

Solunum Hastalıklarında Egzersizde Gelişen Patofizyolojik Değişimler

Pathophysiologic Changes Observed During Exercise in Pulmonary Disorders

Funda Coşkun

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Bursa

ÖZET

Kronik akciğer hastalıkları toplumda hem siktir hem de görülme olasılığı artmaktadır. Birçok nedenin bulunmasına karşılık kronik obstrüktif akciğer hastalığının başlıca nedeni sigara içimidir. Bu hastalıkların hastalardaki en önemli etkileri nefes darlığı ve bozulmuş fonksiyonel kapasitedir. Semptomlar bir kısır döngü oluşturarak fiziksel kondisyon yetersizliğine ve egzersiz performansının bozulmasına yol açar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında patofizyolojik belirleyici ekspiratuar akım kısıtlanmasıdır. Egzersiz sırasında akım kısıtlanması olan olgularda ventilasyonun artışı sonucunda hava hapsi oluşur ve dinamik hiperinflasyona yol açar. İnterisyel akciğer hastalığında (İAH) alveolar ve kapiller destruksiyon sonucunda kompliyans azalır, solunum işi artar, pulmoner vasküler rezistans artar ve venöz dönüş kısıtlanır. İAH'li olgularda egzersiz sınırlanmasının ana nedeni alveola-arteryel basınç farkında artış, difüzyon kapasitesinde azalma ve solunum fonksiyon testlerinde bozulmadır.

Anahtar kelimeler: egzersiz kısıtlanması, KOAH, İAH

ABSTRACT

Chronic pulmonary disease is common in the community and increasing in prevalence. Although numerous etiologies exist, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is mainly secondary to tobacco smoking. The detrimental outcomes of these diseases in patients is disabling breathlessness and impairment of functional exercise capacity. The symptoms set up a vicious cycle leading to physical deconditioning and worsening exercise performance. The pathophysiological hallmark of COPD is expiratory flow limitation. When ventilation increases in flow-limited patients during exercise, air trapping is inevitable and causes further dynamic lung hyperinflation (DH) above the already increased resting volumes. Interstitial lung disease (ILD) causes alveolar and capillary destruction which decreases compliance, increases work of breathing, increases pulmonary vascular resistance, and limits venous return.

Keywords: exercise limitation, COPD, ILD

GİRİŞ

Solunumla organizmaya oksijen alınıp, karbondioksit verilir. Dokuların oksijen ihtiyacı arttıkça ona paralel olarak solunum sistemiyle organizmaya alınan oksijen miktarı da artar. Normal durumda kişi bir dakikada 12-18 kez soluk alır. Her soluk alışta 500 mL hava alınmış olur. Normal koşullarda akciğere alınıp çıkarılan hava, soluk hacmidir. Dinlenmede olan bir kişide dakika solunum volümü 5-7 litredir. Bu durum, submaksimal egzersiz sırasında 120 litre iken, maksimum çalışmalarda ve Nöcker'e göre aynı değer 140 litreye kadar ulaşmaktadır.

Çalışma sırasında, aşırı nefes alıp verme halinde solunumu sağlayan kaslar oksijeni daha çok kullanırlar. Dayanıklılık çalışmaları solunum işlerliğini geliştirir. Gelişen solunum sistemiyle istenen oksijeni sağlamak için daha az solumak yeterli olur. Azalan soluk sıklığı daha çok oksijenin kana geçmesine ortam hazırlar. Dayanıklılık çalışmalarıyla akciğerlerde soluk hacmi artar ve yüklenme durumunda soluk alıp vermede ekonomik ortam elde edilir. Yorgunluk geciktirilir, günlük yaşamda verim artar. Daha çabuk dinlenme sağlanır.¹

Egzersizde, dolaşan kandaki oksijen miktarı ile pH'nin düşmesi, karbondioksinin artması ve periferik ile merkezi ke-

Yazışma adresi (Address for correspondence): Dr. Funda Coşkun, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, 16059 Bursa;

E-posta: fundacoskun@gmail.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14:21-24 (Ek / Supplement)

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

moreseptörler yoluyla solunum merkezindeki inspiratuar merkezin uyarılması sonucu solunum artar. Ancak egzersiz başlamadan veya egzersizin ilk saniyelerinde de, dolaşım kanda bu tür değişiklikler olmamasına karşın solunum artar. Bu durum, egzersizde solunumun düzenlenmesinde kimyasal mekanizmalar dışında da düzenlemeler olduğuna işaret etmektedir. Egzersize solunum yanıtı 3 fazda incelenebilir. Faz I'de (hızlı yükselme fazı) serebral korteksten egzersize başlamak için kaslara giden uyarıların solunum merkezlerinden geçerken buraları uyarması, egzersize başlanınca da aktif kaslardan kalkan uyarıların yine solunum merkezine uğraması sonucunda solunum artar. Herhangi bir kimyasal değişim yoktur. Faz II (yavaş yükselme fazı) egzersizden 20 saniye sonra başlar. Merkezi ve kaslardan kalkan uyarılara medulla'daki solunum sinirlerinin uyarısı eklenir. Faz III'te majör düzenleme karbondioksit düzeyiyle ilişkilidir. Su altında yapılan etkinliklerde oksijen düzeyindeki düşüşe karşılık kan karbondioksit düzeyinin de solunum merkezini uyarmak için düşmesi, kişiyi boğulmaya kadar götürebilecek bilinç bulanıklığı yapabilmektedir.

EGZERSİZDE OKSİJEN KİNETİĞİ

Oksijen kinetiği, metabolik ihtiyaca göre akciğer alveolünden O_2 alınmasını, dolaşım sistemi ile kas ve diğer dokulara oksijen taşınmasını ve oksijenin doku tarafından alınarak metabolizma sürecinde kullanılma yeteneğini ifade eder.²

Hill ve Lupton ilk kez 1923'te, orta dereceli egzersizde dakikadaki oksijen tüketiminin (VO_2) katsal şekilde arttığını tarif etmişlerdir. Daha sonra "breath by breath" yöntemiyle oksijen tüketimindeki artışta 3 evre saptanmıştır.

1. evre: Egzersizin ilk 15-20 saniyesidir. Bu evrede VO_2 'deki artıştan esas olarak kalp debisindeki artışa bağlı pulmoner kan akımındaki artış, ikincil olarak da venöz oksijen içeriği ve akciğerdeki gaz depoları sorumludur. Bu evrede kan akımındaki artış ile VO_2 'deki artış birbirine paraleldir. Bu iki değer egzersize başladıktan sonra ani bir artış gösterir. Ancak dakika ventilasyonu (V_E) hemen artmaz. Bir süre dinlenme seviyesinde kalır. V_E artmadan VO_2 'deki artışın sebebi kalp hızındaki artış sonucunda pulmoner kan akımının artmasıdır. Egzersizde metabolizma hızı arttıkça VO_2 ve VCO_2 artmaya başlar. Bu durum aktif kaslarda görülen arteriovenöz genişleme sonucudur. Artmış venöz CO_2 basıncı ve azalmış venöz O_2 basıncı alveola-kapiller yataktan gaz değişimi basıncını artırır. Birinci evrede VCO_2 'deki artış VO_2 'deki artışa benzerdir. Bunun sonucu olarak solunum oranı ($R=VCO_2/VO_2$) dinlenme değerlerine yakın bir seviyede gözlenir.

2. evre: VO_2 kinetiğini evreler halinde incelemenin temel nedenlerinden biri ikinci evrede gözlenen VO_2 artışının aktif kaslara bağlı olduğu varsayımdır. Bu evrede VO_2 orta dereceli egzersizde katsal olarak artarak yeni bir kararlı duruma ulaşır. Bu evre egzersiz yapan kaslardan gelen venöz kanın

akciğerlere ulaşmasıyla başlar; yeni kararlı durum oluşana kadar sürer. Bu evredeki VO_2 kas oksijen tüketimini temsil etmektedir. Dolaşım dinamiği gereği kas oksijen tüketimi sonucunda venöz oksijen içeriğinde azalma gözlenir. Bu durum akciğerlere iletilir ve pulmoner oksijen tüketimi artar. Bu evredeki VCO_2 artışı mono katsal tarzıdır. Zaman sabiti O_2 'ye göre uzundur. Bunun sonucu olarak solunum sabiti evre 2'ye geçerken azalır.

3. evre: Bu evre yeni kararlı durum evresidir. Orta dereceli egzersizde genellikle 3. dakika sonrasında gözlenir ve VO_2 burada dengeli hale gelir. Kişi yoruluncaya kadar bu seviye devam eder. Ancak VO_2 kinetiği egzersiz şiddeti arttıkça değişmektedir. Özellikle kan laktat seviyesi arttıkça VO_2 zaman sabiti uzamaktadır. Bilindiği gibi, artmış kan laktat seviyesinin nedeni artmış anaerobik glikolizdir. Şiddetli egzersizde VCO_2 yanıtı artar. Bunun sonucu metabolik asidoz oluşur ve kompensatuar hiperventilasyon gelişir. Solunumun santral düzenlenmesinin yanı sıra periferik kemoreseptörler tarafından düzenlenmesi de söz konusudur. Bunlar aynı zamanda O_2 ve pH değişikliklerine duyarlıdır. Hiperventilasyon karotid cisim tarafından düzenlenir. Orta dereceli egzersizde kararlı durumda VO_2 'deki artış kas oksijen tüketimindeki ortalama artışa eşittir. Kararsız durumda VO_2 'yi kas oksijen tüketiminden ayrı düşünmek gerekir. Kasılan kasta PO_2 azalır. Bunun sonucu kastaki venöz sistemde oksijen içeriği azalır ve arteriovenöz oksijen farkı artar. Akciğer kan akımı da artar.³⁻⁵

EGZERSİZ SIRASINDA SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA GÖRÜLEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Solunum sistemi fonksiyonları genellikle performansı sınırlamaz, çünkü egzersiz sırasında ventilasyon, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarından çok daha fazla artar. Fakat solunum sistemi hastalıklarında egzersiz testlerinde elde edilen sonuçlar değişkendir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)

KOAH'taki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucunda hava yolu obstrüksiyonu ortaya çıkar. Hiperinflasyon ekspiriyum sonunda artmış akciğer kompliyansı, amfizem ve ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması sonucunda ortaya çıkan anormal hava artışıdır. Solunum sayısı arttığı zaman ekspiriyum süresi kısalmasına bağlı olarak alınan hava tamamen çıkarılamaz ve ekspirasyon sonu akciğer hacmi artar. Böylece ventilatuar kısıtlanma ortaya çıkar. Egzersiz sırasında solunum dakika sayısının da artışıyla dinamik hiperinflasyon daha belirgin hale gelir. Normal bireyler ile karşılaştırıldığında KOAH'lı olgularda egzersizde artmış ventilatuar yanıt vardır. Egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyon artışı yaklaşık 0,4 litre kadardır. KOAH olgularında dinamik hiperinflasyon ve solunum kas zayıflığı ventilatuar kapasitenin

azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış olan ventilatuar gereksinim nedeniyle erken laktat eşığı ve ölü boşluk ventilasyonunda artma gözlenir.

KOAH'ta egzersiz kısıtlanmasına neden olan en sık semptom dispnedir. KOAH olgularında solunum gücü nedeniyle ek karbondioksit üretimi olur ve düşük iş yükünde laktik asit düzeyinde belirgin artış gözlemlenir. Bütün bunların sonucu olarak egzersiz sürdürme kapasitesi oldukça düşüktür ve VO_2 değeri düşük bulunur. Benzer yaş ve cinsiyet grubundaki bireylere kıyasla aynı iş yükünde harcanan oksijen tüketimi artmıştır. Bununla ilişkili olarak düşük iş hızlarında artmış laktik asit gözlemlenebilir. KOAH'ta kardiyopulmoner parametrelerde sıklıkla görülen değişiklikler birçok yayında tarif edilmiştir.⁶⁻⁸ KPET'de VO_{2pik} ve VE_{pik} azalır. VE_{pik} azalması mekanik kısıtlanmayla açıklanabilir. Solunum rezervi azalır. VE_{pik}/MVV artar. VE/VCO_2 artar. Böylelikle ventilatuar etkinlik azalır. $P(A-a)O_2$ ve $P(a-ET)CO_2$ artar. PaO_2 ve PCO_2 'de değişken yanıt alınır. Anaerobik eşik düşük iş yükünde gözlenir. KOAH olgularında egzersiz kapasitesinin azalması sonucunda nefes darlığı ve bacak ağrısı gelişir. KOAH'ta oluşan patofizyolojik değişimler sonrasında ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulur. Vd/Vt artar. PaO_2 ve pH azalır. Bu da beraberinde ventilatuar ihtiyaç artışına neden olur. Diğer taraftan solunum işinin artması ile birlikte hava akımı kısıtlanır ve "elastik recoil" azalır. Bunun sonucu olarak da ventilatuar kapasite azalır. Hem ventilatuar kapasitesinin azalması hem de ventilatuar ihtiyacı artışı egzersiz kısıtlanmasına ve nefes darlığına neden olur. Artan ventilatuar ihtiyacın karşılanması için tidal volüm artırılır ve ekspirasyon zamanı azaltılır. Bu durum ise hava hapsine ve dinamik hiperinflasyona neden olur. KOAH olguları hızlı ve yüzeysel soluyarak ventilatuar ihtiyacı karşılamaya çalışırlar. Ekspirasyon sonu akciğer hacmi (EELV) artırılarak ekspirasyon akım hızı artırılmaya çalışılır. Dinamik hiperinflasyon ekspiratuar hava-akım kısıtlanmasının derecesi, istirahatteki hiperinflasyon derecesi, maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi şekli, VE ve Ti/T_{tot} oranı ile ilişkilidir. Dinamik hiperinflasyon inspiratuar kas uzunluğunu ve dayanıklılığını azaltır. Solunum işini ve oksijen tüketimini ise artırır. Orta ve ileri KOAH'ta egzersizde ventilatuar kısıtlanma, solunum rezervinin azalmasıyla ortaya çıkar. VE_{max}/MVV oranı %100'e yaklaşır veya geçer.⁹⁻¹⁴

İleri KOAH olgularında kardiyak kısıtlanma egzersiz testinde saptanır. Şiddetli dinamik hiperinflasyon nedeniyle venöz dönüş azalır, sağ ventrikül ön yükü azalır. İntratorasik basınç değişiklikleri nedeniyle sol ventrikül art yükünde artma görülür. KOAH'a bağlı olarak pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte artma sağ ventrikül art yükünü artırır ve ejeksiyon fraksiyonunu azaltır.

Arteriyel kan gazları egzersiz sırasında değerlendirildiğinde, KOAH hastalarının parsiyel oksijen basıncının değişken olduğu görülür. PO_2 artabilir, azalabilir veya normal kalır. Difüzyon defektleri, şantlar ve ventilasyon/perfüzyon

dengesizliği sonucunda parsiyel oksijen basıncında değişiklikler olur. PCO_2 artabilir veya stabil kalır. Vd/Vt oranındaki artış PCO_2 basıncında değişikliklere neden olur. Ayrıca KOAH'lı olgularda solunum kaslarının fonksiyonel yetersizliği de egzersiz kapasitesini sınırlamaktadır. Diyaframdaki ve solunum kaslarındaki güçsüzlük ve yorgunluk egzersiz kapasitesinin sınırlanma nedenlerindedir. KOAH olgularında kas kitlesi azalır, lif tipleri değişir, kas gücü ve dayanıklılığı azalır. Egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyon, ventilasyonda artma ve akciğer ile göğüs duvar kompliyansında azalma nedeniyle inspiratuar kas basıncı artar.

KOAH olgularında egzersizde hücre içinde bozulmuş oksidatif kapasite ve erken anaerobik metabolizma gözlenir. Hücre içi pH düşer, ATP ve fosfokreatinin inorganik fosfat oranında azalma ve laktik asitte artma saptanır.

İntertisyel Akciğer Hastalığı (İAH)

İAH'de egzersiz sırasında VO_{2pik} , VE_{pik} , solunum rezervi azalır. VE_{pik}/MVV artar. VE/VCO_2 artar, ventilatuar etkinlik azalır. Vd/VT ve VT/IC artar. Solunum sıklığı >60/dakika üstüne çıkar. $P(a-ET)CO_2$ artar, PaO_2 azalır, $P(A-a)O_2$ artar.⁷

İAH'de hava yolunda ve alveollerde destrüksiyon vardır. Elastik recoil artar, solunum işi artar ve ventilatuar fonksiyon azalır. Aynı zamanda Vd/Vt 'nin artması sonucunda ventilatuar ihtiyaç artar. Bütün bu mekanizmalar sonucunda ventilatuar yetersizlik ortaya çıkar. Kapiller dekstrüksiyonun da tabloya eşlik etmesiyle pulmoner vasküler direnç artar, sol ventrikül doluşu azalır, kardiyak fonksiyon azalır. Kapiller dekstrüksiyon aynı zamanda hipoksemiye neden olur. Hipoksemide kardiyak fonksiyon azalır ve kardiyak debi ihtiyacı artar. Ventilatuar ihtiyacın artması da hipoksemide gözlenir. Sonuç olarak dolaşımsal yetersizlik oluşur. Ventilatuar ve dolaşımsal yetersizliğin oluşmasıyla egzersiz kısıtlanması ortaya çıkar.⁵

İAH'de artmış ölü boşluk ventilasyonu, uygunsuz ventilasyon, artmış santral dürtü ve mekanoreseptörlerin uyarılmasıyla artan ventilatuar ihtiyaç ortaya çıkar ve buna bağlı olarak da egzersiz intoleransı gelişir. İAH'de egzersizde ventilatuar kısıtlanmayı en iyi gösteren parametre, solunum rezervindeki azalmadır. İAH'de mekanik kısıtlanma nedeniyle TV çok artırılamaz. Egzersiz sırasındaki ventilasyon artışı solunum hızındaki artışla sağlanır. Artan elastik recoil ve mekanoreseptörler hızlı ve yüzeysel solunuma neden olur. EELV ise genellikle ya fazla etkilenmez veya minimal ölçüde değişir. İleri dereceli olgularda ise TV, IC'ye yaklaşır (>%80), VT/IC dispne şiddeti ile ilişkilidir ve IC genellikle değişmez. İAH'de pulmoner kapiller yatakta destrüksiyon, altta yatan akciğer hastalığının şiddeti ile orantılıdır. Egzersiz sırasında V/P dengesizliği, mikst venöz PO_2 'de azalma, diffüzyon defekti ve egzersiz sırasında restrikte kapiller sahadan geçen eritrositlerin geçiş zamanındaki kısalma nedeniyle PO_2 'de belirgin azalma görülür. Aynı zamanda alveolo-arteriyel oksijen farkı da artar. Oksijen nabızı azalır.

Pulmoner vasküler defekt ve/veya sağ kalp disfonksiyonu ve/veya iskelet kas disfonksiyonuna bağlı olarak aneorobik eşik düzeyinde azalma izlenir. Sistemik oksijen transportundaki bozulma sonucu bu olgularda laktik asidoz artar. Oksijen tüketimi/iş yükü oranı ise azalır (<10).

Vasküler yatak tıkanıklığı, hipoksik vazokonstriksiyon ve akciğer hacimlerindeki azalmaya bağlı olarak pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arteriyel basınçta artış gözlenir. PVR nedeniyle egzersizde kardiyak debide de beklenen artmalar izlenemez. IPF'de egzersiz sırasında görülen desaturasyon, sarkoidozdan ve skleroderma ve kriptojenik fibrozan alveolitten daha belirgindir. Sarkoidoziste diğerlerinden farklı olarak, miyokardın tutulmasına bağlı olarak uygunsuz kardiyovasküler yanıt görülebilmektedir. Tutulumu bağlı olarak, solunum ve iskelet kas güçsüzlüğü egzersiz kısıtlanmasında önemlidir. Sipruitt ve arkadaşları inspiratuar ve ekspiratuvar solunum kas güçlerinde ve kuadriseps kas kuvvetinde belirgin azalma göstermişler, egzersiz kapasitesi ile ilişkili bulmuşlardır.¹⁵

Bazı çalışmalarda sarkoidoz hastalığında egzersiz intoleransı değerlendirilmiştir. Sarkoidozda radyolojik evre ile ilişkili egzersiz kapasitesinde azalma ve evre I'de, solunum fonksiyon testleri normal olduğu zamanlarda bile egzersiz kapasitesinde azalma saptanmıştır.^{16,17}

Göğüs duvarı hastalıklarında egzersiz sırasında göğüs duvarı genişleyemediğinden TV artırılmaz. Solunum rezervi azalır. Normal olmayan göğüs kafesi mekaniği nedeniyle maksimum egzersiz performansı engellenir. Solunum kas güçsüzlüğü de egzersiz kısıtlanmasına yol açar.

KAYNAKLAR

1. Tuna H, Sarpkaya Ü. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda efor kısıtlılığı. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;22:56-60.
2. Demir M, Filiz K. Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki

etkileri. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi* 2004;5: 109-114.

3. Jones NL. *Clinical exercise testing*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988.
4. Özer Ö. Kronik sigara içicilerde kassal egzersizin oksijen kinetiğine etkisi (Doktora Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2001.
5. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. *Principles of exercise testing and interpretation*. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2005.
6. Cooper CB, Storer TW. *Exercise testing and interpretation: a practical approach*. London: Cambridge University Press; 2001.
7. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-277.
8. Gallagher CG, Younes M. Breathing pattern during and after maximal exercise in patients with chronic obstructive lung disease, interstitial lung disease, and cardiac disease, and in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:581-586.
9. Belman MJ, Brooks LR, Ross DJ, Mohsenifar Z. Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;99:566-571.
10. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 892-898.
11. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:663-668.
12. Efremitis G, Tsiamita M, Manolis A, Spiropoulos K. Accuracy of pulmonary function tests in predicted exercise capacity in COPD patients. *Respir Med* 2005;99:609-614.
13. Ulubay G, Eytüboğlu ÖF, Şimşek A, Yılmaz İ. Cardiopulmonary exercise testing in the early diagnosis of COPD. *Turk Respir J* 2006;7:39-42.
14. O'Donnell. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2001;33:647-655.
15. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock AJ, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005;60:32-38.
16. Akkoca O, Celik G, Ulger F, Arbak P, Saryal S, Karabiyikoğlu G, et al. Exercise capacity in sarcoidosis: study of 29 patients. *Med Clin (Barc)* 2005;124:686-689.
17. Naji NA, Connor CM, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;264:237-243.