

CONCLUSION

Results of the current study concluded that:

- Reduced exercise capacity is a common presentation of COPD patients evidenced by low values of 6 MWT and peak VO₂ and high BODE index. This functional disability correlated with increasing severity of airway obstruction.
- Impaired skeletal muscle functions are evident in COPD patients manifested by reduced:
 - Inspiratory and expiratory muscle strength (P_{Imax}, P_{E_{max}}).
 - Handgrip muscle strength.
 - Quadriceps muscle strength and endurance.
- Distal upper limb muscle functions; biceps muscle strength and endurance are preserved independently of the degree of airway limitation. This could be due to the predominant use of the distal upper limb muscles in the performance of daily living activities (ADL).
- Muscle weakness in stable COPD patients does not affect all muscles to a similar extent, inspiratory muscles seems to be affected more than expiratory muscles, lower limb muscles (quadriceps muscle) more than distal upper limb muscles (biceps muscle) that are preserved.
- Extent of respiratory and LL muscle dysfunction in COPD patients is correlated to the degree of airway obstruction and exercise limitation.
- Both respiratory and peripheral skeletal muscle dysfunction is considered to be an important contributing factor for exercise limitation.
- BODE index is an important predictor of both respiratory and peripheral muscle dysfunction in patients with COPD.
- 6MWD, peakVO₂ and BODE index are efficient predictors of exercise disability in COPD.
- Overall body weight represented by BMI is not sensitive to body composition changes e.g muscle wasting in patients with COPD .
- Low grade systemic inflammation is maintained even during stable phase of COPD evidenced by existence of high level of circulating C-reactive protein (CRP).
- Elevation of serum CRP level among the studied stable COPD patients is associated with parallel reduction in exercise capacity (6MWD, peak VO₂), skeletal muscle dysfunctions (reduced respiratory, UL, LL muscles strength and endurance) and increased airway obstruction (decreased FEV₁), signifying a contributing role of systemic inflammation in the development of muscle dysfunction.

RECOMMENDATIONS

- Preventive and therapeutic interventions should address each patient regardless the disease severity as muscle dysfunction started from early stage of COPD.
- A better understanding of the origin and consequences of systemic inflammation, and of potential therapies, will most likely lead to better care of patients with COPD, so systemic inflammation should be targeted in management of patients with COPD.
- The diagnosis and assessment of severity of COPD must not solely depend on lung function measurement, therefore, skeletal muscle function assessment and circulating inflammatory markers such as CRP serum levels, should be performed in those patients.
- Studies are needed to determine whether the systemic expression of other cytokines as IL-6, IL-8 and TNF- α is increased in COPD and its relation to muscle dysfunction in COPD.
- A study of larger sized sample along with varying severity of the disease is recommended for more representative data regarding:
 - Impact of severity of ventilatory impairment as well as systemic inflammation on skeletal muscle performance both in stable COPD as well as during exacerbation .
 - If there is difference between the two states .
 - Defining predictors of skeletal muscle dysfunction in those patients.
- Overall body weight represented by BMI is not sensitive to body composition changes e.g muscle wasting in patients with COPD, therefore study of body composition through measuring fat free mass is recommended since it is more representative for the muscle state.
- Further studies will be required to evaluate the influence of selective exercise training on improving pulmonary function parameters, skeletal muscle reconditioning, and exercise capacity in COPD patients.

REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Update 2014. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2014.
2. WHO. World health statistics. 2008. available at: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf. Accessed February 15, 2012.
3. Vestbo J. COPD: Definition and Phenotypes. *Clin Chest Med* 2014; 35: 1–6.
4. Qaseem et al. Diagnosis and Management of Stable COPD: ATS, ACCP, ACP Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179-91.
5. Rabe K, Hurd S, Anzueto A, Barnes P, Buist S, Fukuchi P, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176.
6. Diaz-Guzman E, Mannino D. Epidemiology and Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 7–16.
7. Mannino DM, Sonia BA, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: What defines abnormal lung function? *Thorax* 2007; 62: 237–241.
8. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, Aldington S, Muellerova H, Beasley R. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; 30:232–9.
9. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:741–50.
10. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 101–130.
11. Jindal S, Aggarwal A, Chaudhry K, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48(1):23-9.
12. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012; 379(9823):1341–51.
13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095–128.
14. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, et al. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2007; 167(21):2345-53.

References

15. Jensen H, Godtfredsen N, Lange P, and Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study. *Eur Respir J* 2006; 28: 781–5.
16. Ostro B, Broadwin R, Green S, Feng WY, Lipsett M. Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE. *Environ Health Perspect* 2006; 114:29–33.
17. Mannino DM. Defining chronic obstructive pulmonary disease and the elephant in the room. *Eur Respir J* 2007; 30:189–90.
18. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e 442.
19. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:3–10.
20. Mannino DM, Homa DM, Akimbani IJ. COPD surveillance – United States. *MMWR* 2002; 51: 3–16.
21. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182: 693 –718.
22. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(8):645-51.
23. Marciniak S J, Lomas DA. Genetic Susceptibility. *Clin Chest Med* 2014; 35: 29–38.
24. Stockley RA. Alpha1-antitrypsin Review. *Clin Chest Med* 2014; 35: 39–50.
25. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of α_1 -Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185: 246-59.
26. Wu L, Chau J, Young RP, et al. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59(2):126-9.
27. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22: 462–469.
28. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27: 542–6.
29. Warwick H, Doig A. *Smoke: the killer in the kitchen: indoor air pollution in developing countries*. London, UK: ITDG Publishing; 2004 [accessed 2012 March 18]. Available from: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.

References

30. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5: 577–90.
31. Barnes P J. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014 ;35: 71–86.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.004>.
32. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Crit Care Med* 1997; 155: 852–7.
33. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1567–75.
34. Sapey E, Stockley JA, Greenwood H, et al. Behavioral and structural differences in migrating peripheral neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1176–86.
35. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605–11.
36. Rab A, Rowe SM, Raju SV, Bebok Z, Matalon S, Collawn JF. Cigarette smoke and CFTR: implications in the pathogenesis of COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013; 305(8):L530-41.
37. Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558–64.
38. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–80.
39. Sin DD and Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–19.
40. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2007;30: 467–71.
41. Agustí A and Faner R. Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2012 ; 9:43–6.
42. Sin D, Man S. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link?. *Thorax* 2006; 61(1):1-3.
43. Kirkham P, Barnes P. Oxidative Stress in COPD. *Chest* 2013; 144(1):266-73.

References

44. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60(4):293-300.
45. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease–antiprotease imbalance, and inflammation. *International Journal of COPD* 2011; (6) 413–21.
46. Tuder RM, Yoshida T, Arap W, et al. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 503–10.
47. Gompertz S, Stockley RA. Inflammation: role of the neutrophil and the eosinophil. *Semin Respir Infect* 2000;15:14 –23.
48. Noguera A, Batle S, Miralles C, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:432–7.
49. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, et al. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001; 56: 366–72.
50. Gulfidan C, Zuhail AS, Tayyibe S et al. Indicator of inflammation in COPD. *Intern J Med and Medical Sciences* 2009; 1(5): 227-9.
51. Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax* 2007; 62: 595–601.
52. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006; 61: 10–16.
53. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56(4):515-48.
54. Traves SL, Smith SJ, Barnes PJ, et al. Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 441–50.
55. Liu S, Wang C, Chin C, Chen Y, Lin M. High Value of Combined Serum C-Reactive Protein and BODE Score for Mortality Prediction in Patients With Stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2011:1-6.
56. Aksu F, Capan N, Aksu K, Ofluoglu R, Canbakan S, Yavuz B, et al. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *J Thorac Dis* 2013;(4):414-21.
57. Miniati M, Monti S, Bottai M, Cocci F, Fornai E, Lubrano V. Prognostic value of C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med* 2011.
58. Halvani AH, Nadooshan HH, Shoraki FK, Nasiriani K. Serum C-Reactive Protein Level in COPD Patients and Normal Population. *Tanaffos* 2007; 6(2): 51-5.

References

59. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Cordoba-Lanu's E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008;133: 1336–43.
60. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250–5.
61. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61:17–22.
62. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and non-smokers. *Thorax* 2006; 61:23–8.
63. Schneider A, Dinant GJ, Maag I, Gantner L, Meyer JF, Szecsenyi J. The added value of C-reactive protein to clinical signs and symptoms in patients with obstructive airway disease: results of a diagnostic study in primary care. *BMC Fam Pract* 2006; 7: 28.
64. Agusti A, Sin D D. Biomarkers in COPD. *Clin Chest Med* 2014; 35: 131–41.
65. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–85.
66. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59: 574–80.
67. Van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008; 75: 224–38.
68. Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10):982–8.
69. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLOS One* 2012;7:e37483.
70. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347–60.
71. Fitting J W. Respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *SWISS MED WKLY* 2001 ; 131: 483 – 6 .
72. Shrikrishna D, Hopkinson NS. Chronic obstructive pulmonary disease: consequences beyond the lung. *Clin Med* 2012; 12: 71–4.
73. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:115–20.

References

74. Shrikrishna D, Hopkinson NS. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;5:7–13 COPD Update.
75. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2012.
76. Wust RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 289–300.
77. Malaguti C, Napolis LM, Villaca D, et al. Relationship between peripheral muscle structure and function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different nutritional status. *J Strength Cond Res* 2011; 25:1795–803.
78. Troosters T, Janssens Wand Decramer M. Managing skeletal muscle dysfunction in COPD. *Eur Respir Monogr* 2013; 59: 164–73.
79. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151–6.
80. Shankar PS. Weight loss and skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India* 2006; 23:175-7.
81. Aguiar F, Oliveira R, Aurélio M, Maria M, Simões A. Lower limb musculoskeletal biomechanics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ASSOBRAFIR Ciência*. 2013 ; 4(1):43-57.
82. Wust RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2:289–300.
83. Rabinovich RA, Bastos R, Ardite E, et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. *Eur Respir J* 2007; 29: 643–50.
84. Debigaré R, Côté C and Maltais F. Peripheral Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Relevance and Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1712–17.
85. Rabinovich RA, Vilaro J. Structural and functional changes of peripheral muscles in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:123–33.
86. Debigaré R, Côté C H, and Maltais F. Ubiquitination and Proteolysis in Limb and Respiratory Muscles of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 84–90.
87. Hopkinson NS, Man WD, Dayer MJ, et al. Acute effect of oral steroids on muscle function in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24(1):137–42.
88. Schols A. Nutritional modulation as part of the integrated management of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Nutr Soc* 2003;62:783–91.

References

89. Wüst R, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *International Journal of COPD* 2007; 2(3): 289–300.
90. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1179–84.
91. Vohwinkel CU, Lecuona E, Sun H, et al. Elevated CO₂ levels cause mitochondrial dysfunction and impair cell proliferation. *J Biol Chem* 2011; 286: 37067–76.
92. Remels AH, Gosker HR, Schrauwen P, et al. TNF- α impairs regulation of muscle oxidative phenotype: implications for cachexia? *FASEB J* 2010; 24: 5052–62.
93. Mc Cool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the Diaphragm. *N Engl J Med* 2012; 366:932-42.
94. Mercadier JJ, Schwartz K, Schiaffino S, Wisnewsky C, Ausoni S, Heimbürger M, et al. Myosin heavy chain gene expression changes in the diaphragm of patients with chronic lung hyperinflation. *Am J Physiol* 1998; 274: 527–34.
95. Ottenheijm C, Heunks L, and Dekhuijzen P. Diaphragm Muscle Fiber Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1233–40.
96. Lange S, Xiang F, Yakovenko A, Vihola A, Hackman P, Rostkova E, et al. The kinase domain of titin controls muscle gene expression and protein turnover. *Science* 2005 ; 308: 1599 –603.
97. Moore AJ, Stubbings A, Swallow EB, Dusmet M, Goldstraw P, Porcher R, et al. Passive properties of the diaphragm in COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101:1400–5.
98. Ottenheijm CAC, Heunks LMA, Hafmans T, Van der Ven PF, Benoist C, Zhou H, et al. Titin and diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 527–34.
99. McKinnell IW, Rudnicki MA. Molecular mechanisms of muscle atrophy. *Cell* 2004 ;119: 907–10.
100. MacGowan NA, Evans KG, Road JD, Reid WD. Diaphragm injury in individuals with airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1654–9.
101. Vijayan V.K. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 2013; 137(2):251-69.
102. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709–21.
103. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–53.

References

104. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009; 106:1902–8.
105. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365(17):1567–75.
106. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134:808–14.
107. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:513–20.
108. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370:786–96.
109. Wedzicha J, Singh R, Mackay A. Acute COPD Exacerbations. *Clin Chest Med* 2014;35: 157–163 .
110. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(4):367–70.
111. Vestbo J, Hurd S, Agust A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 187: 347–65.
112. Vestbo J. Clinical Assessment of COPD. *COPD: A Guide to Diagnosis and Clinical Management. Respiratory Medicine* 2011. DOI 10.1007/978-1-59745-357-8_2,© Springer Science + Business Media.
113. O'Donnell DE, Bertley JC, Chan LKL, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109–15.
114. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1998; 93: 580–86.
115. Smith JA and Calverley PM. Cough in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:393–8.
116. Simel D, Rennie D. *The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis*. New York: McGraw Hill; 2008.
117. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–46.
118. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104:254–8.
119. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327:653–4.

References

120. O'Donnell D, Laveneziana P, Webb K, Neder J A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Integrative Physiology. *Clin Chest Med* 2014; 35: 51–69.
121. Decramer M, Janssens W, Miravittles M: Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012; 379:1341-51.
122. Miravittles M, García-Sidro P, Fernández-Nistal A, Buendía M J, Espinosa de los Monteros M J and Molina J. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013; 11: 147.
123. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29:1224–38.
124. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
125. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363: 1128–38.
126. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease the reduce randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(21):2223–31.
127. Roede BM, Bresser P, Bindels PJ, et al. Antibiotic treatment is associated with a reduced risk of a subsequent exacerbation in obstructive lung disease: a historical population-based cohort. *Thorax* 2008; 63(11):968–73.
128. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2):155–61.
129. Soler-Cataluna J and Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD* 2010;7: 276–84.
130. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalizations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66: 585 –90.
131. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Sherif K, Wilt TJ, Weinberger S, et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007; 147:633-8.
132. Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP et al. A quantification of lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 851–6.

References

133. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001; 95:336–40.
134. Alpha-1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997;75:397–415.
135. Campos MA, Alazemi S, Zhang G, et al. Clinical characteristics of subjects with symptoms of alpha1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest* 2009; 135(3):600–8.
136. Wood AM, Needham M, Simmonds MJ, et al. Phenotypic differences in alpha 1 antitrypsin deficient sibling pairs may relate to genetic variation. *COPD* 2008; 5:353–9.
137. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23: 28–33.
138. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544–9.
139. Mehri SN, Khoshnevis MA, Zarrehbinan F, et al. Effect of Treadmill Exercise Training on VO₂ Peak in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tanaffos* 2007; 6(4): 18-24.
140. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ;166: 111–7.
141. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, Wedzicha JA, Price D, Hyland ME. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189–95.
142. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350: 1005–12.
143. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agusti AG, Gomez FP, Rodriguez-Roisin R, Moons KG, Kessels AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374: 704–11.
144. John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127(3): 825–9.
145. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, et al. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005;128: 1201–8.

References

146. Gayan-Ramirez G, Koulouris N, Roca J, Decramer M. Respiratory and skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir* 2006; 38:201–23.
147. Marino D M, Marrara K T, Ike D, De Oliveira A D, Jamami M, Di Lorenzo V A. Study of Peripheral Muscle Strength and Severity Indexes in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiother. Res. Int.* 2010; 15(3):135-43.
148. Andre N, Britta L and Karin W. Assessing the effect of high-repetitive single limb exercises (HRSLE) on exercise capacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Trials* 2012; 13:114.
149. Sourour MS, Hafez SA, Atta MS, Mahmoud MI, Shaarawy HMA. Study of sleep related respiratory disorders in patients with stable chronic obstructive pulmonary diseases. Faculty of Medicine Alexandria University. Thesis 2000.
150. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;147: 639-53.
151. Klaus FR, Suzanne H, Antonio A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 ; 532–55.
152. Fairchild A, Bayer R and Colgrove J. The Renormalization of Smoking? E-Cigarettes and the Tobacco “Endgame”. *N Engl J Med* 2013 DOI: 10.1056/NEJMp1313940.
153. Burgel P, Clini E, Pavullo O. Multimorbidity in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Stop Smoking! Go Exercise?. *Am J Resp Crit Care Med* 2014; 189(1)7-8.
154. Chapman S, Wakefield MA. Large-scale unassisted smoking cessation over 50 years: lessons from history for endgame planning in tobacco control. *Tob Control* 2013; 22:i33-i35.
155. Fiore MC and Baker TB. Treating Smokers in the Health Care Setting. *N Engl J Med* 2011; 365: 1222-31.
156. Siegel MB, Tanwar KL, Wood KS. Electronic cigarettes as a smoking-cessation: tool results from an online survey. *Am J Prev Med* 2011; 40: 472-5.
157. Grana R A, Glantz SA, Ling PM. Electronic nicotine delivery systems in the hands of Hollywood. *Tob Control* 2011; 20: 425-6.
158. Lange P, Groth S, Nyboe J, et al. Decline of the lung function related to the type of tobacco smoked and inhalation. *Thorax* 1990; 45: 22–6.
159. Vijayan V.K. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res.* 2013 February; 137(2): 251–69.

References

160. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 535–40.
161. PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356: 775-89.
162. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium—the FDA’s conclusions. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1097-9.
163. Ross C L, Hansel T T. New Drug Therapies for COPD. *Clin Chest Med* 2014;35:219–239.
164. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64(3):450–504.
165. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, et al. Beta2- agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7):690–6.
166. Barnes PJ. Glucocorticosteroids : current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1):29–43.
167. Giembycz M A and Newton R. How Phosphodiesterase 4 Inhibitors Work in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the Severe, Bronchitic, Frequent Exacerbator Phenotype. *Clin Chest Med* 2014; 35: 203–17.
168. Wenzel RP et al. Antibiotic Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *NEJM* 2012; 367: 340-7.
169. Spruit MA, Singh SJ , Garvey C, ZuWallack R et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation.. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188, I(8): e13–e64
170. Meyer A, Zoll J, Charles AL, et al. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction during chronic obstructive pulmonary disease: central actor and therapeutic target. *Exp Physiol* 2013; 98:1063–78.
171. MacIntyre NR. Oxygen therapy and exercise response in lung disease. *Respir Care* 2000; 45:194–200.
172. Cardellach F, Alonso JR, Lo’pez S, et al. Effect of smoking cessation on mitochondrial respiratory chain function. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41(3):223–8.
173. Koechlin C, Couillard A, Simar D, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1022–7.
174. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 376–82.

References

175. Samareh-Fekri M, Abdol –Rahim Khorasani S, Shadkam-Farokhi M. Correlation of CRP and serum fibrinogen levels with disease severity, clinical factors and pulmonary function tests in COPD. *Tanaffos* 2010;9(1):28-33.
176. Magd MG, Sabah SO, Manal AH, Targhreed SF, Rayyah AS. Pulmonary function tests and thyroid hormone level in patients with chronic obstructive pulmonary disease Egypt. *Chest j* 2011; 60(1):87-92.
177. Okutan O, Kartaloglu Z, Onde ME, Bozkanat E, Kunter E. Pulmonary function tests and thyroid hormone concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Princ Pract.* 2004 ; 13(3):126-8.
178. Gershon AS, Wang C, Wiltson AS, To T. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence and mortality in Ontario, Canada 1966 to 2007: a population based study. *Arch Intern Med* 2010;170(6):560-5.
179. Izquiero I. The burden of COPD in Spain: results from confronting COPD survey. *J Respire Med* 2003; 97:61-9.
180. "BMI Classification", global database on body mass index for grading obesity, World Health Organization 2006, retrieved 2012.
181. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Roberto BJ, Adriana J, GonzaloVL, Julio V, Moreno D, Halbert RJ, Menezes AM, For the PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: The Platino study. *Respiratory Medicine* 2008;102: 642–50.
182. Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, et al. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index *J COPD F.* 2014; 1(2): 229-38.
183. SAJAL DE. Body mass index among patient with chronic obstructive pulmonary diseases. *Indian J Physiol Pharmacol* 2012; 56(4): 353–8.
184. Mitra M, Ghosh S, Saha K, Saha A, Panchadhyayee P, Biswas A, Malik T. A study of correlation between body mass index and GOLD staging of chronic obstructive pulmonary disease patients 2013 ; 1(2): 58-61.
185. Schols A. Nutritional modulation as part of the integrated management of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Nutr Soc* 2003a; 62: 783–91.
186. Schols AM. 2003b. Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management. *Eur Respir J Suppl* 2003b; 46:81s–86s.
187. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM. Result from the burden of obstructive lung disease(BOLD) study. *Chest* 2007;131: 29-36.
188. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006 ;28(3):523-32.

References

189. Hus KY, Lin JR, Chen W, Chen YJ, Yan YH. The modified Medical Research Council dyspnea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J* 2013; 54(6):321-7.
190. Bhanurekha.B, Sasisekhar T.V.D, Saireddy Y, Indrakeela Girish M. Correlation of MRC Dyspnoea Scale and Forced Expiratory Volume in First Second (FEV1) In Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *OSR-JDMS* 2013; 7(2): 55-57.
191. Hill K, Hodder R, Blouin M, Heels-Ansdell D et al. Identifying adults at risk of COPD who need confirmatory spirometry in primary care. *Can Fam Physician* 2011; 57(2): e51–e57.
192. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–53.
193. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009; 106:1902–8.
194. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350: 1005-12.
195. Borghi-Silva A, Beltrame T, Reis M S, Sampaio L M M, Catai A M, Arena R. Relationship between oxygen consumption kinetics and BODE Index in COPD patients. *International Journal of COPD* 2012; 7: 711–18.
196. Rabinovich RA, Vilaró J, Roca J. Evaluation Exercise Tolerance in COPD Patients: the 6-Minute Walking Test. *Arch Bronconeumol* 2004;40:80-5.
197. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111–7.
198. Díaz O, Morales A, Ossesa R, Klaassen J, Lisboa C, Saldía F. Six-Minute Walk Test and Maximum Exercise Test in Cycloergometer in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Are the Physiological Demands Equivalent? *Archivos de Bronconeumologia* 2010; 46 (6).
199. Bassett D.R Jr. & Howley E.T. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(1):70-84.
200. Guyton, A. & Hall, J.E. "Textbook of Medical Physiology, 2011; 12: 1035–36.
201. Casanova C, Celli B R, Barria P, Casas A, Cotee C, de Torres J P. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J* 2011; 37: 150–6.
202. Lopez-Campos J, Cejudo P, Marquez E, Ortega F, Quintana E, Carmona C, et al. Modified BODE indexes: Agreement between multidimensional prognostic systems based on oxygen uptake. *International Journal of COPD* 2010; 5: 133–40.

References

203. C. Casanova, C. Cote, J.M. Marin, et al. The 6-min walk test as predictors of distance and oxygen desaturation during long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008 ; 134: 746–52.
204. Fujimoto H, Asai K, Watanabe T, et al. Association of six-minute walk distance (6MWD) with resting pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Osaka City Med. J.* 2011; 57 (1): 21–9.
205. Watz H, Waschki B, Meyer T and Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *ERJ* 2009; 33 (2): 262-72.
206. Terzano C, Ceccarelli D, Conti V, Graziani E, Ricci R, Petroianni A. Maximal respiratory static pressures in patients with different stages of COPD severity. *Respir. Res.* 2008;9: 8-15.
207. Kabitz Hj, Walterspacher S, Walker D. Inspiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease depending on disease severity. *Clinical Science* 2007; 113: 243–9.
208. Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, Tsunenari T, Maeda H, Yokoyama M. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest* 1995; 107:1232-6.
209. Heijdra Y F, Dekhuijzen P N, Herwaarden C L et al. Effects of body position, hyperinflation, and blood gas tensions on maximal respiratory pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 1994;49 453–8.
210. Awad W H et al. Evaluation of the maximal inspiratory mouth pressure in COPD patients. *Chest-MS-2008-Waleed Awad.* Available from <<http://med.shams.edu.eg>>.
211. Khalil M, Wagih K, Mahmoud O. Evaluation of maximum inspiratory and expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014; 63: 329–35.
212. Gigliotti F, Coli C, Bianchi R et al, Exercise training improves exertional dyspnea in patients with COPD. Evidence of the role of mechanical factors. *Chest* 2003; 123 (6): 1794–802.
213. Kim HC, Mofarrahi M, and Hussain S. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(4): 637–58.
214. Geaa J, Barreiroa E. Update on the Mechanisms of Muscle Dysfunction in COPD. *Arch Bronconeumol* 2008;44: 328-37.
215. Gorman RB, McKenzie DK, Pride NB, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length during tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1461–9
216. Denis E. O'Donnell. Hyperinflation, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pro Am Thorax Soc* 2006 ; 3(2): 180 –4.

References

217. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000; 20(6):353-60.
218. Shah S, Nahar P, Vaidya S, and Salvi S. Upper limb muscle strength & endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 2013; 138(4): 492–6.
219. Heijdra YF, Pinto-Plata V, Frants R, Rassulo J, Kenney L, Celli BR. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects. *Chest* 2003; 124:75–82.
220. Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J.* 2000;15: 92–7.
221. Newell S. Z., McKenzie D. K., Gandevia S. C. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1989;44: 903–12.
222. Gosselink R, Troosters T, DeCramer M: Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:976-80.
223. Miranda EF, Malaguti C, Corso SD. Peripheral muscle dysfunction in COPD: lower limbs versus upper limbs. *J Bras Pneumol.* 2011;37(3):380-8.
224. Ju C, Chen R. Factors associated with impairment of quadriceps muscle function in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLOS One* 2014 ;18 (2)9:e84167.
225. Mador MJ and Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2001; 2:216-24.
226. Janaudis-Ferreira T, Wadell K, Sundelin G, Lindström B. Thigh muscle strength and endurance in patients with COPD compared with healthy controls. *Respir Med.* 2006; 100(8):1451-7.
227. Miranda EF, Malaguti C, Marchetti PH, and Corso SD. Upper and Lower Limb Muscles in Patients With COPD: Similarities in Muscle Efficiency But Differences in Fatigue Resistance. *Respiratory Care* 2014 ; 59 (1):62-69.
228. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canepari M, et al. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J.* 1997;10: 2853–60.
229. Casaburi R. Skeletal muscle function in COPD. *Chest* 2000;117:267s–71s.
230. Casaburi R, Gosselink R, Decramer M, Dekhuijzen RP, Fournier M, Lewis MI, et al. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159: S1–S40.

References

231. Serres I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest*. 1998; 113:900–5.
232. Singer J, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, Eisner MD and Blanc PD. Respiratory and skeletal muscle strength in COPD: Impact on exercise capacity and lower extremity function. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(2): 111–9.
233. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-34.
234. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010; 36(1):81–8.
235. Kon SS and Man WD. Muscle mass and strength in obstructive lung disease: a smoking gun? *Thorax*. 2011; 66(11):933–5.
236. Donaldson A V, Maddocks M, Martolini D, Polkey M I, Man W D-C. Muscle function in COPD: a complex interplay. *International Journal of COPD* 2012; 7: 523–35.
237. Gosselink R1, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000 ;20(6):353-60.
238. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the “compartments” theory. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001; 56(3):214-24.
239. Fernandes AC and Bezerra OMP. Terapia nutricional na doença pulmonar obstrutiva crônica e suas complicações nutricionais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2006; 32: 461–71.
240. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, Leblanc P, Jobin J, Carner G, et al. Mid thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166: 809–13.
241. Dourado VZ, Tanni SE, Vale AS, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*. 2006; 32:161-71.
242. Wouters EFM, Schols AMWJ, Celli B. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 224–41.
243. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal P. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1856-61.

References

244. Decramer M and Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:800–2.
245. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153: 1958–64.
246. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1033-47.
247. El-Din MS, Kader AA, El-Hakim MA, Nada MM, Farouk AA. Neurophysiological assessment of skeletal muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg.* 2007; 44:675– 82.
248. Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Postential roles in destructive lung disease. *Am. Respir crit care. Med* 1994; 150: S159-4.
249. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, and Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-5.
250. Petersen AM, Magkos F, Atherton P, et al. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007a; 293: E843–E 8.
251. Agarwal R, Zaheer MS, Ahmad Z and Akhtar J. The relationship between C-reactive protein anprognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013; 8:6.
252. Gatta D, Aliprandi G, Pini L, Zanardini A, Fredi M, Tantucci C. Dynamic pulmonary hyperinflation and low grade systemic inflammation in stable COPD patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2011; 15: 1068-73.
253. Pepys M and Hirschfield G . C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (12): 1805–12.
254. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med.* 2008; 19(2):104-8.
255. Hacievliyagil SS, Mutlu LC, Temel I. Airway inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers. *Niger J Clin Pract* 2013;16: 76–81.
256. O’Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD - A systematic review. *Chest.* 2004;126: 903–14.

References

257. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131: 4S–42S.

الملخص العربي

يتميز مرض السدة الرئوية المزمن بأنه يؤثر على أعضاء وأجهزة متعددة. بالإضافة إلى انتفاخ الرئة والتهاب الشعب الهوائية، فيرتبط مرض الانسداد الرئوي المزمن بالتغيرات المرضية داخل الرئة وبعض التأثيرات العامة خارج الرئة بما في ذلك فقدان الوزن، وهشاشة العظام، وهزال العضلات، وفشل القلب وتصلب الشرايين، والخرف، والاكنتاب، والسرطان. لفت للنظر، هذه المظاهر خارج الرئة تمثل النسبة الغالبية العظمى من الامراض والوفيات في مرض السدة الرئوية المزمنة.

أحد المظاهر الهامة خارج الرئة هو ضعف العضلات الهيكلية، فمع زيادة شدة مرض الانسداد الرئوي المزمن، يعاني المرضى من ضعف معظم العضلات، وخاصة في الفخذين وأعلى الذراعين. ومع مرور الوقت، هؤلاء المرضى يفقدون القدرة على التحمل وممارسة الرياضة يشكون من التعب وضيق النفس مع اقل درجة من الجهد.

لا تنتج المظاهر العامة في مرضى السدة الرئوية المزمنة من تغييرات وظائف الرئة وحدها؛ ولكن تنتج أيضا من الالتهابات العامة. وترتبط مستويات بروتين سي التفاعلي في مرض السدة الرئوية المزمن مع ضعف وظيفة الرئة، وانخفاض القدرة على ممارسة الرياضة ونوعية أسوأ من حياة فضلا عن كونه مؤشرا كبيرا لجميع اسباب الوفيات.

وبناء على المعرفة الحالية أن مرض السدة الرئوية المزمن هو مرض جهازى عام ، فقد تم إجراء هذه الدراسة. فهذه الدراسة تستهدف تقييم ضعف العضلات الهيكلية في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن المستقر وإلى معرفة ما إذا كان هناك علاقة بين ضعف العضلات، وضعف التنفس والالتهابات العامة في هؤلاء المرضى.

وقد أجريت هذه الدراسة على ثلاثين مريضا يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن المستقر و اثني عشر أصحاء كمجموعة ضابطة.

جميع الحالات تعرضون لـ

١. أخذ التاريخ المرضي:

أ. العمر.

ب. تاريخ التدخين.

ج. ضيق التنفس (باستخدام الاستبيان المعدل لمجلس البحوث الطبية لتقييم شدة ضيق التنفس)، السعال، ازير الصدر وشكاوى أخرى لاستبعاد أى مرض آخر.

د. تاريخ الادوية (الكورتيزون).

٢. الفحص الإكلينيكي الكامل: فحص المحلي والعام، ومؤشر الكتلة الجسمية و اختبار المشي لمدة ٦ دقائق.

٣. تحاليل معملية متضمنة بما في ذلك:

- التحاليل الروتينية.

- مستوى بروتين سي التفاعلي فى الدم.

-تحاليل وظائف الكبد الكلى.

٤. اشعة عادية على الصدر (خلفية امامية) و اشعة كهربائية على القلب.

٥. غازات بالدم.

٦. اختبار وظائف التنفس (حجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى، حجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى/ السعة الحيوية بالمجهود).

٧. مؤشر BODE (مؤشر الكتلة الجسمية ، حجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى % من المتوقع، مؤشر ضيق التنفس، اختبار المثني لمدة ٦ دقائق).

٨. ذروة استهلاك الأكسجين عن طريق صيغة روكبورت المعدلة.

٩. تقييم ضعف العضلات الهيكلية :

- قوة العضلات التنفسية :تم تقييمها من الفم عن طريق قياس اقصى ضغط تنفسي امتولد أثناء الشهيق والزفير ضد مجرى الهواء المغطي.
 - قوة قبضة اليد :تم تقييمها باستخدام جهاز اليد المقوى.
 - قوة العضلة ذات الرأسين وقوة العضلة الرباعية الرؤوس: تم تقييمها عن طريق تحديد الحد الأقصى (لاختبار التكرار مرة واحدة) باستخدام جهاز الالعاب الرياضية المتعددة.
 - قدرة تحمل العضلة ذات الرأسين والعضلة رباعية الرؤوس: تم تقييمها عن طريق تحديد الحد الأقصى لاختبار التكرار عشرين مرة باستخدام جهاز الالعاب الرياضية المتعددة.
١٠. تم الحصول على الموافقة المسبقة الخطية من كل مريض.

- أظهرت نتائج الدراسة الحالية ما يلي:

فيما يتعلق بالبيانات الديموغرافية، فكان متوسط عمر المرضى 56.62 ± 9.98 سنوات ، بينما المجموعة الضابطة كانت 57.00 ± 10.41 سنوات دون أي فروقات ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين. وفيما يتعلق بالجنس، فكان 93.3% من مرضى السدة الرئوية المزمن من الذكور في حين أن 6.7% من الإناث. أما في المجموعة الضابطة فكانت 83.3% من الذكور في حين أن 16.7% من الإناث، مع عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين (ب = 0.565).

وكان مؤشر الكتلة الجسمية إحصائيا أقل بكثير في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن مقارنة بالمجموعة الضابطة (21.26 ± 4.14 كجم / متر مربع مقابل 24.88 ± 1.69 كجم / متر مربع على التوالي) (ب = 0.005). و صنف المرضى كما يلي ٨ مرضى (26.7%) تحت الوزن، وكان ١٥ (50%) من المرضى ضمن المعدل الطبيعي للوزن، في حين أن ٧ (23.3%) من المرضى كما يعانون من زيادة الوزن.

وقد لوحظ نقص الوزن بين المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن الشديد والشديد جدا. كذلك، تم العثور على وجود ارتباط سلبي كبير بين مؤشر الكتلة الجسمية و حجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى % من المتوقع.

وفيما يتعلق بتاريخ التدخين، فكان متوسط مدة التدخين في الحالات 35.57 ± 8.50 سنة، وكان متوسط مؤشر التدخين 66.13 ± 35.0 . ولم يعثر على أي ارتباط كبير بين حجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى % من المتوقع و مدة التدخين او مؤشر التدخين.

كان جميع المرضى يعانون من شكوى ضيق التنفس والسعال، في حين ١٤ منهم (46.7%) كان يعانون من سهولة التعب كما ان شكوى أزيز الصدر وجدت في ٨ من المرضى (26.7%).

من خلال تقييم درجة ضيق التنفس ، كانت قيمة متوسط مؤشر ضيق التنفس 2.67 ± 0.99 . وصنفت المرضى الخاضعين للدراسة كالتالى ٧ (23.3%) من المرضى أظهروا تسجيل ٤، و ١٠ مرضى (33.3%) سجلوا ٣ و ٩ مرضى (30%) سجلوا (٢) وأخيرا ٤ مرضى (13.3%) سجلوا ١، و كان أعلى تسجيل يشيرا إلى عجز وظيفي أعلى. وبالإضافة إلى ذلك، فقد وجد ارتباط كبير عكسي بين درجة من ضيق التنفس و حجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى % من المتوقع. هذه الملاحظة تؤكد أن هناك علاقة بين درجة من ضيق التنفس وشدة انسداد مجرى الهواء فى مرضى السدة الرئوية المزمنة.

وكان جميع المرضى الخاضعين للدراسة يتناولون الكورتيكوزون بمختلف الطرق والنظم. كان متوسط مدة استخدام الكورتيكوزون 5.83 ± 3.56 سنة.

وكان التضخم من الصدر واستخدام العضلات المساعدة للتنفس الأكثر شيوعا ، تم العثور على كل منهما في ٢٨ مريضا (٩٣.٣٪) من جميع الحالات التي تمت دراستها. بينما وجد الازير في ٢٢ مريض (٧٣.٣٪).

أظهر قياس الغاز الشرياني(اثناء النهار) في الثلاثين مريض الخاضعين للدراسة: متوسط درجة الحموضة 7.36 ± 0.02 وكان متوسط ضغط ثاني اكسيد الكربون بالدم الشرياني 53.4 ± 6.28 ملم زئبقي. وكان متوسط ضغط الاكسجين في الدم الشرياني 77.4 ± 4.65 ملم زئبقي. كان متوسط نسبة تشبع الدم الشرياني بالاكسجين 90.53 ± 3.14 ٪. وكان متوسط حامض البيكربونات 29.16 ± 2.78 مليمول / لتر

وقد تم اختبار وظائف التنفس للمرضى والمجموعة الضابطة (فكانت ضمن المعدل الطبيعي في جميع افراد العينة الضابطة). وكان متوسط حجم الزفير بالمجهود في الثانية الاولى 51.98 ± 16.75 ، في حين السعة الحيوية بالمجهود 54.94 ± 15.62 و حجم الزفير بالمجهود في الثانية الأولى/السعة الحيوية بالمجهود/ كانت 31.27 ± 11.85 . اما بشأن شدة عرقلة(انسداد) التنفس (بناء على حجم الزفير بالمجهود في الثانية الاولى من المتوقع)، فكان المرضى على النحو التالي: ٤ مرضى (١٣.٣٪) كانت شديدة جدا، وأظهر ٩ مرضى (٣٠٪) إعاقة شديدة، في حين كان ١٦ مريضا (٥٣.٣٪) من شدة معتدلة و أخيرا كان مريض واحد(٣.٣٪) خفيف العرقلة. وفيما يتعلق تصنيف مؤشر BODE، فقد وجد أن ٣٣.٣٪ من المرضى تم تصنيفها ضمن الربعية ٤، $23.3 \pm$ ضمن الربعية ٣ و $26.66 \pm$ من المرضى ضمن الربعية ٢، وصنفت أخيرا $16.6 \pm$ من المرضى ضمن الربعية ١. وكان متوسط مؤشر BODE 2.23 ± 2.79 .

وقد تم تقييم القدرة على ممارسة الرياضة من خلال تقييم اختبار السير لمدة ٦ دقائق وذروة استهلاك الاكسجين. وأظهر اختبار السير لمدة ٦ دقائق وذروة استهلاك الاكسجين قيم أقل بكثير في مرضى السدة الرئوية المزمنة بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (233.33 ± 94.58 متر، 22.21 ± 5.01 مل / كغ / دقيقة مقابل 577.33 ± 47.24 متر، 6.45 ± 37.87 مل / كغ / دقيقة في المجموعة الضابطة على التوالي). وأشارت النتائج التي توصلنا إليها إلى انخفاض القدرة على ممارسة الرياضة بين مرضى السدة الرئوية المزمنة.

وقد تم تقييم وظائف العضلات التنفسية، فكان اقصى ضغط تنفسي اثناء الشهيق و الزفير أقل بكثير في مرضى السدة الرئوية المزمنة المستقرة مقارنة بالمجموعة الضابطة (بمتوسط 58.47 ± 15.35 سم H2O و 85.39 ± 27.06 سم H2O مقابل 92.17 ± 13.03 سم H2O و 121.17 ± 15.32 سم H2O في المجموعة الضابطة على التوالي). وكان قوة عضلات الشهيق هو أكثر تضررا من قوة عضلات الزفير.

ومن ناحية اخرى كانت قوة قبضة اليد إحصائيا أقل أهمية في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن (بمتوسط 22.40 ± 7.61 كجم) مقارنة بالمجموعة الضابطة (بمتوسط 42.25 ± 10.17 كجم).

لم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية في قوة العضلة ذات الرأسين و قدرتها على تحمل اختبار (تكرار ٢٠ مرة) بين المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن (بمتوسط 6.02 ± 1.50 كجم و 4.36 ± 1.28 كجم) مقارنة بالمجموعة الضابطة (بمتوسط 6.98 ± 1.36 كجم و 5.25 ± 1.03 كجم على التوالي)، $r = 0.078$ ، $b = 0.051$.

وكانت قوة العضلات الرباعية الرؤوس وقوة تحملها إحصائيا أقل في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن (كان متوسط 9.27 ± 3.65 كجم و 2.92 ± 5.38 كجم) مقارنة بالمجموعة الضابطة (متوسط كانت 14.19 ± 4.57 كجم و 11.46 ± 3.69 كجم) (ر = 0.004 ، ب > 0.001) على التوالي.

تم تقييم بروتين سي التفاعلي في مرضى مرض السدة الرئوية المزمن وأظهر أعلى مستوى في مرضى السدة الرئوية المزمنة (7.54 ± 6.58 ملجم / ديسيلتر) من قيمة الحد العادي (>١ملجم / ديسيلتر) ، مشيرا إلى وجود الالتهابات العامة حتى في مرضى السدة الرئوية المزمن المستقر. وعلى الرغم من ارتفاع مستوى مصل بروتين سي التفاعلي بين مرضى مرض السدة الرئوية المزمن كان مرتبطة بانخفاض مواز في القدرة على ممارسة الرياضة ، وضعف قوة و تحمل عضلات الجهاز التنفسي، وعضلات الاطراف العلوية و السفلية، و انسداد مجرى الهواء ، الا ان هذه العلاقة لم تصل إلى مستوى الدلالة الاحصائية.

تم العثور على علاقات ذات دلالة احصائية في مجموعة مرضى مرض السدة الرئوية المزمن بين:

- مؤشر ضيق التنفس و ذروة استهلاك الاكسجين (ر = - 0.670، ب > 0.001) واختبار المشى لمدة 6 دقائق (ر = 0.773، ب > 0.001).
- حجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى % من المتوقع وكل من مؤشر ضيق التنفس (ر = - 0.735، ب = 0.001)، و ذروة استهلاك الاكسجين (ر = 0.581، ب = 0.001) واختبار المشى لمدة 6 دقائق (ر = 0.635، ب > 0.001).
- قوة عضلات الشهيق وحجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى % من المتوقع (ر = 0.726، ب > 0.001) - قوة العضلات الرباعية الرؤوس و حجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى % من توقع (ر = 0.364، ب = 0.048).
- قوة عضلات الشهيق وعضلات الفخذ من جهة ودرجة التخين (وفقا لحجم الزفير بالمجهود فى الثانية الأولى % من المتوقع) من ناحية أخرى (ر = - 0.839، ب > 0.001)، (ر = - 0.365، ب = 0.048) على التوالي.
- قوة عضلات الشهيق ، قوة العضلة الرباعية الرؤوس ومؤشر BODE (ر = - 0.868، ب > 0.001)، (ر = - 0.482، ب = 0.007) على التوالي.
- قوة عضلات الشهيق، قوة العضلة الرباعية الرؤوس و مؤشر ضيق التنفس (ر = - 0.842، ب > 0.001)، (ر = - 0.374، ب = 0.042) على التوالي.
- ذروة استهلاك الاكسجين وكل من قوة عضلات الشهيق ، قوة قبضة اليد و قوة العضلة الرباعية الرؤوس (ب = 0.001، ب = 0.001، ب = 0.005) على التوالي.

- كشف تحليل البدائل المتعددة المترجع ما يلي:

- يرتبط قوة عضلات الشهيق (كمتغير تابع) أساسا بمؤشر ال BODE (ب > 0.001).
- يرتبط قوة العضلات الرباعية الرؤوس (كمتغير تابع) أساسا بمؤشر ال BODE (ب = 0.02).

في الختام، تقدم دراستنا أدلة على ان انخفاض القدرة على ممارسة الرياضة هو عرض شائع لمرضى مرض السدة الرئوية المزمن. هذا العجز الوظيفي يرتبط بزيادة شدة انسداد مجرى الهواء. وكان ضعف وظائف العضلات الهيكلية واضحا في مرضى السدة الرئوية المزمنة متمثلا في انخفاض قوة عضلات الشهيق و الزفير ، وقوة عضلات قبضة اليد وقوة العضلات الرباعية الرؤوس وتحملها. ووجد ان وظائف عضلات الأطراف العليا (العضلات ذات الرأسين) محتفظة بقوتها وقدرتها على التحمل. بشكل مستقل عن درجة انسداد مجرى الهواء. ووجد ان ضعف العضلات لدى مرضى مرض السدة الرئوية المزمن المستقر لم يؤثر على جميع العضلات إلى حد مماثل. ويرتبط مدى ضعف العضلات التنفسية وعضلات الطرف السفلى في مرضى السدة الرئوية المزمنة بدرجة انسداد مجرى الهواء وممارسة الرياضة. يعتبر ضعف كل من العضلات الهيكلية والجهاز التنفسي عاملا مساعدا للحد من ممارسة الرياضة. كما يبدو تخين السجائر ان له علاقة ذات دلالة بضعف العضلات الهيكلية في مرض الانسداد الرئوي المزمن. وان مرضى مرض السدة الرئوية المزمن المستقر يحتفظون بدرجة منخفضة من التهابات العامة حتى خلال المرحلة المستقرة من المرض. ويرتبط ارتفاع مستوى بروتين سي التفاعلي في الدم بين مرضى مرض السدة الرئوية المزمن المستقر بانخفاض مواز في القدرة على ممارسة الرياضة، ويعد ضعف العضلات الهيكلية وزيادة انسداد مجرى الهواء له دور مساهم للالتهابات العامة في تطور ضعف العضلات. لذا أوصت النتائج التي توصلنا إليها أن تقييم وظيفة العضلات الهيكلية ينبغي أن يكون جزءا لا يتجزأ في تقييم مرضى السدة الرئوية المزمنة للاكتشاف المبكر والعلاج السليم.

جامعة الإسكندرية
كلية الطب
قسم الأمراض الصدرية

الخلل الوظيفي للعضلات الهيكلية في مرضى الانسداد الشعبى المزمن :العلاقة بالالتهابات العامه

رسالة مقدمة

لقسم الأمراض الصدرية - كلية الطب - جامعة الإسكندرية
ضمن متطلبات درجة

الماجستير

فى

الأمراض الصدرية

من

سارة أبوبكر رجب

بكالوريوس الطب والجراحة ، ٢٠٠٧
كلية الطب، جامعة الإسكندرية

[٢٠١٥]



جامعة الإسكندرية
كلية الطب
قسم الأمراض الصدرية

الخلل الوظيفى للعضلات الهيكلية فى مرضى الانسداد الشعبى المزمن :العلاقة بالالتهابات العامة

رسالة مقدمة من

سارة أبوبكر رجب
للحصول على درجة

الماجستير

فى

الأمراض الصدرية

التوقيع

.....

.....

.....

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة

أ.د/ عمرو عبد المنعم درويش
أستاذ طب الامراض الصدرية
كلية الطب
جامعة المنوفية

أ.د/ ايمان احمد حتاتة
أستاذ طب الامراض الصدرية
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د/ سحر محمد مراد
أستاذ طب الامراض الصدرية
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د/ جيهان عبد اللطيف يونس
أستاذ الطب الطبيعى والتأهيل
كلية الطب

.....

التاريخ / /

لجنة الإشراف

موافقون

أ.د/ ايمان أحمد حتاتة

أستاذ الأمراض الصدرية
قسم الأمراض الصدرية
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د / جيهان عبد اللطيف يونس

أستاذ الطب الطبيعي والتأهيل
قسم الطب الطبيعي والتأهيل
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

المشرف المشارك

د/ هبة سعيد غراف

مدرس الأمراض الصدرية
قسم الأمراض الصدرية
كلية الطب
جامعة الإسكندرية