, sistemik T2 tipi ve non-T2 inflamasyonu artırarak hem astım gelişimine zemin hazırladığı hem de inhaler tedavilere yanıtı azaltarak astım kontrolünü zorlaştıran bağımsız bir risk faktörü olduğu net olarak ortaya konmuştur (103).

Hastaların mesleki dağılımı incelendiğinde, %52,4 gibi büyük bir kısmının ev hanımı olması üzerinde durulması gereken bulgularımızdan biridir. Ev hanımlığı geleneksel olarak endüstriyel bir mesleki risk faktörü sayılmasa da, bu bireyler günün büyük bölümünü kapalı alanda geçirmekte ve ev tozu akarları, küf mantarları, çamaşır suyu, tuz ruhu gibi güçlü temizlik malzemelerinin uçucu kimyasallarına kronik olarak maruz kalmaktadır (104). Bazı çalışmalar, ev içi temizlik maddesi kullanımının hava yolu hassasiyetini ve astım ataklarını tetiklediğini doğrulamaktadır (105). Hastalığın seyrini doğrudan etkileyen sigara kullanım durumuna bakıldığında; aktif içici, hiç içmemiş ve eski içici oranlarının eşit dağılması (%33,3) dikkat çekicidir. Toplamda hastaların %66,6'sının hayatının bir döneminde sigara dumanına maruz kalmış olması, hava yolu inflamasyonuna nötrofilik bir komponentin de eklenmiş olabileceğini ve bu durumun steroid direncine yol açarak biyolojik tedavi ihtiyacını artırdığını düşündürmektedir (106).

Astım sıklıkla izole bir akciğer hastalığı değil, üst ve alt hava yollarının ortak etkilendiği sistemik alerjik bir tablonun bileşenidir. Çalışmamızda hastaların neredeyse tamamında (%95,2) en az bir alerjik ek hastalık saptanması, literatür ile uyuşmaktadır (107). Bu komorbiditeler arasında alerjik rinit %81,0 gibi çok yüksek bir oranla başı çekmektedir. Alerjik rinit, astım kontrolünü doğrudan olumsuz etkileyen en önemli üst hava yolu hastalığıdır (107). Besin alerjisinin %14,3, ilaç alerjisi ve nazal polibin %9,5 oranında görülmesi de bu sistemik duyarlılığın diğer kanıtlarıdır. Özellikle nazal polip varlığı, klinikte daha ağır seyreden ve aspirin duyarlılığı ile karakterize NERD tablosunun bir habercisidir; nitekim güncel kılavuzlar bu spesifik fenotipte dupilumab veya tezepelumab gibi ajanların öncelikli olarak düşünülmesini önermektedir (103). Popülasyonumuzda hiç atopik dermatit saptanmamış olması ise bu erişkin hasta grubunda, çocukluktan başlayan klasik "atopik yürüyüş" sürecinden ziyade, daha geç başlangıçlı veya rinit odaklı bir immünolojik mekanizmanın baskın olduğunu düşündürebilir. Hastalığın genetik ve ailesel geçişi incelendiğinde, en yüksek oranın %66.7 ile ailede rinit öyküsünde olması, rinitin ailesel kalıtımının ne kadar güçlü olduğunu göstermektedir (107). Ailede alerji öyküsünün %28,6 ve astım öyküsünün %23.8 olarak bulunması, hastalarımızın genetik bir atopi zeminine sahip olduğunu göstermektedir. Son olarak, hastaların astım sürelerinin 12 ay ile 480 ay arasında değişmesi ve ortalama hastalık süresinin yaklaşık 12 yıl (146,2 ay) gibi uzun bir zaman dilimine yayılması, çalışmamızın kronik ve oturmuş bir astım popülasyonunu incelediğini kanıtlamaktadır. Bu uzun hastalık süresi, hava yollarında gelişebilecek "remodeling" yani kalıcı yapısal değişiklikler ve buna bağlı solunum fonksiyonlarındaki kronik azalma riski açısından yakın klinik takip ve erken dönem biyolojik ajan müdahalesinin gerekliliğini bir kez daha gözler önüne sermektedir (103).

Çalışmamızda hastaların biyolojik ajan tedavisi öncesindeki klinik vizitleri, atak sıklıkları ve ilaç kullanım profilleri incelendiğinde, tamamının en güncel uluslararası kılavuzlarda tanımlanan "Ağır ve Tedaviye Dirençli T2 Astım" kriterlerine tam uyum sağladığı görülmüştür (53,103). Hastaların yıllık atak sayısı ortalamasının 2,9 ± 1,4 olarak bulunması, bu popülasyonun biyolojik tedavi endikasyon kriteri olan "yılda iki ve üzeri ağır atak geçirme" şartını fazlasıyla karşıladığını kanıtlamaktadır. Benzer şekilde, hastaların %95,2'sinin biyolojik tedavi öncesinde en az iki kez acil servise başvurmuş olması, hastaların standart yüksek doz inhaler tedavilerden optimal fayda göremediğinin

en güçlü objektif göstergesidir. Yaklaşık dörtte birinin (%23,8) en az bir kez astım alevlenmesi nedeniyle servis veya yoğun bakım yatışının bulunması, hastalığın oluşturduğu sosyoekonomik yükü ve hayati riski gözler önüne sermektedir (24).

Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık %66'sının günlük 3 puff ve üzerinde SABA kullanıyor olması, klinik açıdan ciddi bir alarm sinyalidir. Ülkemizdeki çok merkezli gerçek yaşam verilerini sunan SABINA III Türkiye kohortunda Yorgancıoğlu ve ark. (2022) tarafından ortaya konduğu üzere, aşırı SABA tüketimi astımın kontrolsüz seyretme riskini 1,13 kat, yıllık ağır atak geçirme sıklığını ise 1,24 kat bağımsız olarak artırmaktadır. Örneklemimizdeki bu yüksek kullanım oranı, hastalarımızın taşıdığı hayati tehlikeyi ve neden tedaviye dirençli bir alevlenme döngüsüne girdiklerini ulusal literatür ışığında açıkça kanıtlamaktadır. Bu kısır döngüyü ve aşırı SABA bağımlılığına bağlı mortalite riskini ortadan kaldırmak adına modern klinik yaklaşımlar, öncelikle "akıllı inhaler" idame ve kurtarıcı tedavi stratejilerine geçilmesini ve kontrol sağlanamayan bu ağır grupta acilen hedefe yönelik biyolojik ajan tedavilerine başlanmasını mutlak bir zorunluluk olarak önermektedir (108). Bu bulguyu destekler niteliktedir ki hastaların büyük çoğunluğunun (%76,2) sistemik steroid kullanıyor olması, popülasyonumuzun büyük oranda "steroid bağımlı" ağır astım fenotipine sahip olduğunu göstermektedir. Söz konusu hasta grubunda sistemik steroid kullanım oranının çok yüksek olması, bu hastaların biyolojik ajan tedavisi için doğru hedef kitle olduğunu göstermektedir. Çünkü biyolojik tedavilerin temel amacı, steroid ihtiyacını azaltmak/tamamen kesmek ve klinik remisyon sağlamaktır (53).

Hastalık kontrol düzeyini ve yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla kullandığımız AKT ve VAS skorları, AKT ortalamasının 15,7 ± 2,2 gibi bilimsel olarak "kontrolsüz astım" (AKT < 20) kabul edilen bir değerde bulunması, hastaların günlük yaşamlarının ne derece ağır şekilde kısıtlandığını göstermektedir. Bu durum, hastaların genel yaşam kalitesini ölçen VAS skoru ortalamasının 7,9 ± 0,7 gibi bir değerde kalmasıyla da doğrulanmaktadır. Güncel çalışmalarda biyolojik ajan tedavilerinin bu hastaların AKT skorlarında anlamlı ve kalıcı klinik iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Örneğin Mărginean ve ark. (2026) yaptıkları çalışmalarında, biyolojik ajan tedavisi öncesinde hastaların AKT skor ortalamasını 12 (tamamen kontrolsüz), tedavinin 12. ayında 23 ve 24. ay takibinde 22 skoruyla kalıcılığını koruduğunu bulmuşlardır (109). Suzuki ve ark. (2026) ise modern ağır astım tedavisinde hedefin artık sadece semptom

hafifletmek değil, "klinik remisyon" olduğunu ve bu remisyonun en temel şartı olarak AKT skorunun 20'nin üzerine çıkarılmasını gösteren güncel çalışmalarını yayınlamışlardır (110). Çalışmamızda pnömokok aşılama oranının %52,4, influenza aşılama oranının ise %33,3 gibi oldukça düşük seviyelerde kalması, koruyucu hekimlik açısından ciddi bir boşluk olduğunu ortaya koymaktadır. Güncel rehberler ağır astım hastalarında bu aşılama oranlarının %100'e yakın olmasını zorunlu kılmaktadır, zira solunum yolu enfeksiyonları bu gruptaki ölümcül atakların en sık tetikleyicisidir (53). Sonuç olarak; biyolojik ajan tedavisi öncesi vizitleri, yüksek acil başvuru oranları, aşırı SABA ve sistemik steroid bağımlılıkları ile bu hasta tablosu, modern tıp literatüründe tanımlanan "ağır ve tedaviye dirençli astım" karakteristiğine tam bir uyum sağlamakta ve biyolojik ajan tedavisinin bu hastalar için lüks değil, mutlak bir klinik zorunluluk olduğunu kanıtlamaktadır.

Çalışmamızda hem deri prik testinde hem de serum spesifik IgE sonuçlarında ev tozu akarı (mite) duyarlılığının %100 (n=21) olarak saptanması, popülasyonumuzun homojen bir biçimde T2 alerjik astım fenotipine sahip olduğunu göstermektedir. Polen ve küf mantarı duyarlılığının %19-23 bandında kalması, ev içi alerjen maruziyetinin bu hasta grubunda majör tetikleyici olduğunu doğrulamaktadır. Literatürde, kapalı ortamlarda uzun süre vakit geçiren bireylerde ev tozu akarlarına (*Derp1*, *Derf1*) kronik maruziyetin, hava yolu epitel bütünlüğünü (tight junctions) doğrudan bozduğu bilinmektedir. Hastalarımızda LTRA kullanım oranının %95.2 gibi çok yüksek bir düzeyde bulunması, T2 inflamasyon bileşeni olan üst hava yolu hastalıklarının (alerjik rinit/nazal polip) ve lökotrien yolağının klinik pratikteki baskınlığını yansıtmaktadır. Popülasyonumuzdaki hastaların %57,1'inin toraks BT'lerinde parankim tutulumunun olması, bunu %38,1'inde amfizem ve %23,8'de bronşektazi varlığının takip etmesi, hastalığın sadece fonksiyonel değil, yapısal olarak da ileri evrede olduğunu göstermektedir. Ağır astımda kronik inflamasyonun bir sonucu olarak gelişen bronşektazi, hava yolu mukus temizliğini bozarak enfeksiyon döngülerini ve akut atak sıklığını bağımsız olarak artırmaktadır. Çalışmamızda saptanan amfizem (%38,1) ve parankimal değişiklikler ise, hayatının bir döneminde sigara dumanına maruz kalmış (%66,6) hastalarda gelişen nötrofilik bileşeni ve bunun tetiklediği kalıcı doku hasarını radyolojik olarak doğrulamaktadır. Literatürde, BT'de saptanan bu yapısal değişikliklerin ve bronşektazi varlığının, inhaler tedavilerine

(steroidlere) yanıtsızlığı öngören ve hastaları acilen hedefe yönelik biyolojik ajan tedavilerine yönlendiren majör morfolojik kriterler olduğu gösterilmiştir (24).

Çalışmamızdan elde edilen bazal klinik veriler; korunmuş klinik stabiliteye rağmen, yüksek semptom yükü ve belirgin periferik hava yolu disfonksiyonu ile karakterize, klasik "orta-ileri düzey" obstrüktif bir hava yolu profiline işaret etmektedir. Hastalarımızın ortalama bazal FEV1 değeri (%67,5 ± 18,9) örneklem popülasyonumuzun ağırlıklı olarak GOLD Evre 2 (Orta Şiddette) hava akımı kısıtlılığı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu fizyolojik bozukluk, küresel tanı kriterlerinde yer alan kalıcı hava akımı obstrüksiyonu tanımıyla uyum içerisindedir (111). Ancak çalışmamızın en çarpıcı bulgularından biri, geleneksel spirometrik indekslerin küçük hava yolu hastalığının gerçek yükünü olduğundan daha az gösterebileceğidir. Kohortumuzda FEF25-75 değerinin ortalama %44,8 gibi oldukça düşük bir seviyede saptanması, periferik hava yollarındaki daralmanın santral hava yollarına kıyasla çok daha belirgin olduğunu kanıtlamaktadır. Bu disosiasyon güncel literatürde de geniş yer bulmaktadır. Küçük hava yolları, kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında spirometrik düşüşlerden yıllar önce etkilenen "sessiz bölge" olarak kabul edilmektedir (71,112).

Spirometrinin efora bağımlı kısıtlılıklarını aşmak adına çalışmamıza dahil ettiğimiz IOS verileri, hastaların akciğer mekaniği hakkında daha derin ve kritik bilgiler sunmuştur. Total hava yolu direncini gösteren R5 değerinin (ortalama 2,50 kPa/L/s) normal sınırların üzerinde olması ve Fres 21,5 Hz'e yükselmesi, solunum sisteminin elastik yükünün arttığını ve akciğer kompliyansının azaldığını net bir şekilde ortaya koymaktadır. Ayrıca, reaktif kapasitans (X5: - 0,53) değerindeki sapma, periferik hava yollarındaki sertlik ve küçük hava yolu disfonksiyonunun bir göstergesi olup, hastaların radyolojik bulgularındaki (amfizem/bronşektazi) yapısal hasarla doğrudan koreledir. Son yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalar, IOS parametrelerinin (özellikle R5-R20 ve X5), PR adaylarında operasyonel akciğer hiperenflasyonunu ve buna bağlı gelişen egzersiz intoleransını öngörmede FEV1'e kıyasla çok daha duyarlı olduğunu doğrulamaktadır (113,114). İlginç bir şekilde, bu fizyolojik ve mekanik bozulmaya rağmen, kohortumuz klinik olarak oldukça stabil bir fenotip sergilemiştir, hastaların %52,4'ü son bir yılda hiç atak geçirmemiş, %95,2'si ise hastaneye yatış yapmamıştır.

Akut alevlenme ve hastaneye yatış riskinin bu denli düşük olmasına karşın, hastaların semptom algısının (VAS skoru ortalaması: 5,1) yüksek olması dikkat çekicidir. Klinik stabiliteye rağmen yaşam kalitesinin ve fonksiyonel kapasitenin bu derece kısıtlanmış olması (semptom-alevlenme uyumsuzluğu), PR için en ideal terapötik pencereye işaret etmektedir. Literatürde, yüksek semptom yüküne sahip ancak atak sıklığı düşük olan hastaların, akut inflamatuar ataklar nedeniyle egzersiz programları kesintiye uğramayacağı için PR'den en yüksek fonksiyonel kazanımı sağlayan grup olduğu gösterilmektedir (115). Son olarak, Total IgE medyan değeri 233,0 IU/mL (Maksimum 2379) gibi yüksek bir seviyede olması, kohortun güçlü bir atopik zemine sahip olduğunu ve Tip-2 inflamasyon endotipinin baskın olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar T2 inflamasyon varlığı öncelikle inhale kortikosteroid yanıtını belirlese de, bu durumun PR uzun vadeli başarısı üzerindeki etkileri halen güncel bir araştırma konusudur.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, biyolojik tedavi stratejilerinin, ağır ve kontrolsüz hava yolu hastalığı olan olgularda bazı temel klinik verilerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağladığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, küresel ağır astım yönetim kılavuzlarının biyolojik ajanların klinik etkinliğine dair sunduğu güçlü kanıtlarla tam bir uyum içerisindedir (53). Tedavi öncesinde yıllık ortalama atak sayısının 2,90 ± 1,45 gibi yüksek bir seviyedeyken, tedavi sonrasında 0,38 ± 0,59'a gerilemesi, biyolojik tedavinin inflamatuar kaskadı (özellikle Tip-2 inflamasyon yolaklarını) merkezden bloke ettiğinin en net göstergesidir. Nitekim tedavi öncesi hastaların büyük çoğunluğu yılda 2 veya daha fazla acil servise başvururken, tedavi sonrasında hastaların %66,7'sinin acil servise hiç başvurmaması ve hastaneye yatış oranlarında %95,2'lik bir "sıfır yatış" başarısı elde edilmesi klinik açıdan çok kıymetlidir. Uluslararası literatürdeki geniş ölçekli gerçek yaşam verileri de benzer şekilde biyolojik tedavilerin acil servis başvurularını ve hastanede yatış ihtiyacını %60 ila %80 oranında azalttığını, hastaları sistemik kortikosteroidlerin toksik etkilerinden koruduğunu göstermektedir (116,117). Çalışmamızın dikkat çeken bir diğer çıktısı, hastaların semptom kontrolü ve günlük SABA bağımlılıklarındaki radikal değişimdir. Biyolojik tedavi sonrası kurtarıcı ilaç ve kısa etkili beta-2 agonist (SABA) kullanım sayılarında görülen anlamlı düşüş ($p < 0,05$), hava yolu aşırı duyarlılığının ve kronik spazmın kontrol altına alındığını doğrulamaktadır. SABA bağımlılığının azaltılması, güncel kılavuzlarda mortalite ve morbidite riskini düşüren en kritik hedef olarak tanımlanmaktadır (20). Bu klinik iyileşme, AKT

skorlarındaki anlamlı artış ve VAS değerlerindeki anlamlı düşüşle doğrudan desteklenmektedir. AKT ve VAS skorlarında gözlenen bu değişimler, literatürde tanımlanan "Minimal Klinik Anlamlı Fark" (MCID) eşiklerini fazlasıyla aşmakta ve tedavinin sadece laboratuvar düzeyinde değil, hastanın öznel yaşam kalitesinde de doğrudan bir karşılığı olduğunu kanıtlamaktadır (118–120).

Çalışmamızda, hastaların PR programı sonrasındaki solunum fonksiyon parametreleri incelendiğinde, temel akciğer hacimlerinde hem istatistiksel hem de klinik açıdan son derece anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Bu durum, yapılandırılmış egzersiz ve solunum eğitimlerinin toraks mekaniği ile solunum kas fonksiyonları üzerindeki doğrudan olumlu etkilerini göstermektedir. En dikkat çekici bulgularımızdan biri, FEV1 (Beklenen %) değerinin %67,5'ten %76,4'e yükselerek yaklaşık %9'luk mutlak bir artış göstermesidir (p=0,003). Literatürde, PR sonrası FEV1 değerindeki bu düzeyde bir artış, hava yolu obstrüksiyonunun fonksiyonel olarak geriletildiğinin ve dinamik hiperenflasyonun azaltıldığının objektif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Benzer şekilde, FVC (Beklenen %) değerinin %76,0'dan %87,3'e yükselmesi, PR protokolümüzün göğüs kafesi ekspansiyonunu artırmada, diyafram ve yardımcı solunum kas gücünü optimize etmede ne kadar etkin olduğunu kanıtlamaktadır (p<0,001). Uluslararası PR verileri, akciğer hacimlerindeki bu tarz artışların, hastaların egzersiz toleransındaki artış ve dispne algısındaki azalma ile doğrudan ilişkili olduğunu vurgulamaktadır (115,121). Buna karşın, FEV1/FVC oranında (%70,3'ten %72,0'ye) ve küçük hava yollarını yansıtan FEF25-75 değerinde (%44,8'den %48,4'e) sayısal artışlar gözlense de bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (p>0,05). FEV1/FVC oranının anlamlı değişmemesi literatürle uyumlu bir paradokstur; çünkü PR, hem FEV1 hem de FVC benzer oranlarda ve eş zamanlı olarak artırmıştır. Bu paralel yükseliş, matematiksel oran olan Tiffeneau indeksinin sabit kalmasına yol açmaktadır (122). FEF25-75 parametresindeki istatistiksel anlamsızlık ise PR'nin anatomik etki bölgesine dair kritik bir ipucu sunmaktadır. Bu bulgu, fiziksel kondisyonlama ve solunum manevralarından oluşan PR programının, santral hava yolları, göğüs duvarı elastikiyeti ve toplam akciğer kapasitesi üzerindeki majör etkisinin, yapısal olarak yeniden yapılanmaya uğramış periferik küçük hava yollarına kıyasla çok daha baskın ve hızlı yanıt verdiğini düşündürmektedir (71,112). Çalışmamızın PR sonrası biyokimyasal ve klinik skorları içeren bulguları, rehabilitasyon protokolünün sistemik inflamasyonu baskılama,

semptom kontrolünü optimize etme ve hastaların öznel yaşam kalitesini artırma kapasitesini net bir şekilde ortaya koymuştur. Verilerin en çarpıcı ve klinik açıdan önemli bir bulgusu, periferik eozinofil sayısında PR sonrası elde edilen istatistiksel olarak anlamlı gerilemedir (p=0.022). Literatürde egzersiz ve fiziksel kondisyonlamanın, sistemik anti-inflamatuar sitokin salınımını uyararak kemokin reseptörlerini modüle ettiği ve kemik iliğinden eozinofil mobilizasyonunu baskılayabildiği bilinmektedir (123). Biyolojik tedavinin sağladığı güçlü anti-inflamatuar korumaya ek olarak PR'nin de hücresel düzeyde bu Tip-2 inflamasyon belirtecini daha da aşağı çekmesi, non-farmakolojik yaklaşımların immünomodülatör potansiyelini destekleyen çok kıymetli bir bulgudur. Klinik sonlanım noktalarında ise AKT skorunun 20.2'den 22.0'ye yükselmesi (p=0.000) ve VAS değerlerindeki anlamlı düşüş, tedavinin başarısını taçlandırmaktadır. AKT skorunun 20 puanlık kritik eşiği aşarak 22.0'ye ulaşması, kohortun klinik olarak "tam kontrol" veya "iyi kontrol" seviyesine ulaştığının objektif bir kanıtıdır.

Çalışma verilerine göre, PR kronik hava yolu hastalıklarında alevlenmeleri, acil servis başvurularını ve ilaç bağımlılığını ciddi oranda azaltmaktadır. En çarpıcı sonuç ise PR öncesi hastaların %47.7'sinde bulunan SABA kullanım ihtiyacının, program sonrasında %100 oranında tamamen ortadan kalkmış olmasıdır. SABA bağımlılığının sıfırlanması, küresel solunum kılavuzlarının en kritik başarı kriteri olup; PR'nin solunum kontrolünü ve hastalık yönetimini en üst seviyeye çıkaran makro düzeyde bir tedavi olduğunu kanıtlamaktadır (20,111). Benzer şekilde, sistemik steroid kullanım oranının %14.3'ten sıfıra inmesi, örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, klinik açıdan "steroid-sparing" (steroid koruyucu) etkiye işaret etmektedir (p=0.250),. Hastaları sistemik kortikosteroidlerin iyi bilinen osteoporoz, miyopati ve immünsupresyon gibi sistemik yan etkilerinden korumak, ağır hava yolu yönetiminde başlı başına majör bir başarıdır (117). Klinik stabilizasyonun en somut göstergesi olan yıllık ortalama atak sayısının 0.76 ± 0.94'ten 0.05 ± 0.22'ye gerilemesi (p=0.004) ve acil servise başvuru oranının %57.1'den %9.6'ya düşmesi (p=0.002), PR'nin sağlık ekonomisi üzerindeki doğrudan hafifletici etkisini yansıtabilir. Literatürde, solunum kas gücünü artıran ve periferik kas kondisyonunu optimize eden hastaların, nefes darlığı hissini panik atak süreçlerine dönüştürmeden yönetebildikleri ve bu sayede gereksiz acil başvurularının engellendiği vurgulanmaktadır (115). Çalışmada hastaneye yatış oranlarında bir değişim saptanmaması, hasta grubunun genel olarak stabil, ayaktan takip

edilen ve düşük riskli kişilerden oluşmasıyla açıklanmaktadır. Genel bir sonuç olarak bulgular; PR farmakolojik tedaviye eklendiğinde hem hastaların klinik kontrolünü mükemmelleştirdiğini hem de hastane başvuru maliyetlerini azaltabilir, uluslararası literatürle uyumlu, yüksek maliyet-etkin bir strateji olduğunu kanıtlayabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, biyolojik ajan tedavisi alan ve ardından uygulanan PR programının kronik hava yolu darlığı olan olgularda çok boyutlu bir iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Biyolojik tedavi ile başlayan atak sayısındaki düşüş ve hastalık kontrolündeki artış, PR programı ile pekiştirilmiştir. Özellikle kısa etkili beta2 agonist kullanımının PR sonrası %0'a inmesi, hastaların semptom yönetiminde tam bağımsızlık kazandığını göstermektedir. PR, sadece hastaların yaşam kalitesini artırmakla kalmamış; FEV1 ve FVC gibi statik ve dinamik akciğer hacimlerinde objektif düzelmeler sağlamıştır. IOS bulguları ise total hava yolu direncinin (R5) anlamlı derecede azaldığını kanıtlayarak bu bulguyu desteklemiştir. Rehabilitasyonun, beklenen fiziksel etkilerinin ötesinde, eozinofil sayıları üzerinde saptanan düşürücü etkisi, PR'nin sistemik anti-inflamatuar sürece katkıda bulunabileceğine dair özgün bir kanıt sunmuştur. Acil servis başvurularındaki dramatik azalma ve atak kontrolü, bu kombine tedavi yaklaşımının sağlık sistemi üzerindeki maliyet yükünü hafifletebileceğini göstermektedir. Elde edilen veriler ışığında şu klinik yaklaşımlar önerilmektedir; biyolojik tedaviye başlanan ve klinik stabilitesi sağlanan hastalarda, akciğer mekaniğini ve fonksiyonel kapasiteyi maksimize etmek için vakit kaybetmeden pulmoner rehabilitasyon programı tedavi planına eklenmelidir. Hastaların sadece SFT ile değil, hava yolu direncini daha hassas ölçen IOS ve inflamatuar durumu yansıtan biyobelirteçler (eozinofil, AKT vb.) ile takip edilmesi, tedavi yanıtının daha doğru değerlendirilmesini sağlayacaktır. Kurtarıcı ilaç kullanımındaki azalma, rehabilitasyonun hastada yarattığı "nefes darlığı ile başa çıkma" güveninin bir sonucudur. Bu nedenle, PR programlarındaki eğitim modüllerine ağırlık verilmelidir. Bu çalışmada gözlenen anlamlı iyileşmelerin (özellikle SFT ve IOS parametrelerindeki artışın) kalıcılığını ölçmek için uzun dönem takip çalışmaları planlanmalıdır. PR'nin eozinofil sayısını düşürme mekanizmasını anlamak için sitokin panellerini (IL-4, IL-5 ve IL-13) içeren daha ileri immünolojik çalışmalar yapılabilir. PR uygulamalarının ekonomik boyutunu ortaya koymak adına; acil servis ve ilaç maliyetlerindeki tasarrufu belgeleyen bir çalışma planlanmalıdır. Yapılacak maliyet-etkinlik analizinin, PR'nin sağlık geri ödeme sistemindeki vazgeçilmez yerini kanıtlaması açısından kritik önem taşıyabilir.

Geleneksel spirometrik ölçümlerin ötesinde, efora bağımlı olmayan ve solunum mekaniğini dinamik olarak yansıtan IOS bulguları, PR hava yolu geometrisi üzerindeki etkilerini daha mikro düzeyde anlamamızı sağlamıştır. Çalışmamızda, total hava yolu direncini temsil eden R5 değerinde PR sonrası elde edilen istatistiksel olarak anlamlı azalma, rehabilitasyon programımızın solunum iş yükünü düşürmedeki başarısını nesnel bir biçimde kanıtlamaktadır. R5 değerindeki bu anlamlı düşüş, hastaların solunum kas gücünün artması ve akciğer hacimlerindeki genişlemeye bağlı olarak hava yollarında meydana gelen fonksiyonel dilatasyonu yansıtmaktadır. Azalan total direnç, hastanın nefes alıp verirken harcadığı enerjiyi azaltarak klinik tablodaki dispne skorlarının gerilemesine doğrudan katkı sağlamaktadır (126). Buna karşın, büyük hava yolu direncini yansıtan R20 değerinde sayısal bir düşüş gözlense de bu değişimin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, PR'nin hava yolu direnci üzerindeki birincil etkisinin merkezi hava yollarından ziyade, toplam hava yolu ağındaki dilatasyon üzerinden şekillendiğini düşündürmektedir. Çalışmamızın bir diğer sonucu ise Reaktans, Fres ve Reaktans Alanı gibi periferik hava yollarının durumunu ve akciğerin elastik geri çağırım kapasitesini yansıtan parametrelerde PR sonrası anlamlı bir fark izlenmemiş olmasıdır. Bu bulgu, bir önceki bölümde tartıştığımız ve küçük hava yolu akım hızı parametresi olan FEF25-75'teki istatistiksel anlamsızlık ile tam bir fizyolojik tutarlılık sergilemektedir. Fres ve X5 değerlerinin stabil kalması, akciğer parankiminin dinamik kompliyansında ve kronik süreçte yapısal "remodeling"e (yeniden yapılanma) uğramış küçük hava yollarının elastik mekaniğinde, kısa vadeli rehabilitasyon protokolleriyle kalıcı bir histolojik/radyolojik değişikliğin meydana gelmediğini doğrulamaktadır (127).

KAYNAKLAR

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. European Respiratory Journal. 2014 Jan 31;43(2):343–73.

2. The Global Asthma Report 2022 [Internet]. [cited 2026 Mar 26]. Available from: https://globalasthmareport.org/burden/burden.php

3. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population [Internet].

4. 2025 GINA Strategy Report. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2026 May 15]. Available from: https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/

5. Plaza Moral V. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. Archivos de Bronconeumología. 2015 Jan 1;GEMA Guía Española para el Manejo del Asma51:2–54.

6. Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, Kostikas K. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. European Respiratory Review. 2024 Apr 24;33(172).

7. Denton E, Hew M, Peters MJ, Upham JW, Bulathsinhala L, Tran TN, et al. Real-world biologics response and super-response in the International Severe Asthma Registry cohort. Allergy. 2024;79(10):2700–16.

8. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. Allergology International. 2023;72(1):11–23.

9. Thomas D, Lewthwaite H, Gibson PG, Majellano E, Clark V, Fricker M, et al. Unlocking Asthma Remission: Key Insights From an Expert Roundtable Discussion. Respirology. 2025;30(6):466–79.

10. Foy BH, Soares M, Bordas R, Richardson M, Bell A, Singapuri A, et al. Lung Computational Models and the Role of the Small Airways in Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 15;200(8):982–91.

11. Konstantinos Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T. Techniques for assessing small airways function: Possible applications in asthma and COPD. Respiratory Medicine. 2016 Oct 1;119:e2–9.

12. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Berge MV den, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2019 May 1;7(5):402–16.

13. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Ibrahim I, Lipworth BJ. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. European Respiratory Journal. 2014 Oct 31;44(5):1353–5.

14. Chan R, RuiWen Kuo C, Lipworth B. Real-life small airway outcomes in severe asthma patients receiving biologic therapies. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Jul 1;9(7):2907–9.

15. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017 Sep;5(9):691–706.

16. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. The Lancet. 2020 Feb 1;395(10221):371–83.

17. Ganai I, Saha I, Banerjee P, Laha A, Sultana S, Sultana N, et al. In silico analysis of single nucleotide polymorphism (rs34377097) of TBXA2R gene and pollen induced bronchial asthma susceptibility in West Bengal population, India. Front Immunol. 2023 Mar 1;14.

18. Gauthier M, Kale SL, Ray A. T1-T2 Interplay in the Complex Immune Landscape of Severe Asthma. Immunol Rev. 2025;330(1).

19. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59.

20. 2024 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2026 Apr 24]. Available from: https://ginasthma.org/2024-report/

21. Derlop D. TÜRK TORAKS DERNEĞİ ASTIM TANI VE TEDAVİ REHBERİ Türk Toraks Derneği'nin yayın organıdır. Official journal of the Turkish Thoracic Society Türk Toraks Derneği Turkish Thoracic Society TÜRK TORAKS DERNEĞİ ASTIM TANI VE TEDAVİ REHBERİ [Internet].

22. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004 May;59(5):469–78.

23. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. BMJ. 2014 Nov 24;349:g5517.

24. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Respir Res. 2023;24:169.

25. Venkatesan P. 2025 GINA report for asthma. Lancet Respir Med. 2025 Jun 26;S2213-2600(25)00242-5.

26. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2016 Nov 1;4(6):1111–22.

27. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009 Oct 27;181(9):E181-190.

28. Bradding P, Porsbjerg C, Côté A, Dahlén SE, Hallstrand TS, Brightling CE. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2024 May 1;153(5):1181–93.

29. García Cabrera S, Herrera Fernández N, Rodríguez Hernández C, Nissensohn M, Román-Viñas B, Serra-Majem L. KIDMED TEST; PREVALENCE OF LOW ADHERENCE TO THE MEDITERRANEAN DIET IN CHILDREN AND YOUNG; A SYSTEMATIC REVIEW. Nutr Hosp. 2015 Dec 1;32(6):2390–9.

30. Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. Curr Opin Pediatr. 2009 Apr;21(2):243–51.

31. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Sep 1;180(5):462–7.

32. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. Lancet. 2013 Oct 19;382(9901):1360–72.

33. Calcaterra V, Verduci E, Ghezzi M, Cena H, Pascuzzi MC, Regalbuto C, et al. Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Nutrition and Nutrients in Prevention and Treatment. Nutrients. 2021 Oct 21;13(11):3708.

34. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. Front Immunol. 2014 Sep 5;5:427.

35. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med. 2000 May;161(5):1501–7.

36. Liu K, Hua S, Song L. PM2.5 Exposure and Asthma Development: The Key Role of Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:3618806.

37. Chu EK, Foley JS, Cheng J, Patel AS, Drazen JM, Tschumperlin DJ. Bronchial epithelial compression regulates epidermal growth factor receptor family ligand expression in an autocrine manner. Am J Respir Cell Mol Biol. 2005 May;32(5):373–80.

38. Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, Kikuchi T, Laiho LH, McVittie AK, et al. Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. Nature. 2004 May 6;429(6987):83–6.

39. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1211–21.

40. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. Nat Genet. 2011 Jul 31;43(9):887–92.

41. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Feb 15;181(4):315–23.

42. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. Eur Respir J. 2011 Aug;38(2):310–7.

43. Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. Paediatr Child Health. 2015 Oct;20(7):353–71.

44. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. Lancet. 2006 Aug 26;368(9537):780–93.

45. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J. 2006 Feb;15(1):20–34.

46. Castile R. Novel techniques for assessing infant and pediatric lung function and structure. Pediatr Infect Dis J. 2004 Nov;23(11 Suppl):S246-253.

47. Lee DH, Kwon JW, Kim HY, Seo JH, Kim HB, Lee SY, et al. Asthma predictive index as a useful diagnostic tool in preschool children: a cross-sectional study in Korea. Clin Exp Pediatr. 2020 Mar;63(3):104–9.

48. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012 Dec;40(6):1324–43.

49. Ulubay G, Görek Dilektaşlı A, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, et al. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. TURKISH THORACIC JOURNAL. 2019;20(1).

50. Østergaard MS, Nantanda R, Tumwine JK, Aabenhus R. Childhood asthma in low income countries: an invisible killer? Prim Care Respir J. 2012 Jun;21(2):214–9.

51. Zar HJ, Levin ME. Challenges in treating pediatric asthma in developing countries. Paediatr Drugs. 2012 Dec 1;14(6):353–9.

52. Marinho S, Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the secondary and tertiary prevention of allergic diseases: does it work? Prim Care Respir J. 2006 Jun;15(3):152–8.

53. 2026 GINA Strategy Report. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2026 May 17]. Available from: https://ginasthma.org/2026-gina-strategy-report/

54. Türk Toraks Derneği [Internet]. [cited 2026 May 19]. Available from: https://toraks.org.tr/bilgilendirici-kaynaklar/rahat-nefes-almak-istiyorum/astim-infografik-hasta-egitimi-2016

55. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004 Jan;113(1):59–65.

56. Ohta K, Jean Bousquet P, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, et al. Visual analog scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan. J Asthma. 2013 Jun;50(5):514–21.

57. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Pistorio A, Rossi GA, Ciprandi G. Breathlessness perception assessed by visual analogue scale and lung function in children with asthma: a real-life study. Pediatr Allergy Immunol. 2012 Sep;23(6):537–42.

58. Gupta D, Aggarwal AN, Subalaxmi MV, Jindal SK. Assessing severity of asthma: spirometric correlates with visual analogue scale (VAS). Indian J Chest Dis Allied Sci. 2000;42(2):95–100.

59. Rhee H, Belyea MJ, Sterling M, Bocko MF. Evaluating the Validity of an Automated Device for Asthma Monitoring for Adolescents: Correlational Design. J Med Internet Res. 2015 Oct 16;17(10):e234.

60. Yoos HL, Kitzman H, McMullen A, Henderson C, Sidora K. Symptom monitoring in childhood asthma: a randomized clinical trial comparing peak expiratory flow rate with symptom monitoring. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2002 Mar 1;88(3):283–91.

61. Universal Visual Analogue Scale (VAS) conversion | LDLT registry.org [Internet]. [cited 2026 May 30]. Available from: https://ldltregistry.org/VAS

62. Weibel ER. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. Lab Invest. 1963 Feb;12:131–55.

63. Tatsis G, Horsfield K, Cumming G. Distribution of dead space volume in the human lung. Clin Sci (Lond). 1984 Nov;67(5):493–7.

64. Wiebe BM, Laursen H. Human lung volume, alveolar surface area, and capillary length. Microsc Res Tech. 1995 Oct 15;32(3):255–62.

65. Macklem PT, Proctor DF, Hogg JC. The stability of peripheral airways. Respir Physiol. 1970 Jan;8(2):191–203.

66. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2012;84(2):89–97.

67. Weibel ER, Sapoval B, Filoche M. Design of peripheral airways for efficient gas exchange. Respir Physiol Neurobiol. 2005 Aug 25;148(1–2):3–21.

68. de Magalhães Simões S, dos Santos MA, da Silva Oliveira M, Fontes ES, Fernezlian S, Garippo AL, et al. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. Clin Exp Allergy. 2005 May;35(5):602–11.

69. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. Respiration. 2012;84(1):4–11.

70. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. Eur Clin Respir J. 2014;1.

71. Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2343–53.

72. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 15;200(8):e70–88.

73. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, et al. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. Turk Thorac J. 2019 Jan;20(1):69–89.

74. Neder JA, de-Torres JP, Milne KM, O'Donnell DE. Lung Function Testing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med. 2020 Sep;41(3):347–66.

75. Parekh KR. Impulse Oscillometry for Lung Transplant: Is It Good Enough? Transplantation. 2024 Apr 1;108(4):843–4.

76. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. Lung India. 2016;33(4):410–6.

77. Smith HJ. Impulse Oscillometry (IOS). In. 2019 [cited 2026 May 18]. Available from: https://www.semanticscholar.org/paper/Impulse-Oscillometry-(IOS)-Smith.

78. Villas Bôas HJ, Paschoal IA, Pereira MC. Impulse oscillometry in patients with pulmonary arterial hypertension: an exploratory study. Clinics. 2024 Jan 1;79:100313.

79. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Mar;106(3):191–9.

80. Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği Resmi Bildirisi: Akciğer Rehabilitasyonunda Temel Kavramlar ve Gelişmeler | Amerikan Solunum ve Yoğun Bakım Tıp Dergisi | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 May 18].

81. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. Ann Am Thorac Soc. 2021 May;18(5):e12–29.

82. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 23;2015(2):CD003793.

83. Feng Z, Wang J, Xie Y, Li J. Effects of exercise-based pulmonary rehabilitation on adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2021;22:33.

84. Zampogna E, Centis R, Negri S, Fiore E, Cherubino F, Pignatti P, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe asthma: a retrospective data analysis. J Asthma. 2020 Dec;57(12):1365–71.

85. Bellocq A, Gaspard W, Couffignal C, Vigan M, Guerder A, Ambard J, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation for severe asthma with fixed airway obstruction: Comparison with COPD. J Asthma. 2019 Dec;56(12):1325–33.

86. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 18;4(4):CD012226.

87. Farzandipour M, Nabovati E, Sharif R, Arani MH, Anvari S. Patient Self-Management of Asthma Using Mobile Health Applications: A Systematic Review of the Functionalities and Effects. Appl Clin Inform. 2017 Oct;08(4):1068–81.

88. Schuermans D, Hanon S, Wauters I, Verbanck S, Vandevoorde J, Vanderhelst E. Impact of a single 10 min education session on asthma control as measured by ACT. Respiratory Medicine. 2018 Oct 1;143:14–7.

89. Satta A. Exercise training in asthma. Journal of Sports Medicine and Physical Fitness [Internet]. 2000 Dec [cited 2026 May 18];40(4):277–83.

90. Zampogna E, Zappa M, Spanevello A, Visca D. Pulmonary Rehabilitation and Asthma. Front Pharmacol. 2020 May 6;11.

91. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2026 May 18]. Global Initiative for Asthma. Available from: https://ginasthma.org/

92. Toennesen LL, Soerensen ED, Hostrup M, Porsbjerg C, Bangsbo J, Backer V. Feasibility of high-intensity training in asthma. Eur Clin Respir J. 2018;5(1):1468714.

93. Olenich S, Waterworth G, Badger GJ, Levy B, Israel E, Langevin HM. Flexibility and strength training in asthma: A pilot study. J Asthma. 2018 Dec;55(12):1376–83.

94. Puhan MA, Büsching G, Schünemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006 Dec 5;145(11):816–25.

95. Brumpton BM, Langhammer A, Ferreira MAR, Chen Y, Mai XM. Physical activity and incident asthma in adults: the HUNT Study, Norway. BMJ Open. 2016 Nov 18;6(11):e013856.

96. Panagiotou M, Koulouris NG, Rovina N. Physical Activity: A Missing Link in Asthma Care. J Clin Med. 2020 Mar 5;9(3):706.

97. Coelho CM, Reboredo MM, Valle FM, Malaguti C, Campos LA, Nascimento LM, et al. Effects of an unsupervised pedometer-based physical activity program on daily steps of adults with moderate to severe asthma: a randomized controlled trial. J Sports Sci. 2018 May;36(10):1186–93.

98. Duruturk N, Acar M, Doğrul MI. Effect of Inspiratory Muscle Training in the Management of Patients With Asthma: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention. 2018 May;38(3):198.

99. Bruton A, Lee A, Yardley L, Raftery J, Arden-Close E, Kirby S, et al. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2018 Jan;6(1):19–28.

100. Castro GM, Corberó AB. Airway Clearance and Mucoactive Therapies. Semin Respir Crit Care Med. 2021 Aug;42(4):616–22.

101. Pehlivan E, Çetinkaya E, Karaahmetoğlu FS, Özcan ZB, Baydili KN, Demirkol B, et al. The impact of different pulmonary rehabilitation approaches on fibrotic interstitial lung disease: a comparative randomized trial. Expert Rev Respir Med. 2025 Sep;19(9):1027–35.

102. El-Koa AA, Eid HA, Elrahman SRA, Kalashy MME. Value of incentive spirometry in routine management of COPD patients and its effect on diaphragmatic function. The Egyptian Journal of Bronchology. 2023 Jan 1;17(1):1–10.

103. CHEST Releases Guideline on Biologic Management in Severe Asthma - American College of Chest Physicians [Internet]. [cited 2026 May 17]. Available from: https://www.chestnet.org/newsroom/press-releases/2026/01.

104. Pacheco Da Silva E, Weinmann T, Gerlich J, Weinmayr G, Genuneit J, Nowak D, et al. Exposure Profiles for the Long-Term Use of Disinfectants and Cleaning Products and Asthma. Allergy. 2025 Apr;80(4):996–1005.

105. Dai X, Abramson MJ, Hamilton GS, Thompson BR, Svanes C, Benke G, et al. Cleaning products and classes associated with poor respiratory health. Environ Sci Pollut Res Int. 2026;33(12):5485–93.

106. Xuan L, Ren L, Zhang W, An Z. Identification of Novel Biomarkers Associated with Corticosteroid Resistance in Asthma by Bioinformatics Analysis and Experimental Validation. J Inflamm Res. 2025 Sep 9;18:12379–400.

107. Bousquet J, Melén E, Haahtela T, Koppelman GH, Togias A, Valenta R, et al. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis. Allergy. 2023 May;78(5):1169–203.

108. Yorgancıoğlu A, Aksu K, Naycı SA, Ediger D, Mungan D, Gül U, et al. Short-acting β2-agonist prescription patterns in patients with asthma in Turkey: results from SABINA III. BMC Pulm Med. 2022 Jun 2;22:216.

109. Mărginean C, Safta AC, Huțanu D, Budin CE, Ianosi MB, Jimborean G, et al. Long-Term Clinical and Biological Outcomes of Biologic Therapy in Severe Asthma: 24-Month Real-World Cohort Study from Romania. J Clin Med. 2026 Mar 23;15(6):2444.

110. Suzuki T, Tajiri T, Ozawa Y, Amakusa Y, Ito K, Mori Y, et al. Clinical Remission and Its Predictors After 12 Months of Biologic Therapy in Severe Asthma. Biologics. 2026 Mar;6(1):4.

111. 2024 GOLD Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [cited 2026 May 19]. Available from: https://goldcopd.org/2024-gold-report.

112. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2019 May;7(5):402–16.

113. Gong X, Sang L, Huang Y, Wang H, Sun J. Impulse oscillometry for the detection of small airway dysfunction in patients with chronic respiratory symptoms, preserved ratio impaired spirometry and COPD. BMC Pulm Med. 2025 Oct 8;25(1):458.

114. Park JW. Clinical Utility of Impulse Oscillometry Parameters in Predicting Asthma Exacerbations. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2026 Apr;89(2):226–34.

115. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Dec 1;192(11):1373–86. doi:10.1164/rccm.201510-1966ST PubMed PMID: 26623686.

116. Gyawali B, Georas SN, Khurana S. Biologics in severe asthma: a state-of-the-art review. Eur Respir Rev. 2025 Jan 8;34(175):240088.

117. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. Lancet Respir Med. 2022 Jan;10(1):47–58.

118. Ciprandi G, Schiavetti I, Sorbello V, Ricciardolo FLM. Perception of Asthma Symptoms as Assessed on the Visual Analog Scale in Subjects With Asthma: A Real-Life Study. Respir Care. 2016 Jan;61(1):23–9.

119. Ohta K, Jean Bousquet P, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, et al. Visual analog scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan. J Asthma. 2013 Jun;50(5):514–21.

120. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;124(4):719-723.e1.

121. Shenoy MA, Paul V. Pulmonary Rehabilitation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 May 19]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563166/ PubMed PMID: 33085313.

122. Scherer MJ, Kampe S, Fredebeul-Beverungen J, Weinreich G, Costabel U, Bonella F. Thoracic pain in patients with chronic interstitial lung disease—an underestimated symptom. Front Med (Lausanne). 2023 May 5;10:1147555.

123. Porsbjerg C, Rupani H, Brannan JD, Ueki S, Nawijn MC, Erjefält JS, et al. Reframing remission in severe asthma: a conceptual framework for distinguishing disease activity versus damage. Lancet Respir Med. 2025 Nov;13(11):1026–40.

124. Bautmans I, Salimans L, Njemini R, Beyer I, Lieten S, Liberman K. The effects of exercise interventions on the inflammatory profile of older adults: A systematic review of the recent literature. Exp Gerontol. 2021 Apr;146:111236.

125. Yue XA, Sheng Y, Li J. Effects of pulmonary rehabilitation on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Am J Clin Exp Immunol. 2024 Feb 25;13(1):1–11.

126. Li LY, Yan TS, Yang J, Li YQ, Fu LX, Lan L, et al. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function. Respir Res. 2021 Feb 24;22(1):68.

127. Park JW. Clinical Utility of Impulse Oscillometry Parameters in Predicting Asthma Exacerbations. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2026 Apr;89(2):226–34.