



**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
ÜST EKSTREMİTE AEROBİK EGZERSİZ EĞİTİMİNİN FONKSİYONEL
EGZERSİZ KAPASİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

BURCU CAMCIOĞLU

**DOKTORA TEZİ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2017

Burcu CAMCIOĞLU tarafından hazırlanan "Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonlu Hastalarda Üst Ekstremitte Aerobik Egzersiz Eğitiminin Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesi Üzerine Etkileri" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan: Prof. Dr. Hülya ARIKAN

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Atiye ÇENGEL

Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

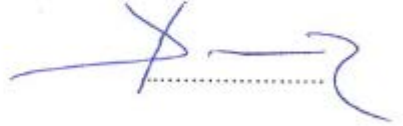
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Doç. Dr. Deran OSKAY

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 22/06/2017

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Burcu CAMCIOĞLU
22/06/2017

**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
ÜST EKSTREMİTE AEROBİK EGZERSİZ EĞİTİMİNİN FONKSİYONEL EGZERSİZ
KAPASİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Doktora Tezi)

Burcu CAMCIOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

Haziran 2017

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) pulmoner arter basıncındaki artış ile karakterize nadir görülen, kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. Çalışmanın amacı PAH'lı hastalarda üst ekstremitate aerobik egzersiz eğitiminin egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, solunum ve periferik kas kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, dispne, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılmasıydı. Çalışma rastgellenmiş, kontrollü, ileriye dönük, çift kör planlandı. Eğitim grubundaki (EG) 11 hastaya 15-45 dk/gün, 3 gün/6 hafta üst ekstremitate aerobik egzersiz eğitimi (maks.KH'nın %50-80'i) uygulandı. Kontrol grubundaki (KG) 11 hastaya 6 hafta boyunca alternatif kol hareketleri ve solunum egzersizleri verildi. Fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, solunum ve periferik kas kuvveti, dispne, yorgunluk, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi ve depresyon seviyesi egzersiz eğitimi öncesi ve sonrasında değerlendirildi. Her iki grubun başlangıç özellikleri benzerdi ($p>0,05$). EG'de inspiratuar kas kuvveti ($p=0,008$), dispne ($p<0,001$), solunum fonksiyonları ($p=0,012$), zirve oksijen tüketimi ($p=0,049$), omuz abdükörleri kas kuvveti ($p<0,001$), yorgunluk şiddeti ($p=0,050$) KG'ye göre istatistiksel anlamlı olarak iyileşti. Eğitim sonrasında EG'de respiratuar kas kuvveti, dispne, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, omuz abdükörleri kas kuvveti, zirve oksijen tüketimi, dakika ventilasyonu, tidal hacim, soluk sonu karbondioksit basıncı, yorgunluk şiddeti ve enerji, sosyal işlevsellik ve fiziksel rol güçlüğü ile ilgili yaşam kalitesi istatistiksel anlamlı olarak iyileşti ($p<0,05$). KG'de quadriseps femoris kas kuvveti ve anaerobik eşikteki oksijen tüketimi istatistiksel anlamlı olarak kötüleşti ($p<0,05$). Sonuç olarak, PAH'lı hastalarda üst ekstremitate aerobik egzersiz eğitimi egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvvetini artırır, solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirir, nefes darlığı ve yorgunluk algısını azaltır. Üst ekstremitate aerobik egzersiz eğitimi PAH'ta güvenli ve etkili bir uygulamadır.

Bilim Kodu : 1024

Anahtar Kelimeler : Pulmoner arteriyel hipertansiyon, üst ekstremitate, aerobik egzersiz eğitimi, egzersiz kapasitesi, solunum kas kuvveti, fiziksel aktivite

Sayfa Adedi : 128

Danışman : Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

EFFECTS OF UPPER EXTREMITY AEROBIC EXERCISE TRAINING ON
FUNCTIONAL EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH PULMONARY
ARTERIAL HYPERTENSION

(Ph. D. Thesis)

Burcu CAMCIOĞLU

GAZI UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2017

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, chronic and progressive cardiopulmonary disease characterized by elevated pulmonary arterial pressure. We aimed to investigate the effects of upper extremity aerobic exercise training (AET) on exercise capacity, pulmonary function, respiratory and peripheral muscle strength, physical activity levels, dyspnea, fatigue, depression and quality of life. A prospective, randomised controlled, double-blinded study was performed. Eleven patients in AET group applied upper extremity AET (50-80% of maxHR), 15-45 min/day, 3 days/6 weeks. Eleven patients in control group (CG) applied alternating upper extremity and breathing exercises for 6 weeks. Functional exercise capacity, pulmonary function, respiratory and peripheral muscle strength, dyspnea, fatigue, physical activity levels, quality of life and depression were evaluated before and after. Baseline characteristics were similar in groups ($p>0,05$). Inspiratory muscle strength ($p=0,008$), dyspnea ($p<0,001$), pulmonary function ($p=0,012$), peak oxygen consumption ($p=0,049$), shoulder abductors muscle strength ($p<0,001$), fatigue severity ($p=0,050$) were significantly improved in AET group compared to controls. Respiratory muscle strength, dyspnea, functional exercise capacity, shoulder abductors muscle strength, peak oxygen consumption, minute ventilation, tidal volume, end tidal carbondioxide pressure, fatigue severity and vitality, social functioning and role physical were significantly improved within AET group ($p<0,05$). Quadriceps femoris muscle strength and oxygen consumption at aeaerobic threshold were significantly decreased in CG ($p<0,05$). In conclusion upper extremity aerobic exercise training improves exercise capacity, respiratory and peripheral muscle strength, pulmonary function and quality of life, decreases dyspnea and fatigue perception. Upper extremity aerobic exercise training is a safe and effective intervention in patients with PAH.

Science Code : 1024

Key Words : Pulmonary arterial hypertension, upper extremity, aerobic exercise training, exercise capacity, respiratory muscle strength, physical activity

Page Number : 128

Advisor : Meral BOŞNAK GÜÇLÜ, Assoc. Prof.

TEŞEKKÜR

Tezin planlanmasında, verilerin toplanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, sonuçların yorumlanmasında ve tezin her aşamasında akademik bilgi, deneyim ve öngörüsüyle tezime büyük katkıda bulunan, akademik ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ'ye,

Tezin veri toplama aşamasında hastaların yönlendirilmesi ve takipleri sırasındaki desteği için Sayın Prof. Dr. Atiye Çengel, Sayın Doç. Dr. Gülten TAÇOY AYDOĞDU ve Sayın Doç. Dr. Omac TÜFEKÇİOĞLU'na

Tezin yapım aşamasında destek ve emeklerini esirgemeyen çalışma Sayın Uzm. Fzt. Zeynep Pelin DÜNDAR'a, Sayın Uzm. Fzt. Gülşah BARĞI'ya, Sayın Fzt. Zeliha ÇELİK'e, Sayın Uzm. Fzt. Hanım Eda GÖKTAŞ'a ve Sayın Fzt. Selin BAYRAM'a,

Tezin yapım aşamasında eğitimler sırasında güler yüzlerini benden esirgemeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalarım,

Tez çalışmamın ve akademik hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteklerini, esirgemeyen ve yanımda olan annem Havva CAMCIOĞLU, babam Levent CAMCIOĞLU ve kardeşim Burak CAMCIOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Burcu CAMCIOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tanım	5
2.2. Tarihçe.....	5
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.4. Sağkalım.....	6
2.5. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması.....	6
2.6. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Etiyopatogenezi	9
2.6.1. Pulmoner dolaşımın özellikleri	9
2.6.2. Endotel işlev bozukluğu.....	9
2.7. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Alt Grupları	13
2.7.1. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon.....	13
2.7.2. Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon.....	13
2.7.3. İlaçlara ve toksinlere bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon	13
2.7.4. Diğer hastalıklara bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon.....	14
2.7.5. Pulmoner venooklüzif ve pulmoner kapiller hemanjiyamatöz	15
2.7.6. Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu.....	15

2.8. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Fonksiyonel Sınıflandırması	15
2.9. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Semptomları	16
2.10. Değerlendirme Yöntemleri ve Sonuç Ölçümleri	17
2.10.1. Sağ kalp kateterizasyonu	17
2.10.2. Ekokardiyografi.....	17
2.10.3. Göğüs radyografisi	17
2.10.4. Elektrokardiyogram.....	18
2.10.5. Solunum fonksiyon testi.....	18
2.10.6. Arteriyel kan gazı	18
2.10.7. Bilgisayarlı tomografi.....	18
2.10.8. Manyetik rezonans görüntüleme	18
2.10.9. Serolojik muayene	19
2.10.10. Vazoreaktivite testi.....	19
2.10.11.Biyomarkerlar	19
2.10.12. Egzersiz intoleransı	20
2.10.13. Solunum kas zayıflığı	22
2.10.14. Periferik kas zayıflığı.....	22
2.10.15. Yorgunluk.....	23
2.10.16. Nefes darlığı	23
2.10.17. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi	23
2.10.18. Fiziksel inaktivite	24
2.10.19. Depresyon.....	24
2.11. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Tedavi Yaklaşımları	25
2.11.1. Medikal tedavi.....	25
2.11.2. Oksijen tedavisi	27
2.11.3. Cerrahi tedavi	27
2.11.4. Egzersiz eğitimi.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Bireyler.....	33
3.1.1. İşleme kriterleri.....	33
3.1.2. Dışlama kriterleri	33
3.2. Yöntem.....	33
3.2.1. Çalışma dizaynı.....	33
3.2.2. Körlük	34
3.2.3. Değerlendirme yöntemleri	34
3.3. Üst Ekstremitte Aerobik Egzersiz Eğitimi	42
3.4. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	99
KAYNAKLAR	105
EKLER.....	121
ÖZGEÇMİŞ	128

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Pulmoner hipertansiyon sınıflandırması.....	7
Çizelge 2.2. Pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin risk düzeyleri.....	14
Çizelge 2.3. Dünya Sağlık Örgütü pulmoner hipertansiyon fonksiyonel sınıflandırması.....	15
Çizelge 2.4. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda en sık görülen semptomlar ve potansiyel mekanizmaları.....	16
Çizelge 3.1. Modifiye Borg ölçeği.....	40
Çizelge 3.2. Modifiye Medical Research Council dispne ölçeği.....	40
Çizelge 4.1. Eğitim ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	47
Çizelge 4.2. Eğitim ve kontrol gruplarındaki hastaların cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması.....	48
Çizelge 4.3. Eğitim ve kontrol gruplarının DSÖ fonksiyonel sınıflarının karşılaştırılması.....	48
Çizelge 4.4. Eğitim ve kontrol gruplarının PAH etiyolojilerinin karşılaştırılması.....	49
Çizelge 4.5. Eğitim ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması....	49
Çizelge 4.6. Eğitim ve kontrol gruplarının medeni durumlarının karşılaştırılması.....	50
Çizelge 4.7. Eğitim ve kontrol gruplarının sigara içim durumlarının karşılaştırılması..	50
Çizelge 4.8. Eğitim ve kontrol gruplarının sigara içiminin karşılaştırılması.....	51
Çizelge 4.9. Eğitim ve kontrol gruplarının ilaç kullanımlarının dağılımı.....	51
Çizelge 4.10. Eğitim ve kontrol gruplarındaki hastalarda egzersiz eğitimi öncesi görülen belirti ve bulguların dağılımının karşılaştırılması.....	52
Çizelge 4.11. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi MMRC dispne ölçeği puanlarının karşılaştırılması.....	52
Çizelge 4.12. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması.....	53

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 4.13. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Çizelge 4.14. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi 6-DYT değerlerinin karşılaştırılması.....	55
Çizelge 4.15. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi kardiyopulmoner egzersiz testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	56
Çizelge 4.16. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi periferik kas kuvvetlerinin karşılaştırılması.....	58
Çizelge 4.17. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi Yorgunluk Şiddet ölçeği puanlarının karşılaştırılması.....	59
Çizelge 4.18. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi SF-36 yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması.....	59
Çizelge 4.19. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi MÂDDÖ toplam puanlarının karşılaştırılması.....	60
Çizelge 4.20. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi fiziksel aktivite seviyelerinin karşılaştırılması.....	61
Çizelge 4.21. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası PAB değerlerinin karşılaştırılması.....	61
Çizelge 4.22. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası DSÖ fonksiyonel sınıflarının karşılaştırılması.....	62
Çizelge 4.23. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası laboratuar bulgularının karşılaştırılması.....	62
Çizelge 4.24. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası MMRC puanlarının karşılaştırılması.....	63
Çizelge 4.25. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması.....	64
Çizelge 4.26. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması.....	65
Çizelge 4.27. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası 6-DYT değerlerinin karşılaştırılması.....	67
Çizelge 4.28. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarının karşılaştırılması.....	69

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.29. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası periferik kas kuvvetlerinin karşılaştırılması.....	72
Çizelge 4.30. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet ölçeği puanlarının karşılaştırılması.....	74
Çizelge 4.31. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği puanlarının karşılaştırılması.....	75
Çizelge 4.32. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası MADDÖ puanlarının karşılaştırılması.....	76
Çizelge 4.33. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması.....	77

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. PAH etiopatogenezinde rol oynayan mekanizmalar.....	10
Şekil 2.2. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda hücrel değişiklikler.....	12
Şekil 4.1. Egzersiz eğitimi ve kontrol grubu hastalarının CONSORT akış diyagramı.....	46
Şekil 4.2. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası inspiratuar kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması.....	65
Şekil 4.3. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası ekspiratuar kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması.....	66
Şekil 4.4. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası 6-DYT mesafelerinin karşılaştırılması.....	68
Şekil 4.5. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası zirve oksijen tüketimlerinin karşılaştırılması.....	71
Şekil 4.6. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası sağ quadriseps femoris kas kuvvetinin karşılaştırılması.....	73
Şekil 4.7. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası sağ omuz abdüktör kas kuvvetinin karşılaştırılması.....	73
Şekil 4.8. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet ölçeği puanlarının karşılaştırılması.....	74

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kardiyopulmoner egzersiz test sistemi ile birlikte altı dakika yürüme testi	35
Resim 3.2. Solunum kas kuvveti ölçümü.....	38
Resim 3.3. Solunum fonksiyon testi.....	38
Resim 3.4. Periferik kas kuvveti ölçümü.....	39
Resim 3.5. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi.....	43



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
$\geq$	Büyük Eşit
$\leq$	Küçük Eşit
<	Büyük
pg	Pikogram
ml	Mililitre
ng	Nanogram
L	Litre
O ₂	Oksijen
m	Metre
kg	Kilogram
cm	Santimetre
m ²	Metre kare
=	Eşit
g	Gram
kg	Kilogram
N	Newton
kgF	Kilogram Kuvvet
CI	Güven Aralığı
Ca ⁺²	Kalsiyum
K	Potasyum
cmH ₂ O	Santimetre Su
Δ	Fark
dk	Dakika
mmHg	Milimetre Civa

Kısaltmalar**Açıklamalar**

PH	Pulmoner Hipertansiyon
PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
ATP	Adenozintrifosfat
ERA	Endotel Reseptör Antagonistleri
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PKUB	Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PVD	Pulmoner Vasküler Direnç
REVEAL	Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management
FS	Fonksiyonel Sınıf
ESC/ERS	Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Solunum Derneği
BMPR2	Kemik Morfogenetik Protein Reseptörü Tip 2 Mutasyonu
EIF2AK4	Ökaryotik Translasyon Başlatma Faktörü 2 Alfa Kinaz 4 Mutasyonu
HIV	İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü
KTEPH	Kronik Tromboembolitik Pulmoner Hipertansiyon
NO	Nitrik Oksit
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
ET-1	Endotelin-1
PGI₂	Prostasklin
TXA₂	Tromboksan A ₂
İPAH	İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
NYHA	New York Kalp Derneği
EKG	Elektrokardiyogram
BT	Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
proBNP	Öncül Beyin Natriüretik Peptit
NT-proBNP	N-terminal Öncül Beyin Natriüretik Peptit

Kısaltmalar**Açıklamalar**

V_D/V_T	Fonksiyonel Ölü Boşluk Hacminin Tidal Hacime Oranı
KPET	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
zirveVO_2	Zirve Oksijen Tüketimi
6-DYT	Altı Dakika Yürüme Testi
VE/VCO_2	Karbondioksit İçin Ventilatuvar Eşitlik
MBÖ	Modifiye Borg ölçeği
MMRC	Modifiye Medical Research Council
SF-36	Kısa Form 36
KKB	Kalsiyum Kanal Blokerleri
NMES	Nöromusküler Elektrik Stimulasyonu
MÂDDÖ	Montgomery-Âsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
ATS	Amerikan Toraks Derneği
SpO₂	Oksijen Satürasyonu
VO₂kg	Kilogram Başına Oksijen Tüketimi
VO₂	Oksijen Tüketimi
VCO₂	Karbondioksit Üretimi
RER	Solunum Değişim Oranı
AE	Anaerobik Eşik
KH	Kalp Hızı
KHR	Kalp Hızı Rezervi
O₂/KH	Oksijen Nabızı
V_E	Dakika Ventilasyonu
V_T	Tidal Volüm
SF	Solunum Frekansı
SR	Solunum Rezervi
V_E/VO₂	Oksijen İçin Ventilatuvar Eşitlik
P_{ET}CO₂	Soluk Sonu Karbondioksit Basıncı
P_{ET}O₂	Soluk Sonu Oksijen Basıncı

Kısaltmalar**Açıklamalar**

MİP	Maksimal İnspiratuar Basınç
MEP	Maksimal Ekspiratuar Basınç
FVC	Zorlu Vital Kapasite
FEV₁	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim
FEV₁/FVC	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
PEF	Tepe Ekspiratuar Akım Hızı
FEF_{25-75%}	Zorlu Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
MET	Metabolik Eşitlik
YŞÖ	Yorgunluk Şiddet Ölçeği
PND	Paroksismal Noktürnal Dispne
%-bek	Beklenenin Yüzdesi
Min	Minimum
Max	Maksimum
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diastolik Kan Basıncı
QF	Quadriseps Femoris

1. GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) çeşitli etiyolojik etkenler sonucunda ortaya çıkan kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. Sağ kardiyak kateterizasyon ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının istirahatte 25 mmHg ve egzersiz sırasında 30 mmHg'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Pulmoner arter basıncındaki artış prekapiller ya da postkapiller alanlardaki patolojilere yol açan çeşitli hastalık veya durumlar nedeniyle oluşmaktadır [1]. PH'nın sınıflandırılma ilkesi patofizyolojik mekanizmaları, histopatolojik özellikleri ve klinik bulguları benzer olan PH gruplarının oluşturulmasını temel almaktadır. PH pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), sol kalp yetersizliğine bağlı PH, akciğer hastalıklarına veya hipoksiye bağlı PH, kronik tromboembolik ve diğer pulmoner arter tıkanıklıklarına bağlı PH ve mekanizmaları belirsiz veya multifaktöriyel PH olmak üzere beş temel grupta sınıflandırılmaktadır [2].

PAH birincil olarak küçük pulmoner arteriollerini etkilemektedir. Endotel disfonksiyonu ve küçük pulmoner arterlerde kontraktilitede artış, endotel ve düz kas hücrelerinin çoğalması ve yeniden şekillenmesi ve in situ tromboz mekanizmaları arterlerin ilerleyici olarak daralmasına sebep olur. Bu olay kan akışına ilerleyici direnç ve pulmoner arter basıncında artış ile sonuçlanır [3]. PAH etiyolojisine göre idiyopatik, kalıtsal, ilaçlara ve toksinlere bağlı, diğer hastalıklarla bağlantılı, pulmoner venooklüzif hastalıklar ve yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu alt gruplarında sınıflandırmaktadır [4].

Nefes darlığı PAH'ta en sık ve öncelikle karşılaşılan semptomdur. Hastalığın prognozu boyunca yorgunluk, göğüs ağrısı, presenkop ve senkop görülmekte ve ileri evrelerinde ise pretibiyal ödem gibi sağ ventrikül yetersizliği bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu semptomların varlığı hastaların fiziksel fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. PAH'ta egzersiz kapasitesi azalır, solunum ve periferik kaslar zayıflar, pulmoner fonksiyonlar kötüleşir, depresyon ve yorgunluk algısı artar ve sonuçta yaşam kalitesi kötüleşir [5, 6].

Egzersiz intoleransı pulmoner, kardiyovasküler ve kas iskelet sisteminin sinerjistik katkısı sonucu ortaya çıkmaktadır. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, yetersiz ve etkisiz gaz değişimi, kardiyak debinin azalması, laktik asit birikiminin erken açığa çıkması ve

adenozintrifosfat (ATP) üretim hızının yavaşlaması egzersiz kapasitesinin azalmasına katkıda bulunmaktadır [7].

PAH'ta solunum kas zayıflığı ve mekanizmaları son yıllarda üzerinde sıklıkla çalışılan konulardan biridir. PAH'ta inspiratuar ve ekspiratuar kas zayıflığının varlığı gösterilmiştir, ancak kesin mekanizması bilinmemektedir. Kalp yetersizliğindeki yetersiz ventilasyon, diyafragma lif tipi değişiklikleri ve solunum kaslarının perfüzyonunda azalma gibi solunum kas zayıflığının olası mekanizmalarının PAH'ta da solunum kas zayıflığına neden olduğu düşünülmektedir [8, 9]. İskelet kas zayıflığı da PAH'ta çok sıklıkla görülen, birçok mekanizmaya bağlı olan ve solunum kas zayıflığı ve hastalık şiddeti ile ilişkili patolojik bir durumdur. Özellikle iskelet kaslarındaki morfolojik değişiklikler ve oksijenlenme mekanizmasının bozulması bu sürece sebep olmaktadır [10].

Yorgunluk ve nefes darlığı PAH'ta çok sık karşılaşılan semptomlardandır. Yorgunluk PAH'ta birincil ve ikincil etkenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. İstirahat ve aktivite sırasında görülebilen nefes darlığı temel olarak respiratuar mekaniklerdeki bozukluk sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Hem yorgunluk hem de nefes darlığı günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir [11, 12].

PAH'ta hem hastalığın patofizyolojisi hem de semptomlar ile başa çıkabilmek ve hastaların sağ kalımını ve yaşam kalitesini artırmak için çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. En sıklıkla uygulanan medikal tedaviler antikoagülan ve diüretik tedaviler, kalsiyum kanal blokerleri, prostanoidler, endotel reseptör antagonistleri (ERA) ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. İhtiyacı olan hastalara uzun süreli oksijen tedavisi verilmektedir. Cerrahi tedavi ise medikal tedaviden yarar sağlamayan hastalarda bir seçenek olmaktadır [13]. Son yıllarda hastalığa özel ve gelişmiş medikal ve cerrahi tedaviler sayesinde PAH prognozunda iyileşmeler elde edilmesine rağmen devam eden dispne, yorgunluk, fiziksel inaktivite ve egzersiz kapasitesinde bozulma hastaların yaşam kalitesini kötü etkilemektedir. Bu nedenle egzersiz eğitiminin standart medikal tedaviye eklenmesiyle PAH hastalarının egzersiz kapasitesi ve kas kuvveti artırılabilir ve yaşam kalitesi iyileştirilebilir [14].

Son 15 yıldır yapılan çalışmalarda PAH'ta egzersiz eğitiminin birçok klinik yararı olduğu kanıtlanmıştır. Literatür incelendiğinde PAH ve diğer alt gruplarında veya idiyopatik PAH gibi çok özel alt gruplarda yapılan aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi ve solunum kas eğitiminin etkilerinin birlikte araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Aerobik egzersiz eğitiminde koşu bandı ve bisiklet ergometresi ile sürekli ve interval eğitim yapılmıştır. Dirençli egzersiz eğitimi için hafif serbest ağırlıklar tercih edilmiştir ve aerobik egzersiz eğitimiyle kombine edilerek uygulanmıştır [15]. PAH'ta tek başına solunum kas eğitimi uygulayan bir çalışma mevcuttur [16], diğer çalışmalarda aerobik ve dirençli egzersiz eğitimiyle birlikte uygulanmıştır [15]. Bu programlar sonrasında hastaların altı dakika yürüme mesafesi, zirve oksijen tüketimi, anaerobik eşikteki iş yükü, solunum ve periferik kas kuvvetleri artmış, yaşam kalitesi iyileşmiş, nefes darlığı, depresyon ve yorgunluk algıları ise azalmıştır [15]. Aerobik egzersiz eğitimi yöntemlerinden biri olan üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitiminin etkinliği kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kalp yetersizliğinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [17, 18], fakat PAH'ta üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini araştıran çalışma yoktur.

Bu çalışmada PAH hastalarında altı haftalık üst ekstremitelerde sürekli aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti, solunum fonksiyonları, fiziksel aktivite düzeyi, nefes darlığı, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamız özellikle PAH'ta üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitiminin uygulandığı ve egzersiz kapasitesini değerlendirmede en sık kullanılan yöntem olan altı dakika yürüme testi ve altın standart ölçüm yöntemi olan kardiyopulmoner egzersiz testinin birleştirilerek kullanıldığı ilk çalışmadır. Çalışmanın sonucunda elde edilecek bilgiler sayesinde interdisipliner bir ekiple tanı, tedavi ve takip edilen PAH hastalarında üst ekstremitelerde sürekli aerobik egzersiz eğitiminin etkileri, yararları ve üstünlükleri belirlenecek ve bu konuda yapılacak yeni çalışmalara yol gösterici olacaktır. Ayrıca değerlendirme ve egzersiz eğitimi sırasındaki fizyoterapist takibi sırasında bu hastalarda karşılaşılan problemler, çözümler ve yaklaşımlara dair klinik çözümler paylaşılacaktır.

Çalışmamızın hipotezleri şunlardır;

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda uygulanan üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi hastaların;

H₁: Fonksiyonel egzersiz kapasitesini artırır.

H₂: Solunum kas kuvvetini artırır.

H₃: Periferik kas kuvvetini artırır.

H₄: Solunum fonksiyonlarını iyileştirir.

H₅: Nefes darlığı, yorgunluk veya depresyon algısını azaltır.

H₆: Fiziksel aktivite seviyesini artırır.

H₇: Yaşam kalitesini iyileştirir.



2. GENEL BİLGİLER

PAH pulmoner arter basıncındaki (PAB) artış ile karakterize nadir görülen, kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. Pulmoner arter basıncının yükselmesi ve pulmoner vasküler direnç ile karakterizedir. Bu patolojik durum kardiyak debinin düşmesi ve sağ kalp yetersizliği ile sonuçlanmaktadır [1].

2.1. Tanım

PH dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg üstünde olması ile tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik durumdur [13]. PAB'daki artış prekapiller veya postkapiller alanlardaki patolojilere yol açan çeşitli hastalıklar/durumlar nedeniyle oluşur. PAH'ta PAB yüksek ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı 15 mmHg'nin altında ve pulmoner vasküler direnç (PVD) 3 Wood ünitenin üstünde olduğunda patoloji prekapiller alandadır [19]. PAH vasküler direncin artmasına ve sağ kalp disfonksiyonuna neden olan vasküler büyüme ve proliferasyonla karakterizedir [20].

2.2. Tarihçe

PH 1891'de ilk defa pulmoner arteriyel skleroz olarak tanımlanmıştır. 1951'de ise Dresdale tarafından etiyojisi açıklanmayan PH vakalarında hemodinamik değişiklikler bildirilmiştir ve “primer pulmoner hipertansiyon” tanımlaması kullanılmıştır. Günümüzde ise bu grup idiyopatik pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır [21]. PH, “Birinci Dünya Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Sempozyumu”nda primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon olarak ikiye ayrılmıştır. Günümüzde ise beş temel grup altında incelenmektedir [22].

2.3. Epidemiyoloji

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde PAH prevalansı 15-50/1 000 000'dur. PAH insidansının ise 2-8/1 000 000 olduğu tahmin edilmektedir [4, 23, 24]. PAH hem kadınlarda hem de erkeklerde herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte kadınlarda daha sıktır [23]. “Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management” (REVEAL) kayıt sistemi çalışmasına göre her iki cinsten PAH görülme oranı kadın/erkek=4,1/1'dir. Fransız ve REVEAL kayıt sistemi çalışmalarına göre tanı yaşı 50 yaş civarındır [23, 25].

2.4. Sağkalım

Fransız kayıt çalışmasında 1, 2 ve 3 yıllık sağ kalım oranları %87, %76 ve %67 olarak bildirilmiştir [26]. REVEAL çalışmasında PAH hastalarının sağ kalımları fonksiyonel sınıflara (FS) ayrılarak araştırılmıştır. Daha önce tanı konmuş FS1/FS2/FS3/FS4 olan PAH hastalarında beş yıllık sağ kalım oranları %88/%75,6/%57/%27,2 ve yeni tanı konulan PAH hastalarında ise bu oran %72,2/%71,7/%60/%43,8 olarak bildirilmiştir [27].

2.5. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması

PH'nun klinik sınıflandırmasında kullanılan ve dördüncü Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda yapılan sınıflandırma [2] Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (ESC/ERS) tarafından 2015 yılında yayınlanan yeni kılavuzda güncellenmiştir (Çizelge 2.1) [4].

Çizelge 2.1. Pulmoner hipertansiyon sınıflandırması [4]

Grup 1- Pulmoner arteriyel hipertansiyon 1.1 İdiyopatik 1.2 Kalıtsal 1.2.1 Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 mutasyonu (BMP2) 1.2.2 Diğer mutasyonlar 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı 1.4.1 Konnektif doku hastalıkları 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı 1.4.5 Şistomiyazis 1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatöz 1'.1 İdiyopatik 1'.2 Kalıtsal 1'.2.1 Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4 mutasyonu (EIF2AK4) 1'.2.2 Diğer mutasyonlar 1'.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı 1'.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı 1'.4.1 Konnektif doku hastalıkları 1'.4.2 İnsan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) enfeksiyonu 1'' Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
Grup 2- Sol kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1 Sistolik disfonksiyon 2.2 Diyastolik disfonksiyon 2.3 Kapak hastalığı 2.4 Doğumsal ya da edinilmiş sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanıklığı ve doğumsal kardiyomiyopatiler 2.5 Doğumsal ya da edinilmiş pulmoner ven darlıkları

Çizelge 2.1. (devam) Pulmoner hipertansiyon sınıflandırması [4]

Grup 3- Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Obstrüktif ve restriktif paternin birlikte görüldüğü diğer pulmoner hastalıklar 3.4 Uykuda solunum bozuklukları 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6 Yüksek irtifaya uzun süreli maruziyet 3.7 Gelişimsel anormallikler
Grup 4- Kronik tromboembolitik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve diğer pulmoner arter tıkanıklıkları 4.1 Kronik tromboembolitik pulmoner hipertansiyon 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları 4.2.1 Anjiyosarkom 4.2.2 İntravasküler tümörler 4.2.3 Arterit 4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları 4.2.5 Parazitler
Grup 5- Mekanizmaları belirsiz ve/veya multifaktöriyel pulmoner hiperansiyon 5.1 Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatöz, nörofibromatöz, vaskülit 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4 Diğerleri: pulmoner tümöral trombolitik mikroanjiyopati, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı/bağımsız), segmental pulmoner hipertansiyon

2.6. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Etiyopatogenezi

2.6.1. Pulmoner dolaşımın özellikleri

Sistemik dolaşımda arteriyel duvarlarda kalın bir düz kas tabakası olmasına karşın pulmoner dolaşımdaki damar duvarları ince bir düz kas tabakasından oluşur. Perfüzyonun ve basınçların arttığı egzersiz gibi fizyolojik durumlarda pulmoner damarlar kolaylıkla genişleyebilir ve kan akımındaki artışlara rağmen pulmoner basınçlar çok fazla yükselmez. Sistemik arteriyel dolaşımın aksine pulmoner dolaşımda prekapiller, kapiller ve postkapiller alanda direnç dağılımları eşittir. Pulmoner arterlerin hipoksiye verdikleri yanıt da sistemik dolaşımdan farklıdır. Sistemik dolaşımda hipoksiye yanıt vazodilatasyon iken, pulmoner dolaşımda hipoksiye yanıt vazokonstriksiyondur. Akciğerler dışında hiçbir organda hipoksik vazokonstriksiyon olmaz, bu nedenle hipoksik koşullarda pulmoner basınç artar. Sistemik dolaşımda basınç artışı merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenirken, pulmoner dolaşımda vazodilatasyon ve yeni damarların dolaşıma açılması ile basınç artışı kontrol edilir. Pulmoner dolaşım basıncı ve direnci düşük, genişleyebilme yeteneği yüksek bir dolaşımdır. Sağ ventrikülün yapısı sola göre daha incedir. Bu nedenle sağ ventrikül atım hacmini oluşturabilmek için ön-yüke (preload) ihtiyaç duyar ve pulmoner basınç artışına hem dilate hem de hipertrofiye olarak yanıt verir [28].

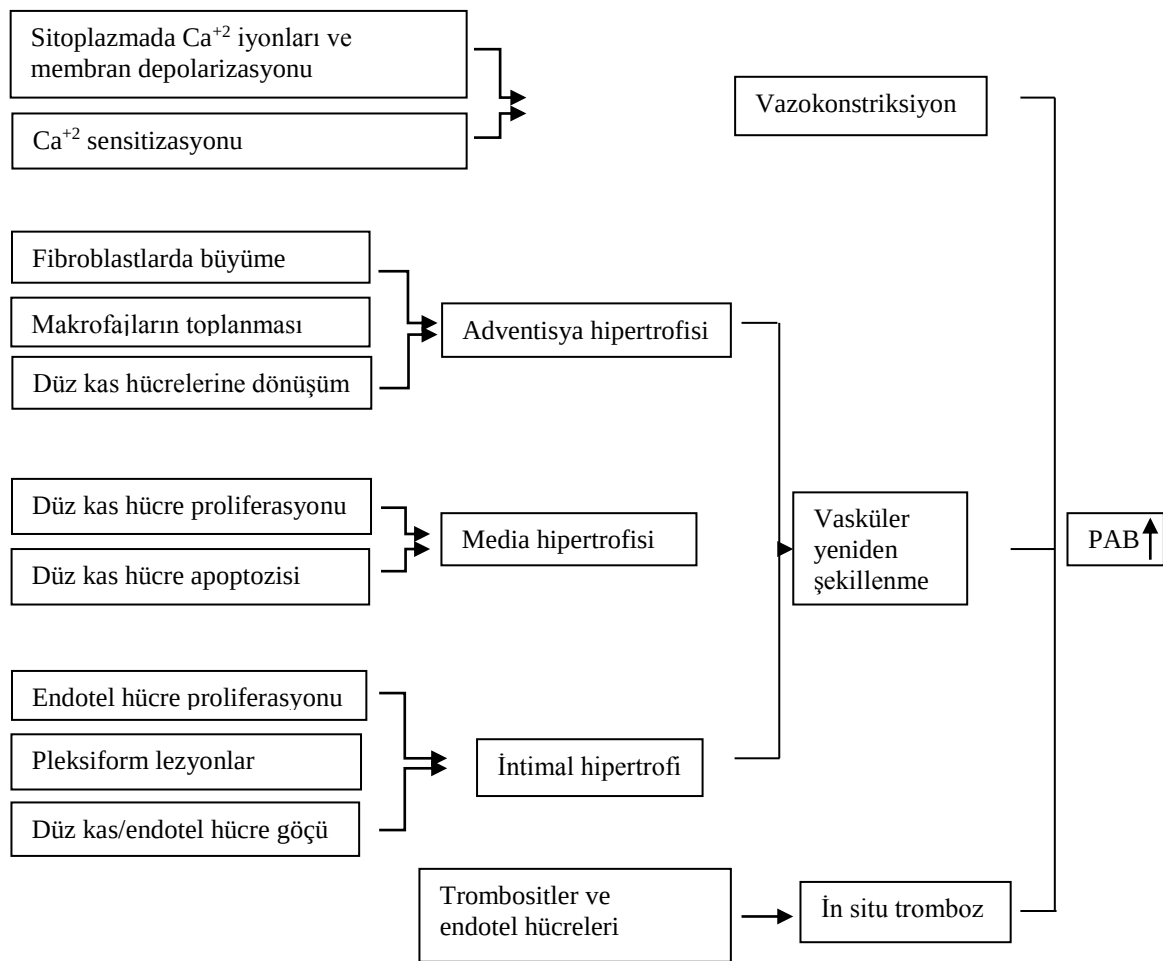
2.6.2. Endotel işlev bozukluğu

Endotel, vasküler ve ekstravasküler sıvı kompartımanları arasında yarı geçirgen bir bariyer görevi görür. Vasküler tonusun ayarlanması, farklılaşma ve büyümede rol oynar. PAH'ta hipoksi, kan akımının artması, bazı ilaçlar (deksfenfloramin) veya toksinler endotel hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak vasküler yanıt oluşturur. Vasküler yeniden şekillenme ve pulmoner vasküler direnç etkilenir [29].

PAH endotel disfonksiyonu, intima ve düz kas hücrelerinin çoğalması ile karakterizedir. Pulmoner vasküler direncin ve basıncın progresif olarak artması sağ ventrikül yetersizliğine sebep olur. Pulmoner damar duvarında endotel disfonksiyonuna bağlı gelişen vazokonstriksiyon, inflamasyon ve fibrozis pulmoner vasküler direnç artışına sebep olmaktadır [30].

PAH biyopatolojisinde çeşitli biyokimyasal yolların ve hücre tiplerini ilgilendiren birden çok faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir. PAH'ta endotelden salınan vazodilatör ve vazoaaktif mediatörler ile hücre çoğalmasını ve konstrüksiyonu uyaran mediatörler arasındaki denge mekanizması bozulmuştur. PAH patofizyolojisini meydana getiren bir dizi patolojik süreç üç temel mekanizmayı oluşturur: (1) vazokonstriksiyon (2) arter duvarında yeniden biçimlenme (remodeling) (3) in situ tromboz. Bu mekanizmalar pulmoner arter lümenini daraltarak PAH'a neden olurlar (Şekil 2.1) [31].

Şekil 2.1. PAH etiopatogenezinde rol oynayan mekanizmalar [31]



Serotonin taşıyıcıların salınımının artması, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin sentezinden sorumlu enzimlerin salınımının bozulması, potasyum kanallarının değişmesi, vasküler endotel büyüme faktörü ve platelet türevi büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin üretiminin artması gibi mekanizmalar PAH patogeneğinde rol almaktadır [20]. Nitrik oksit (NO) pulmoner vasküler endotelde bulunan endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) tarafından sentezlenen ve salınan bazal vasküler tonusu ve kan basıncını düzenleyen bir vazodilatördür. Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve trombosit agregasyonunu engeller. PAH'ta NO sentezi azalır [32]. Prostatiklin düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur ve trombosit agregasyonun inhibe eder. PAH'ta endotel hücrelerinde prostasiklin yapımı ve sentaz enzim aktivitesi azalmıştır [33].

Endotelin-1 (ET-1) vasküler düz kas hücreleri için mitojeniktir ve lokal mediyatörlerin salınmasını uyarak vasküler tonusu ayarlar. PAH ilerledikçe ET-1 reseptörlerinin dağılımı değişir. Vazodilatör etki azalırken düz kas hücrelerinde vazokonstriktör etkileri olan reseptörlerin sayısı artar. PAH'ta ET-1'in net etkisi vazokonstriksiyondur [33]. Tromboksan A₂ vazokonstriksiyon, düz kas hücre çoğalması ve trombosit agregasyonunda etkilidir [34]. Düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerine mitojen etkileri olan çeşitli vasküler büyüme faktörleri vardır. Bu büyüme faktörleri hücre dışındaki tirozin kinaz reseptörlerini aktive ederek hücre içi bir takım yolları uyarır, böylece hücre çoğalması ve göçü artar, apoptozise direnç artar [35].

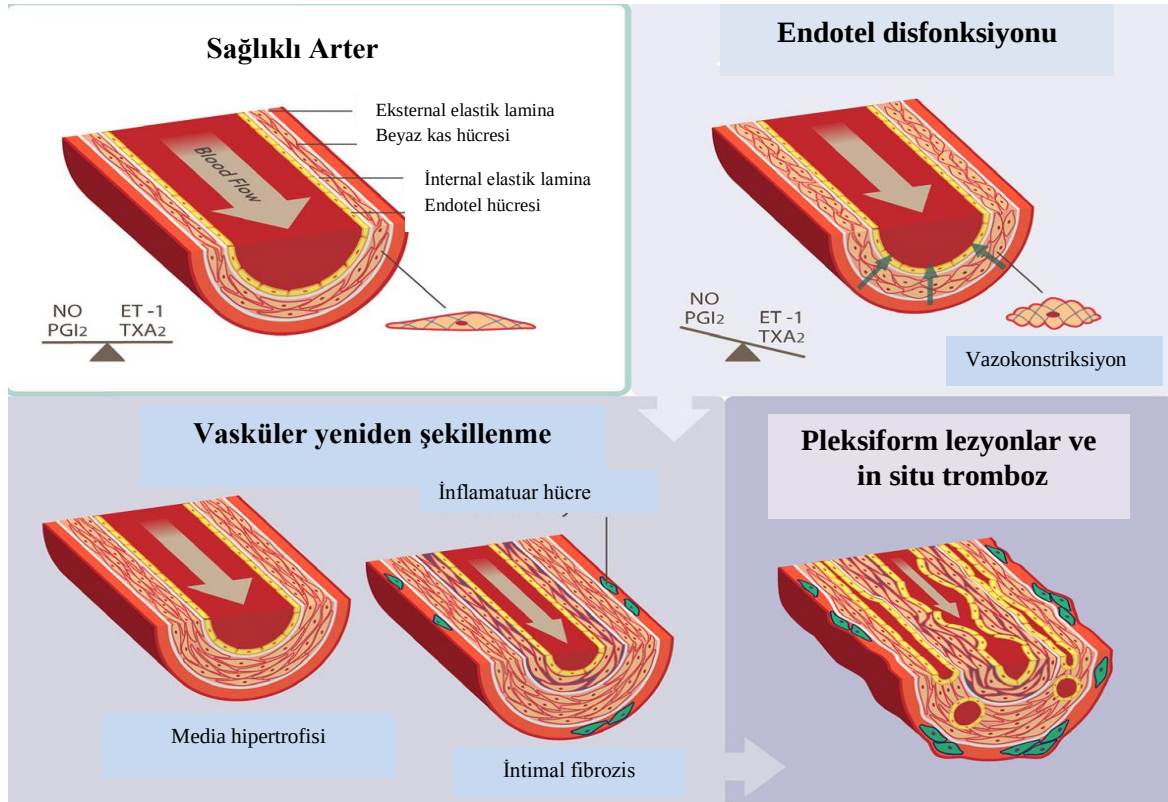
Serotonin pulmoner arterlerdeki düz kas hücreleri ve fibroblastlara etki ederek vazokonstriksiyon ve yeniden şekillenmeye neden olur [36]. Sitoplazmadaki serbest Ca⁺² iyon artışı direkt olarak düz kas kasılmasını uyarır. Aktin ve myozin kontraktıl proteinleri Ca⁺² bağımlı yolda birbiriyle etkileşerek pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde kontraksiyona neden olur. PAH'lı hastalarda pulmoner düz kas hücre zarında bulunan K ve Ca⁺² iyon kanallarının fonksiyonlarındaki bozukluk pulmoner vasküler tonusta değişikliklere ve düz kas hücrelerinin çoğalmasına neden olur [37].

Sağlıklı endotelium vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon mekanizmaları arasındaki dengeyi düzenlemektedir ve düşük vasküler direnci sağlamak için düz kas proliferasyonunu inhibe etmektedir. Pulmoner damar duvar hasarı düz kas ve endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açar. Fizyolojik gereksinimlere göre düzenlenen ve bir denge halinde olan vazokonstriktif ve proliferatif mediatörlerle (serotonin, ET-1,

tromboksan A_2), vazodilatör ve antiproliferatif etkiye sahip (prostasiklin, NO ve düz kas hücrelerinin potasyum kanalları) mediatörler arasındaki denge bozulur. PAH'ta fonksiyonu bozulmuş olan endotelium dengeyi pulmoner arterlerde kontraktiliteyi artırma yönünde bozmaktadır. Vazokonstrüktif ve proliferatif mediatörlerin etkinliğinin artması ve vazodilatör ve antiproliferatif mediatörlerin etkinliğinin azalması sonucunda PAH gelişir. Damar duvarının intima ve adventisya tabakalarında proliferasyon, düz kaslarda hipertrofi ve pleksiform yapılar ve in situ trombozlar nedeniyle PVD artar ve PAB yükselir (Şekil 2.2) [28].

Vasküler yeniden şekillenme erken patobiyolojik aşaması olan düz kas hücrelerinde anormal proliferasyon periferik pulmoner arterlerde muskularizasyona ve medial hipertrofiye neden olmaktadır. Proliferasyonun artması ve düz kas hücrelerinin ilerleyici migrasyonu sonucu da intimal fibrozis oluşmaktadır. Hastalık progresyonunun ilerleyen aşamalarında pleksiform lezyonlar ve in situ tromboz oluşumları damar lümenini tıkamaktadır. Tüm bu patolojik olaylar kan akışının ilerleyici olarak azalmasına neden olarak PAH'a neden olur (Şekil 2.1) [3].

Şekil 2.2. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda hücresel değişiklikler [3]



ET-1: Endotelin-1, NO: Nitrik oksit, PGI_2 : Prostasiklin, TXA_2 : Tromboksan A_2

2.7. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Alt Grupları

PAH idiyopatik, kalıtsal, ilaçlara ve toksinlere bağlı ve diğer hastalıklarla bağlantılı temel gruplara ve pulmoner venooklüzif ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyamatöz ve yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu olmak üzere iki yan gruba ayrılmaktadır [4].

2.7.1. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) histopatolojik olarak endotel hücrelerinin anjiyoproliferatif pleksiform lezyonları, prekapiller arteriyollerin muskularizasyonu, intimal endotel hücre proliferasyonu ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonuna bağlı medial kalınlaşma ile karakterize nedeni belirsiz PAH'tır [38]. Tüm PH hastalarının %39,2-46,5'ini İPAH'lı hastalar oluşturmaktadır [3].

2.7.2. Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon

PAH hastalarının % 6-10'unu kalıtsal PAH hastaları oluşturmaktadır. Bu bireylerin %50-90'ında kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 mutasyonu vardır [39]. Daha az görülen gen mutasyonları ise aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 ve endoglin genini ilgilendirir [40]. Sporadik PAH olgularının % 10-25'inde ve fenfluramine ilişkili PAH olgularının % 9'unda da gen mutasyonu olduğu saptanmıştır [19].

2.7.3. İlaçlara ve toksinlere bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon

İlaçlara ve toksinlere bağlı PAH yapısal olarak amfetaminden türetilen, en önemlisi iştah kesici aminorex, kokain, fenfluramin ve dexfenfluramin gibi ilaçların kullanımı sonucu görülmektedir (Çizelge 2.2). Bu ilaçların kullanımı PAH gelişme riskini 6,3 kat artırmaktadır [41]. Kesin mekanizma bilinmiyor olsa da hem santral sinir sistemi hem de pulmoner vasküler yatakta bulunan serotonin (pulmoner vasküler büyüme ve pulmoner sistemde vazokonstriksiyonu uyarır) taşıyıcıların ve bu ilaçların etkileşimleri sebebiyle olduğu düşünülmektedir [19, 42].

Çizelge 2.2. Pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin risk düzeyleri [2]

Kesin	Büyük olasılıkla
Aminorex Fenfluramin Dexfenfluramin Toksik kanola yağı Benfluorex Serotonin geri alım inhibitörleri	Kokain Fenilpropanolamin St. John's wort (Sarı kantaron) Kemoterapötik ajanlar İnterferon α ve β Amfetamin benzeri ilaçlar
Olası	İlişkisiz
Amfetaminler Tritofan Metamfetaminler Dasatinib	Oral kontraseptifler Östrojen Sigara içmek

2.7.4. Diğer hastalıklara bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon

Konnektif doku hastalıklarında (skleroderma, sistemik lupus eritematozus, kompleks konnektif doku hastalıkları, vb) özellikle skleroderma olan hastalarda PAH görülme oranları çok yüksektir ve bu hastalarda insidans %30 olarak bildirilmiştir [43, 44]. Skleroderma ilişkili PAH hastalarında diğer PAH alt gruplarına göre prognoz daha kötüdür. İdiyopatik PAH hastalarında bir yıllık mortalite hızı yaklaşık %15 iken skleroderma ilişkili PAH'da %30'dur [45, 46].

Konjenital kalp hastalığı ve sistemik pulmoner şantlar sonucu düzeltilmemiş yüksek pulmoner kan akımının sonucu PAH görülebilmektedir. PAH gelişimi ve Eisenmenger sendromu (ters akımlı şanta sebep olan defektler) ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus ve trunkus arteriozus patolojileri sonucu yüksek akım ve pulmoner vasküler yatağın sistemik basınca maruz kalmasıyla meydana gelmektedir [47].

Karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonu olan ve karaciğer nakli için değerlendirilen hastaların % 4-15'inde PAH görülmektedir [48]. İnsan bağışıklığı eksikliği virüsü bulaşmış hastaların yaklaşık % 0,5'inde PAH görülmektedir [49].

2.7.5. Pulmoner venooklüzif ve pulmoner kapiller hemanjiyamatöz

Pulmoner tıkaçıcı venopati (pulmoner venooklüzif hastalık) ve pulmoner mikrovaskülopati (pulmoner kapiller hemanjiyamatöz) PAH'a sebep olmaktadır. Arteriyel intimal fibrozis, medial hipertrofi ve pleksiform lezyonlar gibi PAH patofizyolojisi ile birlikte pulmoner hemosiderozis, interstisyel ödem ve lenfatik dilatasyon gibi pulmoner venöz hipertansiyon karakteristiklerini de göstermektedir [50].

2.7.6. Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu

Her 1000 canlı doğan infantın ikisinde görülen yaşamı tehdit edici bir durumdur. Geç gebelik sırasında serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanımı ile yeni doğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonun oluşumunda iki kat artmış riskin ortaya çıktığı bildirilmiştir [51]. Gebelikte sigara ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların kullanımı, diyabet ve aşırı kilo yeni doğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu için perinatal risk faktörleridir [52].

2.8. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Fonksiyonel Sınıflandırması

Hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır (Çizelge 2.3). Bu sınıflandırma New York Kalp Derneğinin (NYHA) kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflandırması kullanılarak pulmoner hipertansiyon için uyarlanmıştır [53].

Çizelge 2.3. Dünya Sağlık Örgütü pulmoner hipertansiyon fonksiyonel sınıflandırması [53]

Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Günlük olağan fiziksel aktiviteler sırasında dispne, halsizlik, göğüs ağrısı veya senkop olmaz.
Sınıf II	Fiziksel aktivite sırasında hafif kısıtlanma var. İstirahat sırasında semptom yok. Günlük olağan fiziksel aktiviteler sırasında dispne, halsizlik, göğüs ağrısı veya senkop var.
Sınıf III	Fiziksel aktivite sırasında belirgin kısıtlanma var. İstirahat sırasında semptom yokken hafif fiziksel aktiviteler sırasında bile dispne, halsizlik, göğüs ağrısı veya senkop var.
Sınıf IV	Semptom olmaksızın hiçbir fiziksel aktiviteyi sürdürememe. Sağ kalp yetersizliği bulguları vardır. İstirahat sırasında bile dispne veya halsizlik var ve her türlü fiziksel aktivitede semptomlar artar.

2.9. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Semptomları

PAH'ta nefes darlığı, halsizlik yorgunluk, ortopne, substernal göğüs ağrısı, anjina, çarpıntı, hemoptizi, senkop ve karında gerginlik en sık görülen semptomlardır [5]. Bu semptomlara en sık sebep olan potansiyel mekanizmalar Çizelge 2.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda en sık görülen semptomlar ve potansiyel mekanizmaları [5]

Semptom	Potansiyel sebepleri
Dispne	Oksijen transportunun azalması Hipoksemi Kardiyak debinin düşmesi Azalmış karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi Artmış solunum iş yükü
Anjina	Artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı Artmış sağ ventrikül duvar stresi (hacim, basınç) Yetersiz oksijen taşınması Aorttan sağ ventriküle olan sistolik gradientin azalması Sol ana koroner arter basısı
Senkop	Hemodinamik Sistemik vazodilatasyon (efor, ortostatik, vazodepressör) ve yüksek pulmoner direnç sebebiyle azalmış kardiyak debi Aritmik Benign aritmi varlığı (atriyal fibrilasyon) kardiyak debiye atriyal kontraksiyon katkısını azaltır. Duvar geriliminin sebep olduğu malign aritmiler, iskemi
Ödem	Sağ ventrikül yetersizliği Triküspit kapağın geri kaçırması Sedanter yaşam tarzı Kronik derin venöz yetmezlik

2.10. Değerlendirme Yöntemleri ve Sonuç Ölçümleri

PAH'lı hastaların değerlendirilme sürecinde tanının konulması ve doğrulanması, klinik PH grubunun ve PAH grubu içinde etiyolojinin belirlenmesi, işlevsel ve hemodinamik bozukluğun, hastalığın semptomları ve hastanın fonksiyonel seviyesinin belirlenmesine ve değerlendirilmesine yönelik birçok test, değerlendirme ve inceleme yapılması gerekmektedir [54].

2.10.1. Sağ kalp kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanısında kesin ve doğru değerlendirme için kullanılan altın standart yöntemdir. Santral venöz basınç, sağ atriyum ve ventrikül basıncı (sistolik ve diyastol sonu) ve pulmoner arter sistolik, diyastolik, ortalama basınçları ve pulmoner arter tıkalı basıncı doğrudan ölçülmektedir [30].

2.10.2. Ekokardiyografi

Transtorastik ekokardiyografi genellikle pulmoner vasküler hastalığın varlığını işaret eden sağ kalp boşluklarında genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi, interventriküler septumun anormal hareketini ve triküspit kapak yetmezliğini gösteren girişimsel olmayan bir yöntemdir [20]. PAH tanısı koymada sağ kalp kateterizasyonu yapılmadan tek başına kullanılan bir ölçüm yöntemi değildir, ancak hastalığın takibinde iyi sonuçlar vermektedir [3].

2.10.3. Göğüs radyografisi

Tanı sırasında hastaların yaklaşık %90'ında göğüs radyografisi anormaldir. Grafide tipik olarak santral pulmoner arter genişlemesi ve sağ kalp dilatasyonu dikkat çeker, ayrıca parankimal ve havayolu hastalığı ve sol kalp hastalıklarına dair belirtiler görülmektedir [3, 20].

2.10.4. Elektrokardiyogram

Elektrokardiyogram (EKG) kalp ritmini, sağ aks deviasyonunu ve sağ ventriküler hipertrofiyi göstermektedir. EKG bulguları genelde spesifik değildir, hastalık şiddeti ve prognozu hakkında bilgi vermez [3, 20].

2.10.5. Solunum fonksiyon testi

Solunum fonksiyon testlerinde genellikle hafif anormallikler görülür. PAH hastalarının %50'sinde, yaş ve cinsiyet eş sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıklarında FEV₁ ve FVC'de hafif-orta derecede azalma vardır. Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi ise çok sıklıkla düşer; akciğer hacim ölçümlerinde hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte görülen rezidüel hacim artışı vardır [20].

2.10.6. Arteriyel kan gazı

İstirahat halinde bakılan arteriyel kan gazında oksijen basıncı normal ya da normalin biraz altındadır. Karbondioksit basıncı ise alveolar hiperventilasyon nedeniyle azalmıştır [13].

2.10.7. Bilgisayarlı tomografi

Akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) interstisyel akciğer hastalığı veya amfizeme ait semptom ve kanıt varsa kullanılmaktadır [3]. Kardiyak morfoloji ve triküspit yetmezlik hakkında da önemli bilgiler verir. Ayrıca klinik olarak semptom vermeyen atriyal septal defekt gibi intrakardiyak şantların tanınmasını sağlar. BT incelemesinde pulmoner trunkus çapının aorta çapından geniş olması durumunda pulmoner hipertansiyon d ş n lmelidir. İleri sağ kalp yetmezliğinde asit ve hepatik konjesyon BT ile tespit edilmektedir [55].

2.10.8. Manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile anatomi ve fonksiyon değerlendirmesi yapılabilir, şant miktarı ölçülür. Duvar hareketindeki anormallikler, ventrikül hacimleri, ejeksiyon fraksiyonu ve miyokard kitlesi değerlendirilmektedir [56].

2.10.9. Serolojik muayene

Serolojik muayene kollajen vasküler hastalık, HIV veya hepatit süphesi varsa yapılmaktadır [3].

2.10.10. Vazoreaktivite testi

Pulmoner vazoreaktivite testi pulmoner vasküler yatağın vazodilatör ajanlara (kalsiyum kanal blokerleri) verdiği yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Testin amacı kalsiyum kanal blokerleri ile tedaviden yarar görecektir hastayı saptamaktır. Pulmoner vasküler alanda hasar ne kadar büyük ise testin pozitif çıkma olasılığı o kadar düşüktür. Ortalama PAB'da ≥ 10 mmHg azalma ile birlikte ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg değerine ulaşması ve kalp debisinde değişme olmaması veya artış olması testin pozitifliğini sağlamaktadır [57].

2.10.11. Biyomarkerlar

Beyin natriüretik peptit (BNP) bir nörohormondur. BNP kardiyak ventriküllerde sentezlenir, depolanır ve oradan salınır. BNP daha sonra proBNP (öncül beyin natriüretik peptit)'ye dönüşür. ProBNP aktif BNP'ye ve N-terminal proBNP'ye (NT-proBNP) ayrışır. BNP ve NT-proBNP ventriküllerin geriliminde artış ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısıyla kardiyomiyositlerden salınır. PAH'ta sağ ventrikül disfonksiyonu ve miyokard duvar stresi sonucunda plazma seviyelerinde artış görülmektedir. PAH hastalarında mortalite ve tedaviye yanıt hakkında bilgi vermektedir [58]. ProBNP için normal değerler <100 pg/ml ve NT-proBNP için <125 pg/ml'dir [59].

Kardiyak troponinlerden biri olan troponin T miyokard hasarının belirlenmesini sağlayan belirteçlerden biridir. Serumda kardiyak troponinin yükselmesi yüksek kalp hızları, venöz kanda oksijen saturasyonu düşüklüğü, egzersiz limitasyonu ve yüksek kan BNP seviyeleri ile ilişkilidir [60]. Troponin T için anormal değerler $\geq 0,01$ ng/ml (veya $0,01$ $\mu\text{g/L}$)'dir [61].

2.10.12. Egzersiz intoleransı

Egzersiz intoleransı PAH hastalarında görülen ilk klinik bulgulardan biridir. Normal bireylerde ve şartlarda egzersiz sırasında pulmoner ve sistemik arteriyel debi artar. PAH hastalarında ise artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle egzersiz sırasında kan akımı yeteri kadar artamaz. Sistemik arteriyel debinin de azalması sonucu egzersiz sırasında laktik asit üretimi artar ve kas yorgunluk bulguları erkenden ortaya çıkar [62]. Pulmoner, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemlerindeki yetersizlikler egzersiz intoleransına katkıda bulunarak aerobik egzersiz kapasitesinin azalmasına sebep olmaktadır. Egzersiz sırasındaki ventilasyon artışına pulmoner vasküler yatağın yetersiz perfüzyonu eşlik etmektedir. Bu etkisiz perfüzyon ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu ve oranını artırmaktadır. Sonuçta fonksiyonel ölü boşluk hacminin tidal hacime (V_D/V_T) oranı artmaktadır ve gaz değişimi yetersiz ve etkisiz olmaktadır. Egzersiz intoleransına sebep olan bir diğer mekanizma ise kardiyak debinin azalmasıdır. Kardiyak debi pulmoner vasküler direncin artması ve sağ ventrikül hipertrofisi sebebiyle sol ventrikülün komprese olması sonucu azalmaktadır. Bu santral değişimlere ek olarak kaslarda erken laktik asit birikimi ve ATP rejenerasyonunun geç olması egzersiz intoleransına katkıda bulunan periferik bir mekanizmadır [7]. Solunum ve periferik kas kuvvetsizliği, santral mekanizmaların yanında egzersiz intoleransına neden olan diğer önemli patolojik süreçlerdir [8, 63].

Egzersiz intoleransının değerlendirilmesi

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET)

KPET pulmoner, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemlerinin egzersize katkısını kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye imkan sağladığı için aerobik egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde altın standart bir ölçüm yöntemidir. PAH'ta aerobik egzersiz kapasitesini değerlendirmede KPET son birkaç yılda önem kazanmıştır. Zirve oksijen tüketiminin (zirve VO_2) ölçülmesi sağ kalım ile ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır. PAH'ta anaerobik eşik düzeyindeki ve zirve egzersizde O_2 tüketimi hastalığın şiddetiyle orantılı azalmaktadır. Benzer azalma zirve iş yükü, zirve kalp hızı, oksijen nabızı ve ventilatuar yeterlilikte de görülmektedir. PAH hastalarında zirve VO_2 'nin 10 ml/kg/dk'nin altında olması kötü prognoz ile ilişkilidir. PAH hastasının egzersiz testi öncesinde detaylı değerlendirilmesinin yapılarak hastaya uygun test protokolünün doğru seçilmesi önemlidir. Ciddi egzersiz limitasyonu olan PAH hastaları için düşük seviyeli KPET protokolleri

senkop, kardiyak aritmiler veya akut sağ ventrikül yetmezliğine sebep olabileceğinden uygun bir değerlendirme yöntemi olmamaktadır. Bu sebeple maksimal egzersiz test protokolleri güvenlik açısından bir takım olumsuz etkilere yol açabilmektedir, ancak submaksimal egzersiz test protokolleri oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır [4, 7, 64].

Altı dakika yürüme testi (6-DYT)

Altı-DYT ucuz, basit, güvenli, günlük yaşam aktiviteleriyle uyumlu ve kullanışlı bir submaksimal egzersiz testidir. Egzersize katılan birçok vücut sisteminin bir arada değerlendirilmesine imkân tanırken egzersiz limitasyonuna sebep olan mekanizmayı belirlemede yetersiz kalmaktadır [65, 66]. Altı-DYT PAH'ta prognozu ve tedavi etkinliğini belirlemede prognostik verilere sahip kullanılan bir testtir. Düzenli medikal değerlendirmede her üç ayda veya klinik kötüleşme olması durumunda yapılmaktadır [13]. Kardiyopulmoner rehabilitasyon sonuçlarının değerlendirilmesinde ise her 3-6 haftada bir tekrar edilmektedir [15]. PAH'ta 6-DYT mesafesi en sık kullanılan sonuç ölçümüdür ve kesme noktası olarak yürüme mesafesi 300 m'nin altında olan hastaların prognozunun kötü ve 165 m'nin altında olan hastaların da ciddi fonksiyonel kısıtlılığa sahip oldukları bildirilmiştir [67]. Hastalığın prognozunu tayin etmede 6-DYT için kesme noktalarının kullanılabilirliği kadar mesafedeki klinik artış belirteçleri de kullanılmaktadır. PAH hastalarında 6-DYT klinik anlamlılığı iki çalışmacı tarafından 33 m ve 42 m olarak bildirilmiştir [68, 69]. Yürüme mesafesi hastalığın fonksiyonel evresi ve sağ kalım ile doğru orantılıdır [7, 66]. Altı-DYT testi sonuçlarına göre zirveVO₂ tüketimi tahmini yapılabilmekte ancak bu tahmin PAH hastaları için doğru sonuç ortaya koyamamaktadır. PAH hastalarında zirveVO₂ ek olarak submaksimal iş yüklerindeki (anaerobik eşik) karbondioksit için ventilatuar eşitlik (V_E/V_{CO_2}) ve soluk sonu karbondioksit basıncı (P_{ETCO_2}) ölçümleri hastalık şiddeti ve prognozu hakkında daha kapsamlı ve yararlı bilgiler sağlamaktadır. Bu sebeple PAH hastaları 6DYT sırasında KPET'e göre daha düşük metabolik stres ile daha yüksek aerobik kapasiteye ulaşabilmektedir ve bu test sırasında yapılacak zirveVO₂, V_E/V_{CO_2} , P_{ETCO_2} ve diğer tüm KPET parametrelerinin ölçümü hastalığın prognozu ve takibi için kıymetli olacaktır [66, 70].

Merdiven çıkma (tırmanma) kapasitesi

PAH'ta merdiven çıkma kapasitesi egzersiz intoleransını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Tırmanma indeksi, tırmanma süresi, çıkılan yükseklik, velosite, enerji harcaması ve iş yükü ile 6-DYT mesafesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [71].

2.10.13. Solunum kas zayıflığı

PAH hastalarda %25 oranında inspiratuar ve ekspiratuar kas zayıflığı literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir [8, 9, 72]. PAH'ta solunum kas zayıflığı mekanizması kesin olarak gösterilememiştir, ancak kalp yetersizliğindeki olası mekanizma en yakın sebep olarak düşünülmektedir. PAH'ta dakika ventilasyonu istirahatte ve egzersiz sırasında artmıştır. Egzersize ventilatuar cevabı gösteren parametrelerden biri olan V_E/V_{CO_2} de anaerobik eşikte yükselir ve bu durum kötü prognozu göstermektedir. PAH'ta artmış V_E/V_{CO_2} oranı egzersize yetersiz ventilatuar cevabı göstermektedir, bu durum ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu işaret eder [8]. Kalp yetersizliğinde yapılan çalışmalarda da yetersiz ventilasyonun azalmış kas kuvvetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [73, 74]. Kalp yetersizliğinde solunum kas zayıflığından sorumlu diğer mekanizmalar ise diyafragma lif tipi değişiklikleri, diyafragmada hücre içi Ca^{+2} dengesinde bozukluklar, kas oksidatif kapasitesinin bozulması, solunum kaslarının perfüzyonunun azalması ve deoksijenizasyon olarak gösterilmiştir. Inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetleri diyafragmanın istemli ve istemsiz kontraksiyonu ile transdiyafragmatik basınç ölçümü gibi girişimsel ve ağız basınç ölçümü gibi girişimsel olmayan yöntemlerle ölçülmektedir [9]. Literatürde PAH ve KTEPH hastalarında alt ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitimi ve dirençli egzersiz eğitiminin inspiratuar kas kuvvetini 19 ve 35 cmH₂O artırdığını gösteren iki çalışma vardır [75, 76].

2.10.14. Periferik kas zayıflığı

PAH'ta periferik kas zayıflığı olduğu gösterilmiştir. İskelet kaslarındaki zayıflık solunum kas zayıflığı, egzersiz kapasitesinde azalma ve hastalık şiddeti ile ilişkili olan genel bir miyopati durumudur [63]. Periferik kaslardaki zayıflığa kaslardaki morfolojik ve metabolik değişiklikler, kas kapillerizasyonunda azalma, istirahatteki oksijenlenmenin azalması, oksijen tüketimi ve iletimindeki dengesizlik eşlik etmektedir [10, 77]. Kas metabolizmasındaki anormal durum oksidatif mitokondriyal metabolizmanın glikolitik metabolizmaya doğru değişim olması, dolayısıyla tip I liflerinin oranının azalması tip II liflerinin oranının artmasıdır [78]. Tüm bu mekanizmalar sebebiyle kas atrofileri ve kasılma yeteneğinde azalma görülmektedir [77].

2.10.15. Yorgunluk

Yorgunluk PAH'ta en sık karşılaşılan problemlerden biridir ve hastaların %90'ında günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir [79]. PAH'ta görülen yorgunluk hastalığın patofizyolojisinden kaynaklı olarak birincil etkenlere veya dispne, uyku bozukluğu, depresyon ve fizyolojik strese bağlı ikincil etkenlere bağlı ortaya çıkmaktadır [80]. Yorgunluk hastalar tarafından günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme becerisini azaltan ezici, zayıflatıcı ve sürekli tükenme hissi olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel, bilişsel ve duygusal bileşenleri içerir. Fiziksel olarak günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirecek enerjiye sahip olamama durumu, bilişsel konsantrasyon problemleri ve aktivitelere katılmak için motivasyon azlığı durumudur [79].

2.10.16. Nefes darlığı

Nefes darlığı fizyolojik ve psikolojik etkenlerin birbiriyle etkileşiminden kaynaklanan zor ve rahatsız edici soluma hissi ile ifade edilen çok boyutlu bir deneyim ve algıdır. Kronik solunum ve kardiyak problemlerde olduğu gibi PAH'ta da nefes darlığı normal aktiviteleri ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyen bir etkendir, aktivite sırasında ve hatta istirahat de görülmektedir. Aktivite sırasında görülen nefes darlığı hastaların en sık şikayet ettiği semptomdur. Respiratuar mekaniklerdeki bozulma nefes darlığına sebep olmaktadır. Aktivite sırasındaki nefes darlığının üst havayollarında, akciğerlerde, sağ atriyumda, pulmoner damarlarda ve göğüs duvarındaki reseptörlerden alınan sinyallerin karmaşık etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. PAH'ta nefes darlığının değerlendirmek için modifiye Borg ölçeği (MBÖ), modifiye Medical Research Council (MMRC) dispne ölçeği, Bazal Dispne indeksi ve Dispne-12 ölçeği sıklıkla kullanılmaktadır [12, 81, 82].

2.10.17. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kişinin yaşamının fiziksel, sosyal ve psikolojik alanlarında sağlığı ile ilgili memnuniyet durumunu gösterir. PAH'ta yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olan en temel etkenler nefes darlığı, fonksiyonel limitasyonlar, ilaç tedavilerinin yan etkileri, sosyal izolasyon, depresyon ve anksiyetedir. Hastaya uygulanan medikal tedavi pulmoner hemodinamikler ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlarken yaşam kalitesine etkisi yetersiz kalmaktadır [83]. Hastalığa özel sağlıkla ilgili yaşam kalitesini

değerlendiren “Minnesota Living with Heart Failure Pulmonary Hypertension Specific Version” ve “Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review” ölçekleri kullanılmaktadır [84, 85], ancak bu ölçeklerin Türkçe uyarlaması yoktur. Türkçe literatürdeki PAH çalışmalarda en sık Kısa Form 36 (SF-36), Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşam Anketi ve Nottingham Sağlık Profili kullanılmıştır [83, 85, 86].

2.10.18. Fiziksel inaktivite

Fiziksel aktivitenin azalması ve sedanter geçirilen sürenin artması PAH’lı hastalarda yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olmaktadır [87]. Egzersiz kapasitesinin azalmasıyla kötüleşen fiziksel aktivite katılımı egzersiz kapasitenin daha da azalmasında rol oynayan önemli etkenlerden biridir [88]. Literatürde bir çalışmada egzersiz eğitiminin fiziksel aktivite üzerine etkisi anket yöntemi [89] ile değerlendirilmiş, fiziksel aktivite seviyesinin arttığı bildirilmesine rağmen anket yönteminin güvenilir olmadığı vurgulanmıştır. Bir diğer çalışmada ise PAH hastalarının egzersiz eğitimi sonrası fiziksel aktivite seviyeleri akselerometre ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sadece fiziksel aktivite süresi ve inaktif geçen süre ile ilgili veri toplanmış ve sürelerin değişmediği bildirilmiştir [76].

2.10.19. Depresyon

Depresyon fiziksel kısıtlılıklara neden olarak fonksiyonel sonuç ölçümlerini etkileyen en önemli yan etkilerden biridir. Genel popülasyonda majör depresyon semptomları yaklaşık olarak %3-7 arasındadır. Kronik kalp yetersizliği hastalarında ise prevalans daha fazladır ve yaklaşık %30’dur. PAH’lı hastalarda %55 oranında depresif semptomlar ve %15 ise majör depresif bozukluk görülmektedir. Kronik kalp yetersizliği hastalarında depresif semptomlar davranışsal ve fizyolojik mekanizmalarla ilişkilidir. PAH’ta görülen depresif semptomların da benzer bir mekanizması olabilir; örneğin kardiyovasküler faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan nöroendokrin anormallikleri depresyona neden olabilmektedir [90]. Literatürde bir çalışma egzersiz eğitiminin depresyon şiddeti üzerine etkisini hasta tarafından doldurulan Hastane Depresyon ve Anksiyete ölçeği ile değerlendirmiştir [91].

2.11. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Tedavi Yaklaşımları

2.11.1. Medikal tedavi

Medikal tedavi ile hastaların semptomatik durumunda anlamlı iyileşme sağlanmakta ve hastalığın prognozundaki kötüleşme hızı yavaşlamaktadır. Bu etkilere karşın PAH tam iyileşme sağlanamayan kronik bir hastalıktır. Bu süreç hastaların fonksiyonel seviyesinin de değerlendirilerek destekleyici ve genel önlemlerin ve tedavilerin uygulandığı karmaşık tedavi yöntemlerini kapsamaktadır [54].

Antikoagülan tedavi

İPAH'ta in situ trombozis görülmektedir ve bu nedenle bu hastalarda antikoagülan tedavi önerilmektedir. Skleroderma ve konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH'ta ise antikoagülan kullanımı tartışmalı bir durumdur. Kontraendikasyon olmadığı durumlarda kronik intravenöz epoprostenol tedavisi verilen PAH hastalarına kateter kaynaklı tromboz riskinden dolayı antikoagülan önerilmektedir [20].

Diüretik tedavi

Dekompanse sağ kalp yetmezliği gelişen PAH hastalarında sıvı tutulumu, santral venöz basınçta artış, karaciğerde konjesyona bağlı büyüme, asit ve periferik ödem gelişebilir. Aşırı sıvı yüklenmesinin azaltılmasını sağlamak için diüretik tedavi tercih edilmektedir [13].

Digoksin

İPAH'ta digoksinin akut olarak kalp debisinde iyileşmeye sebep olduğu gösterilmiştir ancak kronik uygulamaların etkisi henüz bilinmemektedir. Atriyal taşiaritmi gelişen hastalarda ventrikül hızını yavaşlatmak için uygulanabilmektedir [13].

Kalsiyum kanal blokerleri

Vazodilatörlere akut cevabı olan İPAH hastalarında kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) uzun süreli kullanımı sağ kalımı artırmaktadır. Vazodilatatör cevap testine anlamlı yanıt veren hastalarda önerilmektedir [92].

Prostanoidler

Prostasiklin vasküler endotelden salınan bir metabolittir. Pulmoner ve sistemik dolaşıma etki eden potansiyel bir vazodilatatördür ve antiplatelet toplayıcı etkisi vardır. PAH'ta prostasiklinin metabolik süreçlerinde bozukluklar olduğu ve endojen prostasiklin üretimindeki bozukluğun PAH patogenezinde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Epoprostenol gibi sentetik prostasiklin, ilioprost, treprostinil veya beraprost gibi prostasiklin analogları PAH tedavisinde kullanılmaktadır [13, 93].

Endotel reseptör antagonistleri

Endotelin-1 pulmoner vasküler tonusun ve proliferasyonun artmasına neden olan potansiyel bir vazokonstriktör ve beyaz kas mitojenidir. PAH'ta ET-1 salınımı, üretimi, plazmadaki ve akciğer dokusundaki konsantrasyonları artmıştır ve ET-1 seviyeleri hastalığın şiddetiyle ilişkilidir [20]. Bosentan, sitaksentan ve ambrisentan PAH tedavisinde kullanılan ERA'lardır [13].

Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri

Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri vazodilatasyona sebep olmaktadır ve düz kas hücrelerinde proliferasyonu engellemektedir. Sildenafil ve tadalafil fosfodiesteraz inhibitörüdür ve PAB'da akut bir düşüşe neden olmaktadır [20, 94].

Kombinasyon tedavisi

Prostanoidler, ERA'lar, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve diğer yeni maddeler gibi PAH'a özgü ilaç sınıflarından birden çok ilacın eş zamanlı olarak kullanılmasıdır. Monoterapiye

yeterince yanıt vermeyen hastalara kabul edilmiş PAH ilaçlarıyla kombinasyon tedavisi tavsiye edilmektedir [13].

2.11.2. Oksijen tedavisi

Hipoksemi pulmoner sistemde vazokonstriksiyona neden olur. PAH hastalarında oksijen tedavisi ile pulmoner vasküler direncin azaldığı gösterilmiştir ve oksijen satürasyonu %90'ın üzerinde olacak şekilde ek oksijen desteği önerilmektedir. Eisenmenger sendromunda oksijen tedavisi tartışmalı bir konudur, ancak flobotomi ihtiyacını ve nörolojik komplikasyon sıklığını azaltabilir [20].

2.11.3. Cerrahi tedavi

PAH'ta özgül ilaç tedavilerinin geliştirilmesi ile hastalığın prognozunu yavaşlatma, hastaların semptomlarını kontrol altına alma, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanması ile akciğer transplantasyonu programlarına sevk edilen hasta sayısı azalmıştır. İlaç tedavisinden başarılı sonuç alınamayan hastalarda çift akciğer veya kalp-akciğer transplantasyonu bir seçenek olmaya devam etmektedir ve transplantasyonun ardından 5 yıllık sağ kalım %45-50'dir [13].

Eisenmenger sendromlu hastalarda ve foramen ovale açıklığı bulunan İPAH hastalarında açıklığı bulunmayan hastalara göre bir sağkalım üstünlüğü vardır, bu durum İPAH'ta tedavi amacıyla atriyal septostomi uygulanmasını desteklemektedir. Atriyal septostomi sağ kalpteki basınç ve hacim yükünü azaltmak için sağ kalpten sol kalp yönüne şant oluşturulan palyatif bir yöntemdir. Bu yöntem ile sağ ventriküldeki basınç azaltılabilir ve sol ventrikül ön-yükünde artış sağlanarak kalp debisi artırılabilir. Arteriyel oksijen desatürasyonuna rağmen sistemik oksijen taşıma kapasitesini artıran bir yöntemdir [13].

2.11.4. Egzersiz eğitimi

Aerobik egzersiz eğitimi

PAH'ta aerobik egzersiz eğitiminin birçok kanıtlanmış klinik faydası bulunmaktadır: zirveVO₂, kas kuvveti, 6DYT mesafesi ve egzersiz enduransında artış, hareket becerisi ve

yaşam kalitesinde iyileşme olmaktadır [95]. Aerobik egzersizin pulmoner kan akımını ve tepe akış hızını iyileştirdiğini gösteren bir çalışma vardır [96]. Egzersiz kapasitesinde ve fonksiyonel performanstaki bu iyileşmelerin en önemli mekanizması iskelet kaslarının aerobik özelliklerindeki iyileşmedir [97]. Literatürdeki çalışmalarda PAH'ta sürekli ve aralıklı aerobik egzersiz eğitimleri koşu bandı ve bisiklet ergometresinde yapılmıştır [15], üst ekstremitelerde sürekli aerobik egzersiz eğitiminin etkinliği ve güvenliği ise araştırılmamıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitiminin üst ekstremitelerde kaslarının egzersiz ve güç oluşturma kapasitesini artırdığı, üst ekstremitelerde hareketleri sırasında görülen semptomlara gösterilen tolerasyonu artırdığı ve kas koordinasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Üst ekstremiteleri içeren destekli ve desteksiz egzersizler üst ekstremitelerde ve gövde kaslarının kuvvet oluşturma kapasitesini artırarak yardımcı solunum kaslarının solunuma destek verme kapasitesini olumlu etkilemektedir [17]. Kalp yetmezliğinde yapılan çalışmalarda fiziksel fonksiyondaki kayıpların günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede zorluklara sebep olduğu gösterilmiştir. Bu aktiviteler sırasında çoğunlukla üst ekstremiteler kullanılmaktadır. Bu sebeple üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitimi ile aktivite performansında iyileşmeler sağlanabilmektedir. Ayrıca alt ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitimi sırasında karşılaşılan pulmoner ve kardiyak kısıtlılıklar sebebiyle sürdürmede zorluklar yaşayan kalp yetmezliği hastalarında üst ekstremitelerde egzersiz eğitimi daha az semptom ile egzersiz kapasitesini artırmak için kullanılan bir rehabilitasyon yöntemidir [18].

Aerobik egzersiz eğitiminin PAH'ta hemodinamik parametreler ve endotel fonksiyonu üzerine etkisini araştırarak sınırlı sayıda çalışma vardır [98]. Bu çalışmada NO-aracılı endotel bağımlı gevşemenin pulmoner vasküler sistemde vazoregülasyonun önemli bir parçası olduğu bulunmuştur. Normal fizyolojik fonksiyonu olan hayvan modellerinde aerobik egzersizin NO-aracılı vazodilatasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu adaptasyon aerobik egzersiz sırasında endotel NO sentezini artıran damar içi koparma stresinin artmasından kaynaklanmaktadır. PAH'ta ise NO-aracılı vazodilatasyon mekanizmasının bozulduğu gösterilmiştir. PAH'lı hastalarda aerobik egzersizin NO-aracılı vazodilatasyonu artırıp artırmadığı ve böylelikle PAB'ı azaltma etkisinin olup olmadığı kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerektiği önerilmiştir [98].

Literatürde PAH hastalarında aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır [89, 96, 97, 99-110]. Bu çalışmalardan yalnızca üç tanesinde tek başına alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi uygulanmış ve bu eğitimler koşu bandında veya bisiklet ergometresinde yapılmıştır [89, 100, 108] ve sadece iki tanesi rastgelelenmiş kontrollü çalışmadır [89, 108]. Diğer çalışmalarda ise alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi dirençli egzersiz eğitimi ve solunum terapisi ile birleştirilerek uygulanmıştır [96, 97, 99, 101-107, 109, 110]. Sonuç olarak, literatürde sadece alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin etkisini gösteren çalışmalar sınırlıdır ve üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin araştırıldığı çalışma ise yoktur. Bu çalışmalarda sonuç ölçümü olarak çoğunlukla 6-DYT yürüme mesafesi, zirveVO₂ ve yaşam kalitesi kullanılmıştır. Yedi çalışmada sonuç ölçümünde KPET yapılmış [100, 101, 103, 106, 107, 111, 112], bir çalışmada solunum kas kuvveti ölçülmüştür [110] ve bir çalışmada fiziksel aktivite seviyesi anket [89] ile bir çalışmada metabolik holter [76] değerlendirilmiştir. Literatürde aerobik egzersiz eğitiminin solunum kas kuvveti ve fiziksel aktivite seviyesine etkisini objektif ve altın standart yöntemlerle değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır.

Dirençli egzersiz eğitimi

Kronik kardiyak hastalıklarda periferik kas zayıflığı diğer klinik semptomlara eşlik etmektedir. PAH'ta da periferik kas zayıflığının en önemli klinik semptomlardan biri olduğu gösterilmiştir. Kardiyak hastalıklarda hafif-orta şiddetteki dirençli egzersiz eğitimi kas kuvveti, enduransı ve kütlesinde artışı sağlayan etkili bir yöntemdir [113]. Literatürdeki beş çalışmada dirençli egzersiz eğitimi diğer egzersiz tipleriyle kombine edilerek uygulanmıştır. Dirençli egzersiz eğitimi büyük kas gruplarına serbest ağırlıklarla uygulanmıştır. İş yükü olarak hafif (0,5-1 kg) ve orta şiddet (1 maksimum tekrarın %50-70'i) tercih edilmiştir [97, 101-104]. Literatürde tek başına dirençli egzersiz eğitiminin etkisini değerlendiren çalışma yoktur.

Solunum kas eğitimi

PAH hastalarında görülen inspiratuar kas zayıflığı egzersiz sırasında görülen dispne ve yorgunluğun artması ile ilişkilidir [9]. Kalp yetersizliği olan hastalarda uygulanan 6 haftalık inspiratuar kas eğitimi sonrasında hastaların egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti artmış, depresyon düzeyi ve dispne algısı azalmıştır [114]. PAH

hastalarında solunum kas eğitimi aerobik egzersiz eğitimi ve dirençli egzersiz eğitimi ile birleştirilerek uygulanmıştır [99, 104-107]. PAH ve PH hastalarında yapılan birer çalışmada ise tek başına uygulanan inspiratuar kas kuvvet eğitiminin solunum kas kuvvetinde ve egzersiz kapasitesinde artış, yaşam kalitesinde iyileşme, dispne ve yorgunluk algısında azalma sağladığı gösterilmiştir [16, 115].

Nöromusküler elektrik stimülasyonu

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kalp yetersizliği ve torak kanserleri gibi kronik ve ilerlemiş hastalıklarda nöromusküler elektrik stimülasyonunun (NMES) egzersiz kapasitesini ve quadriceps femoris kas kuvvetini artırdığı gösterilmiştir [116]. PAH'ta NMES'in etkisi henüz araştırılmamıştır.

Psikososyal destek ve hasta eğitimi

PAH'ta tedavi yöntemlerinin ve çeşitlerinin artması ve iyileştirilmesi sağ kalım oranlarının artmasını sağlamaktadır. Hastayı kendi sağlık bakımının merkezine yerleştiren, hastanın günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesine odaklanılan bütüncül yaklaşımlar önem kazanmaya başlamıştır. Hastanın bu bütüncül yaklaşımlara dahil olması ihtiyacı olan psikososyal desteğin zamanında, yüksek kaliteli ve etkin eğitimin sağlanması ve etkin hasta katılımı ile psikososyal iyileşme mümkün olmaktadır [117].

Son 11 yılda yapılan çalışmalarda PAH hastalarında uygulanan çeşitli aerobik ve dirençli egzersiz programları, solunum kas ve hasta eğitimleri kardiyak rehabilitasyon programlarının içeriğinde yer almıştır. Literatürde PAH hastalarında üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti ve fiziksel aktivite seviyesi üzerine etkilerini objektif ve altın standart yöntemlerle araştıran çalışma yoktur. Çalışmamız PAH hastalarında uygulanan üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini egzersiz kapasitesini 6-DYT ve KPET ile birleştirerek ve diğer sistemler üzerindeki etkilerini periferik ve solunum kas kuvvetini değerlendirerek ve fiziksel aktivite seviyesini geçerli ve güvenilir bir yöntem olan metabolik holter ile değerlendiren ilk çalışma olması yönüyle literatüre veri sağlayacağı ve sonraki çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı PAH hastalarında üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti, solunum fonksiyonları, fiziksel aktivite düzeyi, nefes darlığı, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırmaktır.

Çalışmamızın hipotezleri şunlardır;

PAH'lı hastalarda uygulanan üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi hastaların;

H₁: Fonksiyonel egzersiz kapasitesini artırır.

H₂: Solunum kas kuvvetini artırır.

H₃: Periferik kas kuvvetini artırır.

H₄: Solunum fonksiyonlarını iyileştirir.

H₅: Nefes darlığı, yorgunluk veya depresyon algısını azaltır.

H₆: Fiziksel aktivite seviyesini artırır.

H₇: Yaşam kalitesini iyileştirir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalından ve Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinden Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümüne Kasım 2014-Mayıs 2017 tarihleri arasında kardiyopulmoner rehabilitasyon için yönlendirilen PAH tanısı ile takip edilen klinik olarak stabil hastalar dahil edildi.

3.1.1. İşleme kriterleri

1. PAH tanısı, ESC/ERS tarafından belirlenen ölçütlere göre, (grup 1 pulmoner hipertansiyon) konulan [57],
2. 18-65 yaşında olan,
3. Son üç aydır standart medikal tedavi uygulanan hastalar çalışmaya alındı.

3.1.2. Dışlama kriterleri

1. Koopere olamayan,
2. Fonksiyonel kapasiteyi etkileyecek ortopedik veya nörolojik problemi bulunan,
3. Pnömoni veya başka bir akut enfeksiyonu olan,
4. Değerlendirme ve egzersiz eğitimini engelleyebilecek problemleri olan,
5. Evre 4 kalp yetmezliği olan,
6. Takip sırasında medikal tedavisinde değişiklik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma dizaynı

Çalışma ileriye dönük, rastgele, kontrollü ve çift kör olarak planlandı. Hastalar bilgisayar programı kullanılarak sistematik olarak rastgellendi, eğitim ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. PAH tanısı kardiyologlar tarafından ECS/ERS tarafından belirlenen ölçütlere göre konuldu [57] ve tüm hastaların PAH'a sebep olan problemler ve eşlik eden belirti ve

bulgulara yönelik gerekli muayeneleri ve tedavileri yapıldı. PAH hastalarında üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti, solunum fonksiyonları, yaşam kalitesi, fiziksel aktivite seviyesi, dispne, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkileri araştırıldı. Hastaların solunum fonksiyonları spirometre, fonksiyonel egzersiz kapasitesi 6-DYT sırasında uygulanan KPET, solunum kas kuvveti elektronik ağız basınç ölçüm cihazı, periferik kas kuvveti dijital el dinamometresi, fiziksel aktivite seviyesi çok sensörlü metabolik holter, nefes darlığı modifiye Borg ölçeği ve modifiye Medical Research Council dispne ölçeği, yorgunluk Yorgunluk Şiddet ölçeği, yaşam kalitesi Kısa Form 36 (SF-36) yaşam kalitesi ölçeği ve depresyon Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme ölçeği (MÂDDÖ) ile değerlendirildi. Eğitim grubuna maksimal kalp hızının %50-80'inde üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi uygulandı. Kontrol grubuna ise solunum egzersizi ve alternatif kol hareketleri öğretildi ve ev programı olarak verildi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14/07/2014 tarihinde etik kurul onayı alındı (Karar no:351) (EK 1). Çalışmaya katılan hastalara çalışmanın kapsamı ve amacı anlatılarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı (EK 2).

3.2.2. Körlük

Çalışma çift kör olarak planlandı. Hastalar eğitim öncesi ve sonrası farklı iki fizyoterapist tarafından değerlendirildi. Her iki fizyoterapist de hastaların hangi gruba dahil olduğunu ve hastalar da dahil oldukları gruba hangi eğitimin uygulanacağını bilmiyordu. Her hasta bir diğer hastadan farklı zamanda değerlendirildi ve tedavi edildi.

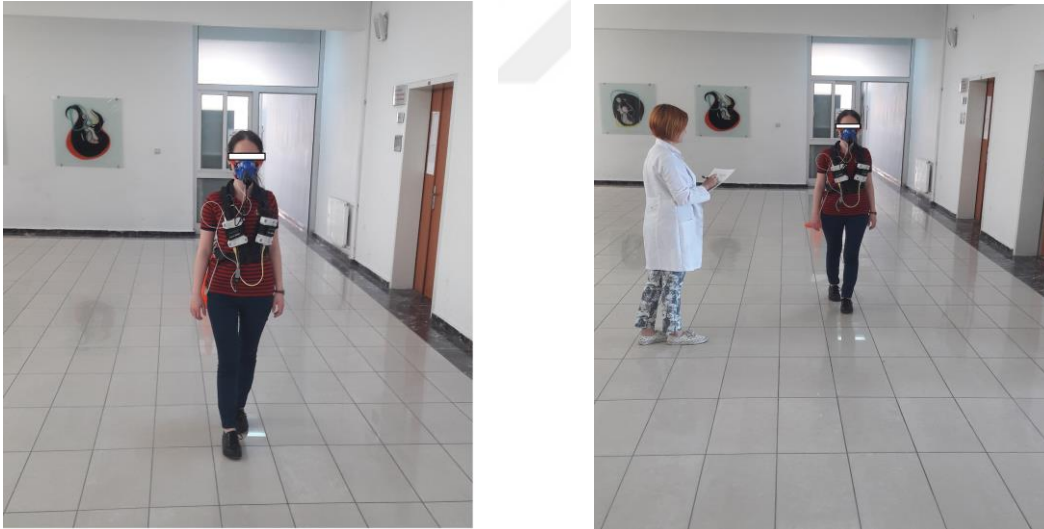
3.2.3. Değerlendirme yöntemleri

Hastaların PAH etiyolojisi ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum) kaydedildi. Hastaların boy uzunluğu (cm) ve vücut ağırlığı (kg) ölçüldü ve kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı/boy² (kg/m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Hastalar kaşektik (VKİ≤18,5 kg/m²), normal (VKİ=18,6-24,9 kg/m²), fazla kilolu (VKİ=25,0-29,9 kg/m²) ve obez (VKİ≥30,0 kg/m²) olarak sınıflandırıldı [118]. PAH hastalık süresi (ay), özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri ve cerrahi hikâyesi kaydedildi. Dünya Sağlık Örgütü PAH fonksiyonel sınıflandırmasına göre belirlenen hastalık evresi kaydedildi [57]. Ekokardiyografi sonuçları, varsa sağ kardiyak kateterizasyon sonuçları,

kullanılan ilaçlar ve laboratuvar sonuçları hastaların dosyalarından kaydedildi. Sigara kullanımı sorgulandı ve paketyıl olarak hesaplandı. Sigara bırakma süresi (yıl) olarak kaydedildi. Hastaların egzersiz alışkanlığı sorgulandı, egzersizin tipi, frekansı ve süresi kaydedildi. Hastaların ağırları ve pulmoner sağlık hikâyesi sorgulandı.

Fonksiyonel egzersiz kapasitesi

Fonksiyonel egzersiz kapasitesi 6-DYT ile değerlendirildi. Altı-DYT Amerikan Toraks Derneği (ATS) ölçütlerine göre yapıldı [65]. Test taşınabilir ergospirometre (Oxycon Mobile; Viasys Healthcare, Hoechberg, Almanya) kullanılarak yapıldı. Test öncesinde, sırasında, sonrasında ve toparlanmada kalp hızı, SpO₂, sistolik ve diyastolik kan basıncı, solunum frekansı, dispne ve yorgunluk algılaması kaydedildi. SpO₂ oksijen sensörlü kulak probu (Nonin Xpod, Nonin Medical, Inc., ABD) ve kalp hızı 12 derivasyonlu EKG (CareFusion, Pulse Biomedical, Inc., Winterlingen, Almanya) ile ölçüldü. Dispne ve yorgunluk algılaması modifiye Borg ölçeği ile değerlendirildi [119] (Resim 3.1).



Resim 3.1. Kardiyopulmoner egzersiz test sistemi ile birlikte altı dakika yürüme testi

Test öncesinde, sırasında, sonrasında ve toparlanmada her altı solukta oksijen tüketimi (VO₂kg ve VO₂) (ml/kg/dk ve ml/dk), zirve oksijen tüketimi (%zirveVO₂), karbondioksit üretimi (VCO₂) (ml/dk), solunum değişim oranı (RER), MET (metabolik eşitlik), anaerobik eşik (AE) (%), kalp hızı (KH) (atım/dk), kalp hızı rezervi (KHR) (atım/dk), oksijen nabızı (O₂/KH) (ml/atım), dakika ventilasyonu (V_E) (l/dk), tidal volüm (V_T) (L), solunum frekansı (SF) (soluk/dk), solunum rezervi (SR) (%), oksijen için ventilatuar eşitlik

(V_E/V_{O_2}), karbondioksit için ventilatuar eşitlik (V_E/V_{CO_2}), soluk sonu karbondioksit basıncı (P_{ETCO_2}) (mmHg), soluk sonu oksijen basıncı (P_{ETO_2}) (mmHg) ve SpO_2 ölçüldü [120].

Tüm testlerde ölü boşluk hacmi 30 ml'den az olan yüz maskesi, solunum frekansını ve tidal hacimi ölçen akım sensörü, oksijen ve karbondioksit analizörü sensör ünitesi, veri depolama ünitesi ve uzun mesafede veri transferi sağlayan telemetri ünitesi kullanıldı. Yelek, batarya ve maskeler dahil olmak üzere taşınabilir spirometrenin toplam ağırlığı 950 gramdı (g) ve ergospirometrenin bütün üniteleri yelek üzerindeki ceplere yerleştirilerek hastaya giydirildi. Her test öncesinde gaz analizörü ve türbinler kalibre edildi. Test sırasında test alanında hastanın yakınında bir fizyoterapist ve bilgisayar başında bir fizyoterapist vardı [66, 121]. Hastalara test sırasında rahat ayakkabı ve kıyafet giymeleri söylendi. Hastalar teste başlamadan önce oksijen tüketimi ve ventilasyon dengeli düzeye ulaşana ve dinlenene kadar en az 10 dk boyunca test alanında oturma pozisyonunda dinlendirildi. Teste başlamaya hazır olduklarında hastalara maske takıldı ve istirahat verileri kaydedildi. Test başlamadan önce hastalardan iki koni ile işaretlenmiş 30 metrelik düz koridorda altı dakika boyunca kendi yürüme tempolarında olabildiğince hızlı ancak koşmadan düz bir rotada yürümeleri istendi. Yüz maskesinin içinde ağızdan veya burundan nefes alabilecekleri ancak test sırasında konuşmamaları gerektiği ifade edildi. Ayrıca hastalara test sırasında çok şiddetli nefes darlığı veya göğüs ağrısı, baş dönmesi, gözlerde kararma veya mide bulantısı hissedersen hemen haber vermeleri gerektiği söylendi. Test sırasında isterlerse oturup dinlenebilecekleri, dinlenir dinlenmez teste devam etmeleri ve bu sürenin teste dahil edileceği anlatıldı. Hastaları cesaretlendirmek için her bir dakikada standart “çok iyi gidiyorsunuz” ifadesi kullanıldı ve kalan süre hatırlatıldı. Test boyunca ekran başındaki fizyoterapist sürekli hastanın EKG ve diğer tüm parametrelerini takip ve kontrol etti. Test sonunda 6DYT mesafesi metre cinsinden kaydedildi. Aynı gün içerisinde test iki kez tekrarlandı ve hastalar her iki test arasında en az yarım saat dinlendirildi. Yapılan iki testten yürüme mesafesi uzun olanı analiz için seçildi [65, 66, 121]. Testin PAH hastaları için klinik anlamlılığı 33 metredir [68]. Sağlıklı yetişkin bireylerde 6DYT mesafe değerinin yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlığına göre normal değerleri bulunmaktadır. Beklenen 6DYT mesafesinin hesaplanması için Troosters ve arkadaşlarının aşağıda verilen referans eşitliği kullanıldı [122].

Beklenen 6DYT mesafesi (m) = $218 + [(5,14 \times \text{boy}) - (5,32 \times \text{yaş})] - [(1,80 \times \text{vücut ağırlığı}) + (51,31 \times \text{cinsiyet})]$ (1-erkek, 0-kadın)

Solunum kas kuvveti

Solunum kas kuvveti taşınabilir, elektronik ağız basınç ölçüm cihazı (Micro Medical MicroRPM, İngiltere) ile ölçüldü. Ağız basınç ölçümü solunum kas kuvvetinin değerlendirilmesinde klinikte en sık kullanılan, kişinin eforunu gerektiren ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu yöntemle maksimal inspiratuar basınç (MİP) ve maksimal ekspiratuar basınç (MEP) ölçülür. Solunum yolunu kapatan bir kapağa karşı maksimal inspirasyon ve ekspirasyon sırasında ölçülen basınçlardır. Testler oturma pozisyonunda, burun klipsi takılarak yapıldı. MİP ölçümü sırasında bireye rezidüel hacimde maksimum ekspirasyon yaptırıldı, ardından solunum yolunu kapatan valfe karşı hızlı ve derin inspirasyon yapması ve bunu 1-3 saniye sürdürmesi istendi (Müller manevrası). MEP ölçümü sırasında bireye total akciğer kapasitesinde maksimal inspirasyon yaptırıldı, ardından solunum yolunu kapatan valfe karşı hızlı ve derin ekspirasyon yapması ve bunu 1-3 saniye sürdürmesi istendi (Valsalva manevrası). Test en iyi sonuç elde edilene ve kadar tekrarlandı (en az 7-8 ölçüm) ve yapılan ölçümler arasından en yüksek değer seçildi (Resim 3.2). Ölçülen en iyi iki değer arasında %5'den fazla fark varsa test tekrar edildi [123]. MİP değerinin minimal klinik anlamlılık değeri olarak 11 cmH₂O alındı [124]. Beklenen MİP ve MEP değerlerinin hesaplanması için Black ve Hyatt'ın aşağıda verilen referans eşitlikleri kullanıldı [125].

Erkek:

20-54 yaş MIP: $129 - (\text{Yaş} \times 0,13)$

55-80 yaş MIP: $120 - (\text{Yaş} \times 0,25)$

Kadın

20-54 yaş MIP: $100 - (\text{Yaş} \times 0,39)$

55-86 yaş MIP: $122 - (\text{Yaş} \times 0,79)$

Erkek

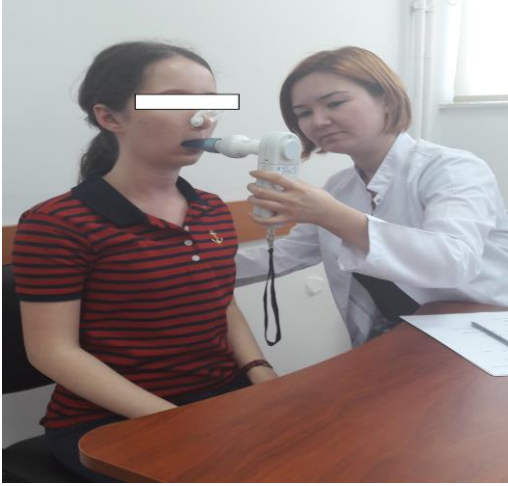
20-54 yaş MEP: $229 + (\text{Yaş} \times 0,08)$

55-80 yaş MEP: $353 - (\text{Yaş} \times 2,33)$

Kadın

20-54 yaş MEP: $158 - (\text{Yaş} \times 0,18)$

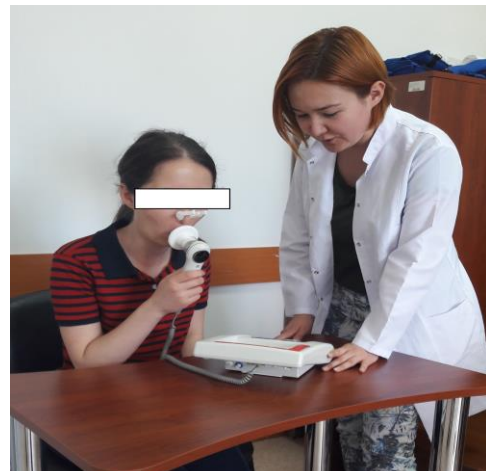
55-86 yaş MEP: $210 - (\text{Yaş} \times 1,14)$



Resim 3.2. Solunum kas kuvveti ölçümü

Solunum fonksiyon testi

Solunum fonksiyon testi taşınabilir spirometre (Cosmed, Class II, İtalya) ile ölçüldü. ATS/ERS ölçütlerine göre zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV_1), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV_1/FVC), tepe ekspiratuar akım hızı (PEF) ve zorlu ekspirasyon ortası akım hızı ($FEF_{25-75\%}$) ölçüldü [126]. Test oturma pozisyonunda yapıldı. Birbiri ile %95 oranında uyumlu ve teknik olarak kabul edilebilir en az üç manevradan en iyisi istatistiksel analiz için seçildi (Resim 3.3) [127, 128]. Solunum fonksiyon testi parametreleri yaş, boy, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre beklenen değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi [126].



Resim 3.3. Solunum fonksiyon testi

Periferik kas kuvveti

Bireylerin omuz abdükörleri, omuz fleksörleri ve diz ekstansörleri kas kuvveti taşınabilir el dinamometresi (JTECH Power Track Commander, Baltimore, ABD) kullanılarak ölçüldü. Her bir kasın testi sağ ve sol taraf için üç kez tekrarlandı. Dominant tarafın en yüksek değeri Newton (N) olarak kaydedildi ve analize alındı (Resim 3.4). Beklenen kas kuvveti değerlerinin hesaplanması için Bohannon'un referans eşitlikleri kullanıldı [129]. Diz ekstansörleri kas kuvveti değişiminin PAH hastalarına özel minimal klinik anlamlılığı yoktur, ancak Knols ve arkadaşlarının farklı bir hastalık grubu için belirlediği minimal klinik anlamlılık değeri kullanıldı [130].

Omuz abdükörleri (N): $178,90 - (77,1 \times \text{cinsiyet}) - (1,128 \times \text{yaş}) + (0,134 \times \text{vücut ağırlığı})$
 Diz ekstansörleri (N): $465,22 - (84,7 \times \text{cinsiyet}) - (4,803 \times \text{yaş}) + (0,325 \times \text{vücut ağırlığı})$
 (kadın=1,erkek=0)

El kavrama kuvveti ise kavrama dinamometresi (Jamar, Fabrication Enterprises Inc, Irvington, ABD) kullanılarak ölçüldü. Sağ ve sol taraf için ölçüm üç kez tekrarlandı. Dominant tarafın en yüksek değeri kilogram kuvvet (kgF) olarak kaydedildi (Resim 3.4). Beklenen kas kuvveti değerinin hesaplanması için Mathiowetz ve arkadaşlarının aşağıda verilen referans eşitliği kullanıldı [131].

El kavrama kuvveti (kgF): $62,68 - (0,5179 \times \text{yaş}) + (17,14 \times \text{cinsiyet})$ (erkek=1, kadın=0)



Resim 3.4. Periferik kas kuvveti ölçümü

Nefes darlığı algılaması

Nefes darlığı algılaması modifiye Borg ölçeği ve Modifiye Medical Research Council dispne ölçeği ile değerlendirildi.

Modifiye Borg ölçeği bireylerin istirahat ve/veya aktivite sırasındaki nefes darlığı algılamasını 0-10 puan arasında puanlayan subjektif bir ölçektir. En düşük 0 puan “hiç yok” ve en yüksek puan 10 “çok şiddetli” nefes darlığını ifade etmektedir (Çizelge 3.1) [119].

Çizelge 3.1. Modifiye Borg ölçeği [119]

0	Hiç yok
0,5	Çok, çok hafif (sadece fark edilecek kadar)
1	Çok hafif
2	Hafif
3	Orta
4	Biraz ciddi
5	Ciddi
6	
7	Çok ciddi
9	
10	Çok, çok ciddi

MMRC dispne ölçeği günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki nefes darlığını değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Hastaların nefes darlığına ilişkin beş ifade arasından nefes darlığı algılamasını en iyi tanımlayan değeri seçtiği 0-4 arasında puanlanan bir ölçektir. Hastanın aldığı puan arttıkça nefes darlığı algısı da artmaktadır. Bireysel olarak ya da görüşmeci tarafından sorgulanarak uygulanabilir (Çizelge 3.2) [132, 133]. MMRC dispne ölçeğinin minimal klinik anlamlılık değeri 1 puan olarak alındı [134].

Çizelge 3.2. Modifiye Medical Research Council dispne ölçeği [133]

0	Şiddetli egzersiz dışında nefes darlığı yok.
1	Düz yolda hızlı yürürken veya hafif bir yokuşu çıkarken nefes darlığı var.
2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda kendi yaşındaki insanlardan daha yavaş yürüyor veya düz yolda kendi hızında yürürken nefes almak için durması gerekiyor.
3	Ortalama 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefes almak için durması gerekiyor.
4	Nefes darlığı nedeni ile ev dışına çıkamıyor veya giyinip soyunurken nefes darlığı oluyor.

Fiziksel aktivite seviyesi

Fiziksel aktivite seviyesi çok sensörlü metabolik holter (Sensewear, BodyMedia, Inc., Pittsburgh, ABD) ile değerlendirildi. Hastalar metabolik holteri dominant olmayan kolun triseps brachii kasının üzerinde 24 saat/2 gün boyunca taktılar [135]. Hastalara cihazı sadece banyo yaparken çıkarmaları söylendi. Metabolik holter hareketi (üç boyutlu akselerometre), galvanik deri cevabını, derinin sıcaklığını ve ısısını ölçer. Cihaz ile ölçülen parametreler toplam enerji harcaması (joule/gün), aktif enerji harcaması (joule/gün), fiziksel aktivite süresi (dk/gün), ortalama MET (MET/gün), adım sayısı (adım/gün), yatarak geçen süre (dk/gün) ve uyku süresidir (dk/gün) [136]. İki gün boyunca ölçülen parametreler “BodyMedia SenseWear® 7.0 Software” programı ile analiz edildi.

Hastaların adım sayılarına göre fiziksel aktivite seviyesi; <5000 adım/gün=inaktif, 5000-7499 adım/gün=az aktif, 7500-9999 adım/gün=biraz aktif, ≥ 10000 adım/gün=aktif, >12500 adım/gün=çok aktif olarak sınıflandırılmıştır [137]. Hastaların ortalama MET seviyelerine göre fiziksel aktivite seviyesi; <1,5 MET/gün=inaktif, 1,6-2,9 MET/gün=az aktif, 3-5,9 MET/gün=orta aktif ve >6 MET/gün=çok aktif olarak sınıflandırılmıştır [138].

Yorgunluk değerlendirmesi

Yorgunluk seviyesi Yorgunluk Şiddet ölçeğinin (YŞÖ) Türkçe uyarlaması ile değerlendirildi. Bireyin kendisinin uyguladığı, yorgunluk algısını belirlemek için kullanılan bir ölçektir. Ölçek dokuz maddeden oluşur, her madde 1-7 arasında puanlanır. Ölçekten alınan toplam puanın artması bireyin yorgunluk şiddetinin arttığını göstermektedir. Ölçekten alınan puan kesme noktası olan 36 puanın üstünde olduğunda bireyler şiddetli yorgun olarak sınıflandırılmaktadır [139].

Yaşam kalitesi

Yaşam kalitesi Kısa Form-36'nın (SF-36) Türkçe uyarlaması ile değerlendirildi. Ölçek kişinin kendisinin cevapladığı 36 maddeden oluşur ve sağlıkla ilgili fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, enerji, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık olmak üzere sekiz alt dalı değerlendirir. Fiziksel sağlık ve mental sağlık olmak üzere iki toplam puanı vardır. Her bir alt dal ve ölçek toplam puanları 0-100

arasında puanlanır ve alınan puan arttıkça sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de artar. Sağlıklı Türk bireylere ait normal değer aralıklarına göre de yorumlanmaktadır [140, 141].

Depresyon seviyesi

Depresyon seviyesini değerlendirmek için Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme ölçeğinin Türkçe uyarlaması kullanıldı [142]. Ölçek klinisyen tarafından değerlendirilen 10 sorudan oluşmaktadır. Her soru farklı bir semptomu sorgulamaktadır. Bu semptomlar görünen keder, ifade edilen keder, içsel gerginlik, uykuda azalma, iştah azalması, dikkatini toplamada güçlük, bitkinlik/yorgunluk, hissedememe, kötümser düşünceler ve intihar düşünceleridir. Her bir madde 0-6 arasında puanlanmaktadır. Yüksek puanlar depresyon şiddetinin arttığını ifade etmektedir. Altı puandan az puanlar depresyon semptomlarının olmadığını, 7-19 puan hafif depresyonu, 20-34 puan orta derecede depresyonu ve 34 puanın üstü puanlar şiddetli depresyonu göstermektedir [143, 144].

3.3. Üst Ekstremitte Aerobik Egzersiz Eğitimi

Rastgele yöntemle eğitim ve kontrol grubuna ayrılan PAH hastalarından eğitim grubuna, üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi uygulandı. Aerobik egzersiz eğitimi kol ergometresi (Monark® Rehab Trainer 881e, Vansbro, İsveç) ile, altı hafta boyunca, haftada üç gün ve 15-45 dakika fizyoterapist gözetiminde uygulandı. Eğitim iş yükü kol ergometresinde egzersiz testi yapılarak maksimal kalp hızının %50-80'inde ve/veya dispne şiddeti modifiye Borg Ölçeği'ne göre 3-4 puan ve 45-50 devir/dakika olacak şekilde ayarlandı [145]. Hastalar arkalıklı bir sandalyede dik oturtuldu ve ergometrenin pedal tutamağı omuz hizasında ayarlandı. Her hasta için egzersiz eğitimi takibi için iş yükünün, egzersiz süresinin ve vital bulguların kaydedildiği standart bir takip formu kullanıldı (EK 3). Egzersiz eğitimi öncesinde, sırasında, sonrasında ve toparlanmada kalp hızı kalp hızı monitörü ile (Polar Electro Oy, Kempele, Finlandiya), kan basıncı, SpO₂ taşınabilir pulse oksimetre ile (Nonin Model 2500C, Nonin Medical Inc., Plymouth, İngiltere) ve solunum frekansı ölçüldü. Dispne, genel yorgunluk ve kol yorgunluğu modifiye Borg ölçeği ile değerlendirildi. İş yükü artışları eğitim kalp hızına uygun olacak şekilde 2,5-5 watt/hafta olarak artırıldı (Resim 3.5).

Kontrol grubuna solunum egzersizleri ve alternatif kol hareketleri ev programı olarak verildi. Alternatif kol hareketlerini 40 defa/seans, 3 seans/gün ve solunum egzersizlerini 120 adet/gün, yedi gün/hafta ve altı hafta boyunca yapması söylendi. Kontrol grubundaki hastalar iki haftada bir telefonla aranarak ev programları kontrol edildi ve hastalardan günlük tutmaları istendi.



Resim 3.5. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi

3.4. İstatistiksel Analiz

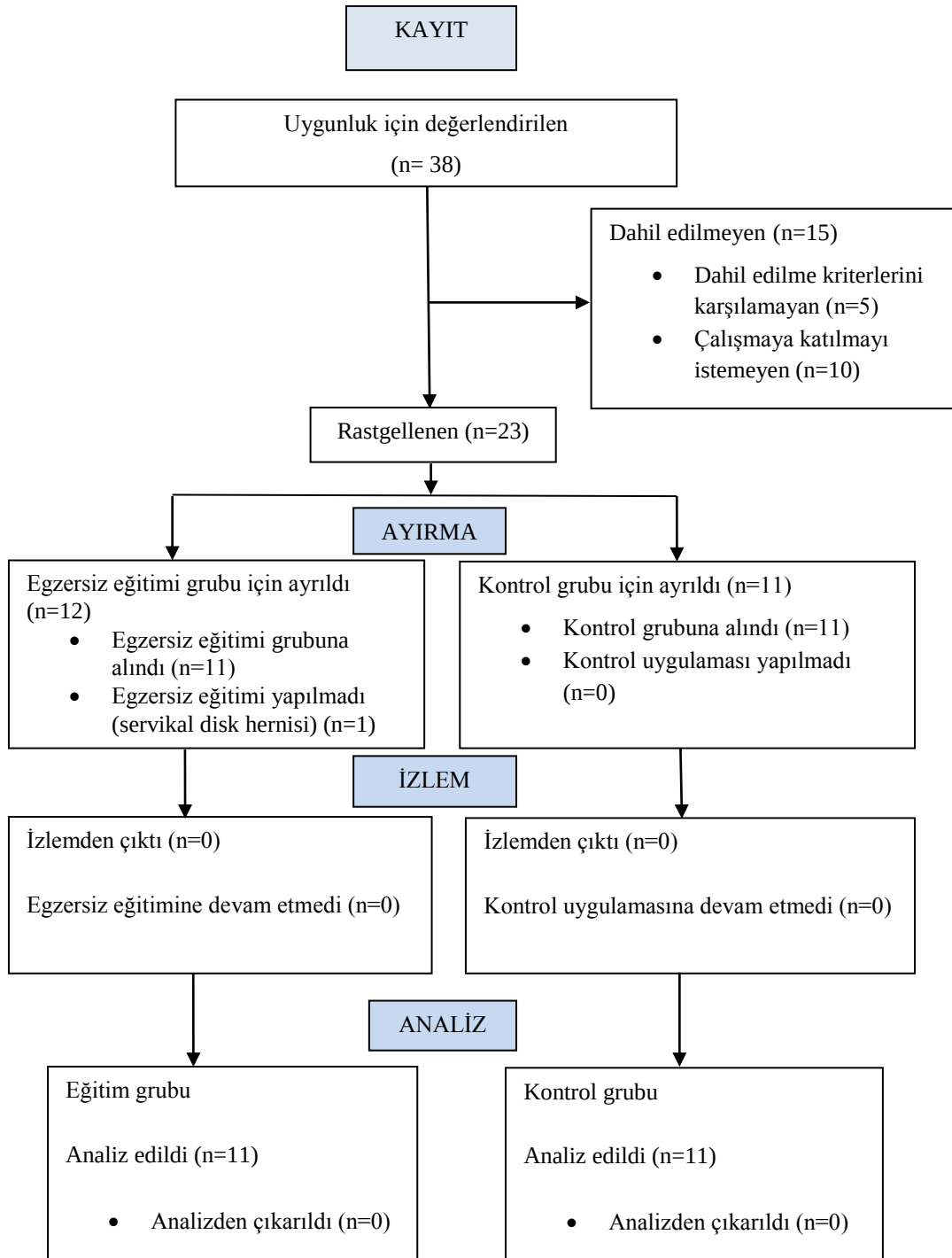
İstatistiksel analiz için Windows tabanlı SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, ABD) istatistik programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, sayımla belirtilen değişkenler için yüzde (%) değeri verildi. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi değerleri normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi (Student t test) kullanıldı. Gruplar arası fark ortalama±standart sapma ve %95 güven aralığı (%95 CI) kullanılarak verildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki fark ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. Sayılamayan veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. “İntention to treat analizi” (tedavi amaçlı analiz) kullanıldı. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti, solunum fonksiyonları, yaşam kalitesi, fiziksel aktivite düzeyi, dispne, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmak için iki

yönlü ANCOVA testi uygulandı. Post-hoc karşılaştırmalar syntax yazılarak Bonferonni testi kullanılarak yapıldı. Yüzde ile belirtilen değişkenlerin eğitim sonrası gruplar arası değişimi Cohran's Q testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde yanılma olasılığı $p<0.05$ olarak belirlendi [146, 147].



4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalından ve Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinden Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümüne kardiyopulmoner rehabilitasyon için yönlendirilen 38 PAH hastası (21-65 yıl) dahil edildi. Araştırmaya katılan tüm hastalara gerekli standart medikal tedaviler kardiyologlar tarafından uygulandı. On beş hasta işleme kriterlerine uymadığı veya çalışmaya katılmayı istemediği için çalışma dışı bırakıldı. Yirmi üç hasta sistematik olarak rastgelelendi ve eğitim ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Eğitim grubundan bir hasta ortopedik problem sebebiyle çıkarıldı. İzlem sırasında eğitim ve kontrol grubundan ayrılan hasta olmadı. Çalışmada eğitim ve kontrol gruplarından 11'er hastanın verileri analize alındı (Şekil 4.1). Eğitim grubuna maksimal kalp hızının %50-80'inde üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi üç gün/hafta altı hafta boyunca uygulandı. Kontrol grubuna ise yedi gün/hafta ve altı hafta boyunca 40 defa/seans, üç seans/gün alternatif kol hareketleri ve 120 adet/gün solunum egzersizleri verildi.



Şekil 4.1. Egzersiz eğitimi ve kontrol grubu hastalarının CONSORT akış diyagramı

Eğitim grubundaki hastaların yaş ortalaması $35,00 \pm 13,68$ yıl, boy uzunluğu ortalaması $156,72 \pm 5,93$ cm, vücut ağırlığı ortancası 50 (38-100) kg, VKİ ortalaması $23,86 \pm 7,59$ kg/m^2 , transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen PAB ortalaması $72,6 \pm 25,59$ mmHg ve hastalık süresi ortancası 2 (0,4-30) yıldır. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $40,18 \pm 14,47$ yıl, boy uzunluğu ortalaması $157,45 \pm 7,62$ cm, vücut ağırlığı ortancası 50 (43,3-73) kg, VKİ ortalaması $21,75 \pm 4,46$ kg/m^2 , transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen PAB ortalaması $84,36 \pm 31,30$ mmHg ve hastalık süresi ortancası 19 (4-28) yıldır. İki grubun yaş, boy uzunluğu, VKİ ve PAB ortalamaları ve vücut ağırlığı ortancası istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$). Eğitim grubunun hastalık süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha azdı (Çizelge 4.1, $p = 0,038$). Eğitim grubunda üç hasta (%27,30) kaşektik, beş hasta (%45,50) normal kilolu, bir hasta (%9,1) fazla kilolu ve iki hasta (%18,20) obez grubundaydı. Kontrol grubunda üç hasta (%27,30) kaşektik, altı hasta (%54,50) normal kilolu, bir hasta (%9,10) fazla kilolu ve bir hasta (%9,10) obez grubundaydı ($p > 0,05$).

Çizelge 4.1. Eğitim ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
Özellikler	X $\pm$ SS	X $\pm$ SS	Ort. fark [%95CI]	p
Yaş (yıl)	35,00 $\pm$ 13,68	40,18 $\pm$ 14,47	-5,18 [(31,38)-(43,79)]	0,398
Boy uzunluğu (cm)	156,72 $\pm$ 5,93	157,45 $\pm$ 7,62	-0,72 [(154,13)-(160,05)]	0,805
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	23,86 $\pm$ 7,59	21,75 $\pm$ 4,46	2,11 [(20,06)-(25,54)]	0,436
PAB (mmHg)	72,6 $\pm$ 25,59	84,36 $\pm$ 31,30	-11,76 [(65,71)-(91,80)]	0,360
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	U	p
Vücut ağırlığı (kg)	50 (38-100)	50 (43,3-73)	59,00	0,921
Hastalık süresi (yıl)	2 (0,4-30)	19 (4-28)	29,00	0,038*

PAB: Pulmoner arter basıncı, Bağımsız örneklem t testi, Mann Whitney U testi, $p < 0,05$.

Eğitim ve kontrol gruplarında toplam 10'ar kadın (%90,90), birer erkek (%9,10) hasta vardı. İki grubun cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.2, $p>0,05$).

Çizelge 4.2. Eğitim ve kontrol gruplarındaki hastaların cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=11)		p
	n	%	n	%	
Erkek	1	%9,10	1	%9,10	1,000
Kadın	10	%90,90	10	%90,90	

Ki-kare testi, $p<0,05$.

DSÖ fonksiyonel sınıflamasına göre eğitim grubunda dört hasta (%36,40) sınıf II ve yedi hasta (%63,60) sınıf III'te, kontrol grubunda bir hasta (%9,10) sınıf I, beş hasta (%45,50) sınıf II ve beş hasta (%45,50) sınıf III'teydi. Her iki grupta sınıf IV hastası yoktu. İki grup DSÖ fonksiyonel sınıfları açısından istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.3, $p>0,05$).

Çizelge 4.3. Eğitim ve kontrol gruplarının DSÖ fonksiyonel sınıflarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=11)		p
	n	%	n	%	
Sınıf I	0	%0	1	%9,10	0,486
Sınıf II	4	%36,40	5	%45,50	
Sınıf III	7	%63,60	5	%45,50	

Ki-kare testi, $p<0,05$.

Eğitim grubundaki beş hasta (%45,50) idiyopatik, bir hasta (%9,10) kalıtsal, iki hasta (%18,20) konnektif doku hastalığına bağlı ve üç hasta (%27,30) konjenital kalp hastalıklarına bağlı PAH alt grubundaydı. Kontrol grubundaki altı hasta (%54,50) idiyopatik iki hasta (%18,20) konnektif doku hastalığına bağlı ve üç hasta (%27,30) konjenital kalp hastalıklarına bağlı PAH alt grubundaydı. İki grup PAH etiyolojileri açısından istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.4, $p>0,05$).

Çizelge 4.4. Eğitim ve kontrol gruplarının PAH etiyolojilerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=11)		p
	n	%	n	%	
İdiyopatik	5	%45,50	6	%54,50	0,580
Kalıtsal	1	%9,10	0	%0	
İlaçlara/toksinlere bağlı	0	%0	0	%0	
Diğer hastalıklara bağlı					
Konnektif doku hastalığı	2	%18,20	2	%18,20	
Konjenital kalp hastalığı	3	%27,30	3	%27,30	
Pulmoner venooklüzif	0	%0	0	%0	
Yenidoğanın ısrarcı PH	0	%0	0	%0	

PH: Pulmoner hipertansiyon, Ki-kare testi, $p < 0,05$.

Eğitim grubundaki hastaların proBNP ortancası 106 (39,3-3059) pg/mL ve troponin ortancası 3 (0,006-17,73) ng/L, kontrol grubundaki hastaların proBNP ortancası 309,6 (84,59-3821) pg/mL ve troponin T ortancası 5,75 (0,003-20,04) ng/L'di. İki grubun egzersiz eğitimi öncesi proBNP ve troponin T değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.5, $p > 0,05$).

Çizelge 4.5. Eğitim ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	U	p
	(n=11)	(n=11)		
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)		
proBNP (pg/mL)	106 (39,3-3059)	309,6 (84,59-3821)	30,50	0,148
Troponin T (ng/L)	3 (0,006-17,73)	5,75 (0,003-20,04)	35,00	0,264

Mann Whitney U testi, $p < 0,05$.

Eğitim grubundaki 8 hasta (%72,70) evli ve 3 hasta (%27,30) bekar, kontrol grubundaki 8 hasta (%72,70) evli ve 3 hasta (%27,30) bekar. İki grubun medeni durumları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.6, $p>0,05$).

Çizelge 4.6. Eğitim ve kontrol gruplarının medeni durumlarının karşılaştırılması

Medeni durum	Eğitim grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=11)		p
	n	%	n	%	
Evli	8	%72,70	8	%72,70	1,000
Bekar	3	%27,30	3	%27,30	

Ki-kare testi, $p<0,05$.

Eğitim grubundaki 6 hasta (%54,50) sigara içmeyi bırakmış ve 5 hasta (%45,50) hiç sigara içmemişti. Kontrol grubundaki 1 hasta (9,10) halen sigara içiyordu, 2 hasta (%18,20) sigara içmeyi bırakmış ve 8 hasta (%72,70) hiç sigara içmemişti. İki gruptaki hastaların sigara içim durumları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.7, $p>0,05$).

Çizelge 4.7. Eğitim ve kontrol gruplarının sigara içim durumlarının karşılaştırılması

Sigara durumu	Eğitim grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=11)		p
	n	%	n	%	
İçiyor	0	%0	1	%9,10	0,158
Bırakmış	6	%54,50	2	%18,20	
Hiç içmemiş	5	%45,50	8	%72,70	

Ki-kare testi, $p<0,05$.

Eğitim ve kontrol gruplarının sigara içimleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.8, $p>0,05$).

Çizelge 4.8. Eğitim ve kontrol gruplarının sigara içiminin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)	U	p
Sigara içimi (paketxyl)	1,75 (0,60- 10)	25 (5- 45)	1,50	0,131

Mann Whitney U testi, $p<0,05$.

Eğitim ve kontrol gruplarının ilaç kullanımları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.9, $p>0,05$).

Çizelge 4.9. Eğitim ve kontrol gruplarının ilaç kullanımlarının dağılımı

	Eğitim grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=11)		
İlaçlar	n	%	n	%	p
Antikoagülan	0	%0,0	1	%9,10	0,306
Diüretik	2	%18,20	1	%9,10	0,534
Digoksin	1	%9,10	0	%0,0	0,306
KKB	2	%18,20	4	%36,40	0,338
ERA	10	%90,90	9	%81,80	0,534
Prostanoidler	2	%18,10	3	%27,30	0,611
Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri	3	%27,30	4	%36,40	0,647

KKB: Kalsiyum kanal blokerleri, ERA: Endotel reseptör antagonistleri, Ki-kare testi, $p<0,05$.

Eğitim ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirinin düzenli egzersiz yapma alışkanlığı yoktu. Eğitim grubundaki 3 hasta (%27,30) ve kontrol grubundaki 2 hasta (%18,20) uzun süreli oksijen tedavisi alıyordu ($p>0,05$).

Eğitim grubundaki 7 hastada (%63,40) ortopne vardı ve 4 hastada (%36,40) yoktu, kontrol grubundaki hiçbir hastada (%0) yoktu, eğitim grubunda ortopne oranı istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,001$). İki gruptaki hastaların egzersiz eğitimi öncesi diğer belirti ve bulguları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.10, $p>0,05$).

Çizelge 4.10. Eğitim ve kontrol gruplarındaki hastalarda egzersiz eğitimi öncesi görülen belirti ve bulguların karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=11)		p
	Var (n/%)	Yok (n/%)	Var (n/%)	Yok (n/%)	
Belirti ve bulgular					
İstirahatte nefes darlığı	1/%9,10	10/%90,90	1/%9,10	10/%90,90	1,000
Aktivitede nefes darlığı	10/%90,90	1/%9,10	10/%90,90	1/%9,10	1,000
Ortopne	7/%63,60	4/%36,40	0/%0	11/%100	0,001
PND	4/%36,40	7/%63,60	1/%9,10	10/%90,90	0,127
Balgam	3/%27,30	8/%72,70	1/%9,10	10/%90,90	0,269
Öksürük	3/%27,30	8/%72,70	2/%18,20	9/%81,80	0,611

PND: Paroksizmal noktürnal dispne, Ki-kare testi. $p<0,05$.

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi MMRC ile ölçülen günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki dispne puanları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.11, $p>0,05$).

Çizelge 4.11. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi MMRC dispne ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)	U	p
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)		
MMRC (0-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	52,00	0,534

MMRC: Modifiye Medical Research Council, Mann Whitney U testi. $p<0,05$.

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.12, $p>0,05$). Eğitim grubundaki dört hastanın (%36,40) ve kontrol grubundaki üç hastanın (%27,30) solunum fonksiyonları normaldi. Eğitim grubundaki bir hastada (%9,10) obstrüktif tip, beş hastada (%45,50) restriktif tip ve bir hastada (%9,10) karma tip solunum fonksiyon bozukluğu vardı. Kontrol grubundaki beş hastada (%45,50) restriktif ve üç hastada (%27,30) karma tip solunum fonksiyon bozukluğu vardı.

Çizelge 4.12. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
Solunum fonksiyon testi	X±SS/ Ortanca (min-max) [§]	X±SS/ Ortanca (min-max) [§]	Ort. fark [%95CI]/ U [¶]	p
FEV ₁ (L)	1,92±0,69	1,63±0,52	0,29 [(1,50)-(2,05)]	0,279
FEV ₁ (%)	73 (34-90)	64 (27-80)	37,00	0,122 [¶]
FVC (L)	2,50 (0,90-2,90)	2 (0,68-2,76)	39,50	0,167 [¶]
FVC (%)	75 (30-95)	67 (25-90)	36,00	0,106 [¶]
FEV ₁ /FVC	81,63±9,91	81±7,88	0,63 [(77,43)-(85,19)]	0,869
PEF (L)	4,97±1,31	3,72±1,56	1,25 [(3,66)-(5,03)]	0,056
PEF (%)	83 (32-98)	47 (28-93)	32,00	0,060 [¶]
FEF ₂₅₋₇₅ (L)	2,18±1,03	1,57±0,67	0,61 [(1,47)-(2,28)]	0,115
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	57,67±23,75	41,81±15,67	15,85 [(40,32)-(59,16)]	0,079

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV₁/FVC: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı, PEF: Tepe ekspiratuar akım hızı, FEF₂₅₋₇₅: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı, Bağımsız örneklem t testi, [¶]Mann Whitney U testi, $p<0,05$.

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi MİP ve MEP'leri ve beklenenin yüzdeleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.13, $p>0,05$). Eğitim grubundaki üçer hastanın (%27,30) MİP ve MEP'i, kontrol grubunda dört hastanın (%36,40) MİP'i ve altı hastanın (%54,50) MEP'i beklenenin %80'inden azdı.

Çizelge 4.13. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
Solunum	X±SS/	X±SS/	Ort. fark [%95CI]/	
kas kuvveti	Ortanca (min-max) [¥]	Ortanca (min-max) [¥]	U [¥]	p
MİP (cmH₂O)	84,27±15,33	81,63±33,20	2,63 [(71,74)-(94,16)]	0,813
%MİP (%)	94,83 (59,39-136,14)	81,94 (48,13-179,38)	49,00	0,450 [¥]
MEP (cmH₂O)	112 (57-137)	66 (40-185)	47,50	0,393 [¥]
%MEP (%)	74,88 (29,91-92,28)	44,48 (26,08-123,41)	48,50	0,430 [¥]

MİP: Maksimal inspiratuar basınç, MEP: Maksimal ekspiratuar basınç, Bağımsız örneklem t testi, [¥]Mann Whitney U testi, p<0,05.

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi 6-DYT başlangıç kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, oksijen satürasyonu, solunum frekansı ve genel yorgunluk değerleri ve %maksimal kalp hızı, 6-DYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi (%6-DYT) istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Eğitim ve kontrol grubunun 6DYT mesafesi arasındaki ortalama fark 28 m'ydı, eğitim grubunun yürüme mesafesi kontrol grubuna göre daha kötüydü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, ancak klinik anlamlılığa (33 m) yakındı. Eğitim ve kontrol gruplarındaki 10'ar hastanın (%90,90) %6-DYT'si beklenenin %80'inden azdı. İki grubun kalp hızı, diyastolik kan basıncı, oksijen satürasyonu, solunum frekansı, dispne ve genel yorgunluk test başlangıç değerleri istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Eğitim grubunun dispne (p=0,031) ve quadriceps femoris (p=0,031) kas yorgunluğu test başlangıç değerleri kontrol grubundan daha yüksekti. Kontrol grubunun sistolik kan basıncındaki test öncesi ve sonrası değişimi eğitim grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,040) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi 6-DYT başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
6-DYT parametreleri	X±SS/ Ortanca (min-max) [¥]	X±SS/ Ortanca (min-max) [¥]	Ort. fark [%95CI]/ U [¥]	p
Kalp hızı (atım/dk)	93 (86-115)	92 (68-122)	38,00	0,137 [¥]
ΔKalp hızı (atım/dk)	45,45±18,98	48,36±31,53	-2,90 [(35,62)-(58,18)]	0,795
SKB (mmHg)	109,27±12,87	110,90±15,85	-1,63 [(103,82)-(116,35)]	0,793
ΔSKB (mmHg)	9,54±15,31	28,18±23,70	-18,63 [(9,24)-(28,47)]	0,040
DKB (mmHg)	72,90±7,81	70,36±9,02	2,54 [(67,93)-(75,33)]	0,487
ΔDKB (mmHg)	0,81±15,14	6±21,12	-5,18 [(-4,63)-(11,44)]	0,516
SpO ₂ (%)	96 (74-99)	94 (74-99)	52,00	0,573 [¥]
ΔSpO ₂ (%)	-13,72±9,64	-16,45±14,12	2,72 [(-20,35)-(-9,82)]	0,602
Solunum frekansı (soluk/dk)	25±5,96	26±5,94	-1,00 [(22,91)-(28,08)]	0,698
ΔSolunum frekansı (soluk/dk)	12,54±10,71	11,27±6,08	1,27 [(8,12)-(15,69)]	0,735
Dispne (0-10, MBÖ)	0 (0-2)	0 (0-0)	38,50	0,031[¥]
ΔDispne (0-10, MBÖ)	4 (0-7)	3 (1-7)	51,00	0,521 [¥]
Genel yorgunluk (0-10, MBÖ)	0 (0-1)	0(0-3)	54,50	0,646 [¥]
ΔGenel yorgunluk (0-10, MBÖ)	2 (0-9)	2 ((-1)-7)	58,50	0,893 [¥]
QF kas yorgunluğu (0-10, MBÖ)	0 (0-2)	0 (0-0)	38,50	0,031[¥]
ΔQF kas yorgunluğu (0-10, MBÖ)	0,5 (0-4)	1 (0-3)	58,50	0,889 [¥]
6-DYT mesafe (m)	379,40±142,10	407,64±133,21	-28,23 [(333,58)-(453,46)]	0,635
%6-DYT (%)	53,26±22,30	56,49±16,74	-3,23 [(46,31)-(63,44)]	0,704
%maksimal kalp hızı (%)	76,81±11,54	76,03±11,78	0,78 [(71,37)-(81,47)]	0,876

6-DYT: Altı dakika yürüme testi, %6-DYT: 6-DYT mesafesinin beklenenin yüzdesi, QF: Quadriceps femoris, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, MBÖ: Modifiye Borg ölçeği, SpO₂: Oksijen saturasyonu, Δ: Test bitiş ve başlangıç fark değerleri, Bağımsız örneklem t testi, [¥]Mann Whitney U testi. p<0,05.

Kontrol grubundan iki hastaya KPET sistemindeki teknik sorunlardan dolayı KPET yapılamadı ve dokuz hastanın sonuçları analize dahil edildi. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi hastaların istirahat, anaerobik eşik ve zirve egzersiz sırasındaki VO₂, VO₂kg, VCO₂, RER, MET düzeyi, KH, KHR, O₂/KH, AE, V_E, V_T, V_E/VO₂,

V_E/V_{CO_2} , $P_{ET}CO_2$ ve beklenenin yüzdeleri (%zirve VO_2 , %KH, % V_E , % O_2/KH , ve %SR) istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.15, $p>0,05$).

Çizelge 4.15. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi kardiyopulmoner egzersiz testi parametrelerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=9)		
	X±SS/ Ortanca (min- max) [¥]	X±SS/ Ortanca (min-max) [¥]	Ort. fark [%95CI]/ U [¥]	p
VO₂ (ml/dk)				
İstirahat	325,72±130,29	372,33±152,46	-46,60 [(254,32)-(392,67)]	0,470
Anaerobik eşik	549,70±210,54	508,62±149,54	41,07 [(445,24)-(670,75)]	0,648
Zirve egzersiz	729,40±266,64	666,88±187,13	71,02 [(621,37)-(896,90)]	0,495
VO₂kg (ml/kg/dk)				
İstirahat	5,45±1,86	7,14±2,67	-1,44 [(5,14)-(7,54)]	0,179
Anaerobik eşik	9,6 (7,8-17,5)	9,6 (4,7-18,3)	36,00	0,722 [¥]
Zirve egzersiz	12,85±4,04	13,31±4,66	-0,12 [(12,80)-(17,03)]	0,947
%zirveVO₂ (%)	41,50±17,03	40,77±9,45	3,31 [(37,23)-(55,62)]	0,609
VCO₂ (ml/dk)				
İstirahat	305,50±150,97	403,33±231,20	-100,78 [(238,03)-(433,10)]	0,247
Anaerobik eşik	508,44±161,86	535,33±271,65	-41,83 [(412,12)-(633,87)]	0,683
Zirve egzersiz	728,50±263,10	710,22±284,10	17,23 [(613,64)-(932,21)]	0,886
RER				
İstirahat	0,87±0,11	0,96±0,19	-0,09 [(0,80)-(0,97)]	0,237
Anaerobik eşik	0,94±0,12	1,05±0,21	-0,10 [(0,87)-(1,03)]	0,189
Zirve egzersiz	1,01 (0,87-1,15)	0,99 (0,87-1,43)	45,50	0,760*
MET				
İstirahat	1,4 (0,80-2,50)	1,85 (1,10-3,30)	33,50	0,152 [¥]
Anaerobik eşik	2,70 (2,20-5,00)	2,75 (1,40-5,20)	35,50	0,562 [¥]
Zirve egzersiz	3,70 (2,30-5,70)	3,55 (1,80-6,20)	43,50	0,775 [¥]
KH (atım/dk)				
İstirahat	96,20±12,93	94,44±16,18	1,64 [(85,34)-(99,93)]	0,798
Anaerobik eşik	126,66±18,95	115,14±24,76	10,25 [(105,64)-(127,35)]	0,340
Zirve egzersiz	141,70±18,03	141,66±10,73	-0,57 [(131,13)-(148,71)]	0,931

VO₂:Oksijen tüketimi, VO₂kg:Kilogram başına oksijen tüketimi, VCO₂:Karbondioksit üretimi, RER: Solunum değişim oranı, MET: Metabolik eşitlik, KH: Kalp hızı, KHR:Kalp hızı rezervi, O₂/KH:Oksijen nabızı, AE:Anaerobik eşik, V_E:Ventilasyon, V_T:Tidal hacim, V_E/VO₂:Oksijen için ventilatuar eşitlik, V_E/VCO₂:Karbondioksit için ventilatuar eşitlik, P_{ET}CO₂:Soluk sonu karbaondioksit, Bağımsız örneklem t testi, [¥]Mann Whitney U testi, $p<0,05$.

Çizelge 4.15. (devam) Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi kardiyopulmoner egzersiz testi parametrelerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=9)		
	X±SS/ Ortanca (min-max) ^Y	X±SS/ Ortanca (min-max) ^Y	Ort. fark [%95CI]/ U ^Y	p
%KH (%)	75,60±10,12	78,66±6,87	-2,21 [(71,26)-(82,87)]	0,581
KHR (atm/dk)				
İstirahat	91,70±15,23	85,44±23,23	3,73 [(77,44)-(102,55)]	0,680
Anaerobik eşik	59,88±19,71	66,57±27,41	-8,17 [(54,44)-(77,84)]	0,478
Zirve egzersiz	46,20±19,42	39,00±13,85	5,18 [(31,32)-(54,10)]	0,513
O₂/KH (ml/atm)				
İstirahat	3,30±1,19	3,88±1,36	-0,49 [(2,70)-(4,00)]	0,391
Anaerobik eşik	3,65 (3-7,70)	4,20 (3,10-7,80)	26,00	0,378 ^Y
Zirve egzersiz	5,11±1,54	4,70±1,12	0,50 [(4,60)-(6,15)]	0,417
%O₂/KH (%)	55,30±16,44	55,22±13,08	2,68 [(54,98)-(71,01)]	0,711
AE (%)	32,33±13,96	31,75±8,68	1,95 [(26,91)-(41,22)]	0,733
V_E (l/dk)				
İstirahat	17,40± 7,66	21,22±11,58	-4,22 [(12,04)-(20,95)]	0,335
Anaerobik eşik	32,88±12,51	30,87±9,23	0,32 [(23,88)-(35,39)]	0,953
Zirve egzersiz	45,40±12,95	44,00±9,84	0,0 [(35,71)-(49,43)]	1,000
%V_E (%)	55,30±17,32	57,22±11,23	-1,31 [(45,53)-(63,18)]	0,841
V_T (L)				
İstirahat	0,651±0,215	0,568±0,181	0,081 [(0,480)-(0,659)]	0,733
Anaerobik eşik	0,926±0,270	0,807±0,271	0,096 [(0,695)-(0,947)]	0,459
Zirve egzersiz	1,102±0,228	1,180±0,275	-0,083 [(0,981)-(1,254)]	0,457
%SR (%)	52,00 (29-71)	58,50 (13-65)	42,00	0,868 ^Y
V_E/VO₂				
İstirahat	48,47±14,23	45,91±7,51	0,99 [(37,86)-(51,25)]	0,850
Anaerobik eşik	50,68±11,70	48,15±9,84	2,11 [(41,40)-(55,69)]	0,759
Zirve egzersiz	56,75±12,90	54,41±11,09	1,43 [(46,51)-(61,45)]	0,834
V_E/VCO₂				
İstirahat	53,40±13,45	48,26±11,16	4,53 [(42,48)-(55,98)]	0,435
Anaerobik eşik	52,60±9,90	51,31±11,77	1,33 [(44,59)-(57,87)]	0,804
Zirve egzersiz	53,17±12,74	54,10±10,07	-0,16 [(46,20)-(61,20)]	0,977
P_{ET}CO₂ (mmHg)				
İstirahat	24,84±5,55	22,11±3,33	2,72 [(21,60)-(26,37)]	0,219
Anaerobik eşik	23,47±6,39	21,69±2,96	1,78 [(20,06)-(25,21)]	0,468
Zirve egzersiz	13,08±6,41	11,58±4,18	1,49 [(9,75)-(15,53)]	0,560

VO₂:Oksijen tüketimi, VO₂kg:Kilogram başına oksijen tüketimi, VCO₂:Karbondioksit üretimi, RER: Solunum değişim oranı, MET: Metabolik eşitlik, KH: Kalp hızı, KHR:Kalp hızı rezervi, O₂/KH:Oksijen nabızı, AE:Anaerobik eşik, V_E:Ventilasyon, V_T:Tidal hacim, V_E/VO₂:Oksijen için ventilatuar eşitlik, V_E/VCO₂:Karbondioksit için ventilatuar eşitlik, P_{ET}CO₂:Soluk sonu karbaondioksit, Bağımsız örneklem t testi, ^YMann Whitney U testi, p<0,05.

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi sağ ve sol quadriseps femoris, omuz fleksör, omuz abdüktör ve kavrama kuvvetinin ölçülen değerleri ve yüzde beklenen değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.16, $p>0,05$).

Çizelge 4.16. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi periferik kas kuvvetlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
Kas kuvveti	X±SS	X±SS	Ort. fark [%95CI]	p
Sağ quadriseps femoris (N)	222,45±62,99	230,09±54,19	-7,63 [(200,78)-(251,75)]	0,763
%sağ quadriseps femoris (%)	55,52±13,13	64,47±20,49	-8,94 [(52,28)-(67,72)]	0,237
Sol quadriseps femoris (N)	208,63±68,34	223,36±50,23	-14,72 [(189,83)-(242,16)]	0,571
%sol quadriseps femoris (%)	52,64±13,82	63,36±19,06	-10,72 [(50,39)-(65,61)]	0,146
Sağ omuz fleksörleri (N)	118,10±31,12	114,35±21,45	3,75 [(103,97)-(128,86)]	0,762
Sol omuz fleksörleri (N)	113,98±35,98	111,82±29,38	2,16 [(97,87)-(128,15)]	0,886
Sağ omuz abdüktörleri (N)	86,64±22,45	93,02±13,78	-6,38 [(80,68)-(98,34)]	0,466
%sağ omuz abdüktörleri (%)	60,81±15,59	70,79±11,99	-9,98 [(58,45)-(72,15)]	0,132
Sol omuz abdüktörleri (N)	99,37±33,09	94,86±13,87	4,51 [(85,30)-(109,39)]	0,707
%sol omuz abdüktörleri (%)	73,51±21,97	76,76±15,15	-3,25 [(66,17)-(83,77)]	0,711
El kavrama-sağ (kgf)	25,09±6,48	21,27±5,40	2,54 [(20,45)-(25,90)]	0,149
%el kavrama-sağ (%)	56,39±16,46	49,03±11,08	5,98 [(46,41)-(59,01)]	0,232
El kavrama-sol (kgf)	24,36±5,71	19,63±5,37	2,36 [(19,37)-(24,62)]	0,060
%el kavrama-sol (%)	54,32±13,12	45,06±11,31	5,22 [(43,99)-(55,39)]	0,091

Bağımsız örneklem t testi, $p<0,05$.

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi Yorgunluk Şiddet ölçeği puanları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.17, $p>0,05$). Eğitim grubunda dokuz hasta (%81,80) ve kontrol grubunda sekiz hasta (%72,70) şiddetli yorgundu.

Çizelge 4.17. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi Yorgunluk Şiddet ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
	X±SS	X±SS	Ort. fark [%95CI]	p
Yorgunluk Şiddet ölçeği (9-63)	45,18±14,46	44,45±10,18	0,73 [(39,40)-(50,23)]	0,892

Bağımsız örneklem t testi, p<0,05.

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi SF-36 yaşam kalitesi ölçeği fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, enerji/canlılık, emosyonel rol güçlüğü, ruhsal sağlık alt dal puanları ve fiziksel ve mental sağlık toplam puanları istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Eğitim grubunun fiziksel rol güçlüğü (p=0,015) ve sosyal işlevsellik (p=0,049) alt dal puanları kontrol grubuna göre daha düşüktü (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi SF-36 yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
SF-36 alt dalları	X±SS	X±SS	Ort. fark [%95CI]	p
Fiziksel fonksiyon (0-100)	38,63±21,80	50,45±21,61	-11,81 [(34,77)-(54,31)]	0,216
Fiziksel rol güçlüğü (0-100)	28,40±25,52	59,09±28,55	-30,68 [(30,12)-(57,37)]	0,015
Ağrı (0-100)	63,36±30,50	62,63±31,23	0,72 [(49,64)-(76,35)]	0,956
Genel sağlık algısı (0-100)	38±17,86	50,18±18,93	-12,18 [(35,66)-(52,52)]	0,136
Enerji/canlılık (0-100)	35,22±21,15	47,15±22,42	-11,93 [(31,38)-(51,00)]	0,213
Sosyal işlevsellik (0-100)	40,90±29,62	64,77±23,59	-23,86 [(40,04)-(65,63)]	0,049
Emosyonel rol güçlüğü (0-100)	48,48±27,84	56,81±21,99	-8,33 [(41,63)-(63,67)]	0,445
Ruhsal sağlık (0-100)	50,45±21,38	60,00±11,40	-9,54 [(47,50)-(62,95)]	0,206
Fiziksel sağlık toplam puanı (0-100)	35,95±8,70	41,79±7,83	-5,84 [(35,05)-(42,69)]	0,113
Mental sağlık toplam puanı (0-100)	35,11±11,05	40,92±8,28	-5,81 [(33,59)-(42,44)]	0,178

SF-36: Kısa form 36, Bağımsız örneklem t testi, p<0,05.

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi MÂDDÖ toplam puanı istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.19, $p>0,05$). Eğitim grubunda üç hastada (%27,30) depresyon semptomları yoktu, altı hastada (%54,50) hafif derecede ve iki hastada (%18,20) orta derecede depresyon vardı. Kontrol grubunda iki hastada (%18,20) depresyon semptomları yoktu, sekiz hastada (%72,70) hafif derecede ve bir hastada (%9,10) orta derecede depresyon vardı.

Çizelge 4.19. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi MÂDDÖ toplam puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)		
	X±SS	X±SS	Ort. fark [%95CI]	p
MÂDDÖ toplam puan (0-60)	12,00±8,28	11,27±5,81	0,72 [(8,53)-(14,73)]	0,814

MÂDDÖ: Montgomery Åsberg Depresyon Derecelendirme ölçeği, Bağımsız örneklem t testi, $p<0,05$.

Kontrol grubundan 3 hastanın şehir dışında yaşadığından dolayı ardışık iki gün boyunca metabolik holter takılamadığı için fiziksel aktivite seviyesi değerlendirilemedi ve analize dahil edilemedi. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi toplam ve aktif enerji harcaması, fiziksel aktivite süresi, ortalama MET seviyesi, adım sayısı, yatarak geçen süre ve uyku süreleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.20, $p>0,05$). Eğitim grubunda günlük atılan ortalama adım sayısına göre altı hasta (%54,50) inaktif, bir hasta (%9,10) az aktif, üç hasta (%27,30) biraz aktif ve bir hasta (%9,10) aktifti; ortalama MET seviyesine göre beş hasta (%45,50) inaktif, beş hasta (%45,50) az aktif ve bir hasta (%9,10) biraz aktifti ($p>0,05$). Kontrol grubunda günlük atılan ortalama adım sayısına göre altı hasta (%75) inaktif, bir hasta (%12,50) az aktif ve bir hasta (%12,50) biraz aktif; ortalama MET seviyesine göre dört hasta (%50) inaktif ve dört hasta (%50) az aktifti ($p>0,05$).

Çizelge 4.20. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi fiziksel aktivite seviyelerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=8)		
Metabolik holter parametreleri	X±SS/ Ortanca(min-max) [*]	X±SS/ Ortanca(min-max) [*]	Ort. fark [%95CI] U [§]	p
Toplam enerji harcaması (joule/gün)	8875,09±1516,69	7779,37±1674,67	1095,71 [(7625,05)- (9202,41)]	0,154
Aktif enerji harcaması (joule/gün)	792 (346-6525)	1310 (3-5724)	39,00	0,679 [§]
Fiziksel aktivite süresi (dk/gün)	62 (22-305)	99,50 (0-378)	39,00	0,679 [§]
Ortalama MET (MET/gün)	1,60±0,44	1,60±0,34	0,0 [(1,42)- (1,80)]	0,976
Adım sayısı (adım/gün)	5695,90±3398,22	3723,25±2438,45	1972,65 [(3361,92)- (6368,70)]	0,180
Yatarak geçen süre (dk/gün)	529,90±87,94	486,62±89,78	43,28 [(468,80)- (554,56)]	0,308
Uyku süresi (dk/gün)	435 (348-519)	357,50 (282-454)	27,00	0,158 [§]

MET: Metabolik eşitlik, Bağımsız örneklem t testi, [§]Mann Whitney U testi, p<0,05.

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim ve kontrol gruplarının PAB değerlerinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak fark yoktu (Çizelge 4.21, p>0,05).

Çizelge 4.21. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası PAB değerlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=11)			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim etkisi
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
PAB (mmHg)	72,60±25,59	67,90±24,14	0,187	84,36±31,30	83,39±31,49	0,923	0,371

PAB: Pulmoner arter basıncı, ANCOVA testi, p<0,05.

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun fonksiyonel sınıf ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığa yakın olarak azaldı ($p>0,05$). Eğitim grubundaki fonksiyonel sınıf ortalaması istatistiksel anlamlı azalırken ($p<0,05$), kontrol grubundaki artış istatistiksel anlamlı değildi (Çizelge 4.22, $p>0,05$). Egzersiz eğitimi sonrası DSÖ fonksiyonel sınıflamasına göre eğitim grubunda 1 hasta (%9,10) sınıf I, 5 hasta (%45,50) sınıf II ve 5 hasta (%45,50) sınıf III'te, kontrol grubunda 1 hasta (%9,10) sınıf I, 4 hasta (%36,40) sınıf II ve 6 hasta (%54,50) sınıf III'teydi. Egzersiz eğitimi sonrası iki grup DSÖ fonksiyonel sınıf açısından istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$).

Çizelge 4.22. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası DSÖ fonksiyonel sınıflarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=11)			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim etkisi
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
Sınıf (1-4)	2,63±0,50	2,36±0,67	0,045	2,36±0,67	2,45±0,68	0,511	0,064

ANCOVA testi, $p<0,05$.

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim ve kontrol gruplarının proBNP ve troponin T değerlerinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunda proBNP ve troponin T değerleri istatistiksel anlamlı olarak arttı ($p<0,05$). Eğitim grubunda proBNP ve troponin T değerleri değişmedi (Çizelge 4.23, $p>0,05$).

Çizelge 4.23. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=11)			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim etkisi
Labotatuvar bulguları	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
proBNP (pg/mL)	470,90±975,33	474,61±871,10	0,925	734,18±1161,75	1181,03±1689,02	0,050	0,202
Troponin T (ng/L)	4,13±5,61	4,02±2,24	0,486	6,41±5,73	7,79±5,20	0,045	0,067

ANCOVA testi, $p<0,05$.

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda iki hastada (%18,20) istirahatatte dispne ve tüm hastalarda (%100) aktivitede dispne vardı; dokuz hastada (%81,80) istirahatatte dispne yoktu. Kontrol grubunda bir hastada (%9,10) istirahatatte dispne ve 10 hastada (%90,90) aktivitede dispne vardı ve 10 hastada (%90,90) istirahatatte dispne ve bir hastada (%9,10) aktivitede dispne yoktu. Eğitim sonrası iki grubun istirahat ve aktivite dispnesi oranlarındaki değişim istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda dört hastada (%36,40) öksürük ve iki hastada (%18,20) balgam vardı; yedi hastada (%63,60) öksürük ve dokuz hastada (%81,80) balgam yoktu. Kontrol grubunda bir hastada (%9,10) öksürük ve bir hastada (%9,10) balgam vardı; 10 hastada (%90,90) öksürük ve 10 hastada (%90,90) balgam yoktu. Eğitim sonrası iki grubun öksürük ve balgam görülme oranlarındaki değişim istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda bir hastada (%9,10) PND vardı ve 10 hastada (%90,90) yoktu, kontrol grubunda iki hastada (%18,20) PND vardı ve dokuz hastada (%81,80) yoktu. Eğitim sonrası iki grubun PND görülme oranlarındaki değişim istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda beş hastada (%45,50) ortopne vardı ve altı hastada (%54,50) yoktu, kontrol grubunda bir hastada (%9,10) ortopne vardı ve 10 hastada (%90,90) yoktu. Eğitim grubunda ortopne oranındaki değişim kontrol grubuna göre istatistiksel farklıydı, eğitim grubunda ortopne oranları azaldı ($p=0,056$, Cohrane Q test).

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda MMRC puanı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha çok azaldı (Çizelge 4.24, $p<0,05$).

Çizelge 4.24. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası MMRC puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=11)			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi karşılaştırma	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi karşılaştırma	Eğitim etkisi
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
MMRC (0-4)	2,27±0,64	1,18±0,60	<0,001	2,09±0,70	2,09±0,83	0,951	<0,001

MMRC: Modifiye Medical Research Council, ANCOVA testi, $p<0,05$.

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun FEV₁/FVC değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı, kontrol grubunun FEF_{25-75%} değeri eğitim grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaldı. Eğitim grubunda FEV₁/FVC değeri istatistiksel anlamlı olarak arttı. Kontrol grubunda FEF_{25-75%} değeri azaldı (Çizelge 4.25, p<0,05).

Çizelge 4.25. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=11)			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim etkisi
Solunum fonksiyon testi	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
FEV₁ (L)	1,92±0,69	2,09±0,68	0,061	1,63±0,52	1,71±0,49	0,615	0,316
FEV₁ (%)	70,81±18,24	76,98±18,74	0,060	60,72±16,23	66,44±19,24	0,122	0,796
FVC (L)	2,35±0,59	2,30±0,74	0,690	2,05±0,61	2,20±0,50	0,184	0,229
FVC (%)	75,27±18,51	72,69±18,95	0,627	66,27±17,08	73,83±17,03	0,067	0,106
FEV₁/FVC	81,63±9,91	85,18±5,85	0,050	81,00±7,88	77,94±7,63	0,085	0,012
PEF (L)	4,97±1,31	5,08±1,46	0,453	3,72±1,56	4,14±1,48	0,105	0,534
PEF (%)	75,90±20,22	76,89±20,55	0,515	57,27±21,95	65,14±21,72	0,116	0,516
FEF₂₅₋₇₅ (L)	2,18±1,03	2,44±0,92	0,082	1,60±0,71	1,03±0,82	0,004	0,002
FEF₂₅₋₇₅ (%)	57,67±23,75	63,58±19,25	0,081	41,88±17,22	42,28±22,37	0,740	0,168

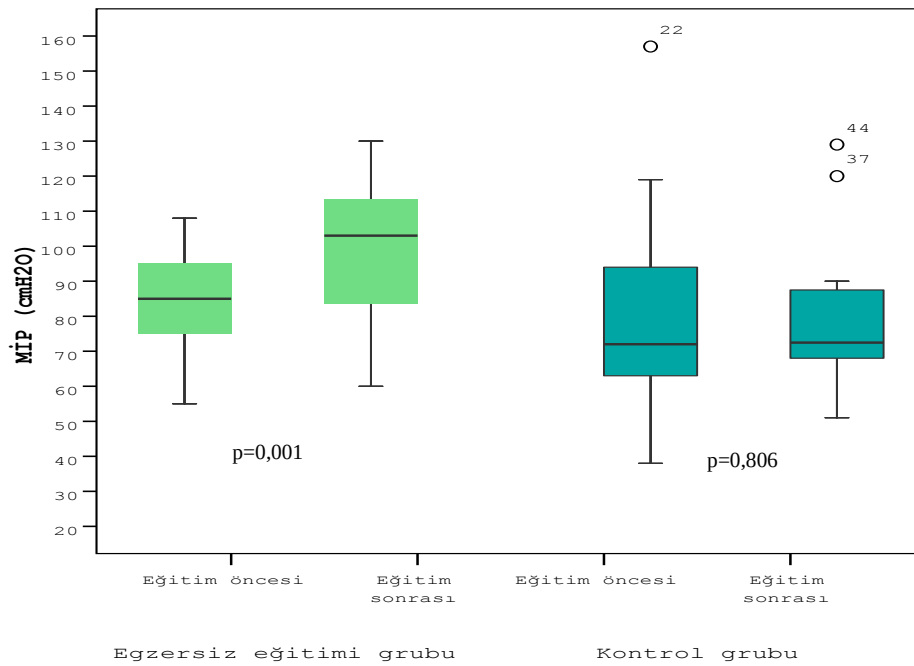
FEV₁:Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar, FVC:Zorlu vital kapasite, FEV₁/FVC: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı, PEF:Tepe ekspiratuar akım hızı, FEF_{25-75%}:Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı, ANCOVA testi, p<0,05.

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda MİP ve %MİP değeri kontrol grubuna göre istatistiksel ve klinik anlamlı (klinik anlamlılık:11 cmH₂O) olarak arttı (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3, p<0,05). Eğitim grubunda MİP, MEP, %MİP ve %MEP değerleri istatistiksel anlamlı olarak arttı (p<0,05). Kontrol grubunda ise MİP, MEP, %MİP ve %MEP değerleri istatistiksel olarak değişmedi (Çizelge 4.26, p>0,05).

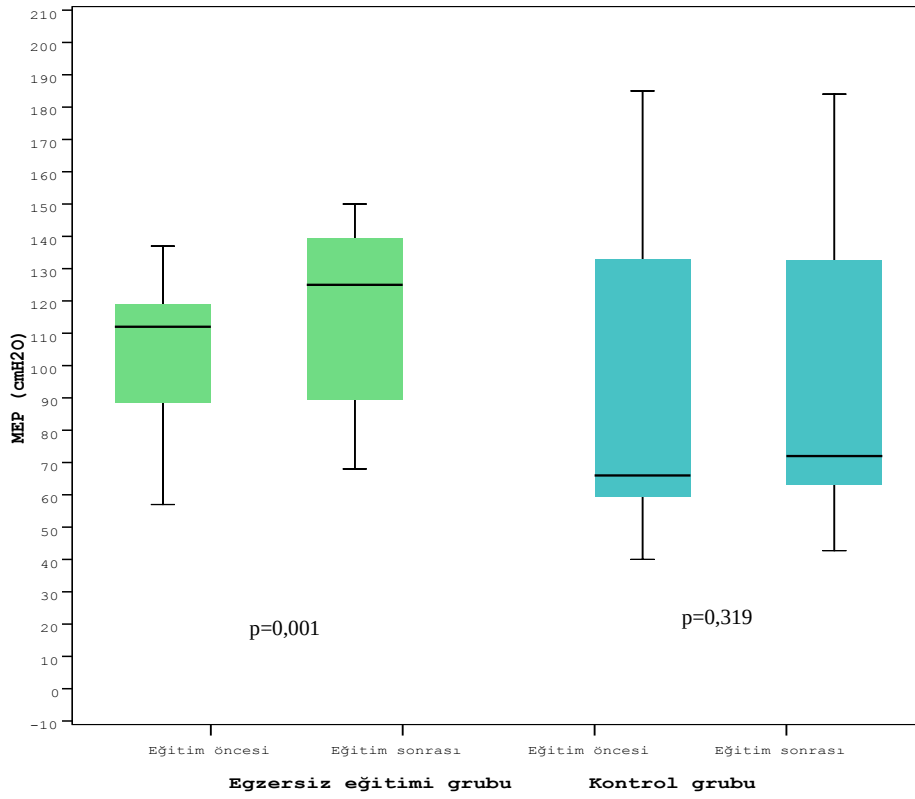
Çizelge 4.26. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=11)			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	
Solunum kas kuvveti	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
MİP (cmH ₂ O)	84,27±15,33	99,27±22,35	0,001	81,63±33,20	80,99±23,94	0,806	0,008
%MİP (%)	96,30±23,34	113,18±29,16	0,002	93,58±37,26	93,35±27,57	0,908	0,015
MEP (cmH ₂ O)	103,54±28,00	114,54±29,07	0,001	94,54±49,92	97,76±48,99	0,319	0,073
%MEP (%)	67,23±21,06	74,15±21,65	0,002	60,34±30,82	62,34±29,63	0,359	0,075

MİP: Maksimal inspiratuar basınç, MEP: Maksimal ekspiratuar basınç, ANCOVA testi, $p < 0,05$.



Şekil 4.2. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası inspiratuar kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması



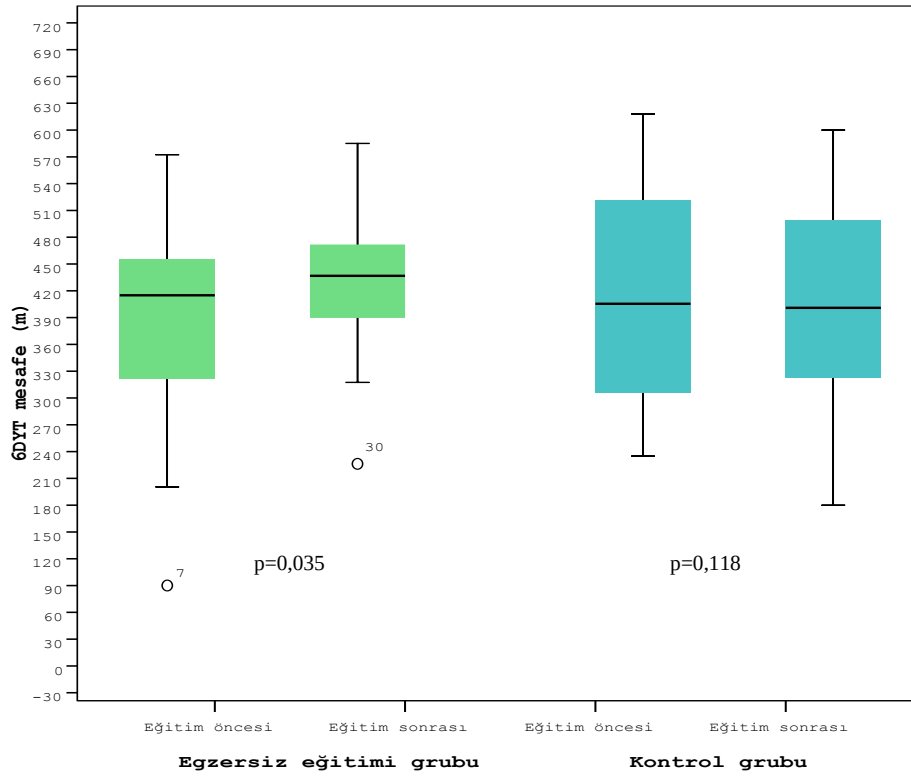
Şekil 4.3. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası ekspiratuar kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda 6-DYT mesafesi ve beklenenin yüzdesindeki artış kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı değildi (eğitim grubu ortalama mesafe farkı=52 m, kontrol grubu ortalama mesafe farkı=(-5,39), güç:%34) ($p>0,05$). Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda 6-DYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi istatistiksel ve klinik anlamlı (klinik anlamlılık:33 m) arttı (Şekil 4.4, $p<0,05$). Kontrol grubunun 6-DYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi değişmedi ($p>0,05$). Egzersiz eğitimi sonrasında eğitim grubunun sistolik kan basıncı ve solunum frekansı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azaldı, Δ solunum frekansı ve Δ sistolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı arttı ($p<0,05$). Eğitim grubunda sistolik kan basıncı ve solunum frekansı istatistiksel anlamlı olarak azaldı, Δ sistolik kan basıncı, SpO_2 ve Δ solunum frekansı değerleri arttı ($p<0,05$). Kontrol grubunda sistolik kan basıncı değeri istatistiksel anlamlı olarak arttı, istirahat KH azaldı (Çizelge 4.27, $p<0,05$). İki grupta hiçbir hasta (%0,0) 6-DYT sırasında maksimal kalp hızına ulaşmadı.

Çizelge 4.27. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası 6-DYT başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=11)			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	
Kalp hızı (atım/dk)	96,18±9,45	88,18±13,15	0,350	87,81±14,64	81,22±13,21	0,021	0,298
%Maksimal kalp hızı (%)	76,81±11,54	78,69±10,33	0,550	76,03±11,78	70,81±17,88	0,112	0,124
ΔKalp hızı (atım/dk)	45,45±18,98	57,27±24,30	0,120	48,36±31,53	45,63±29,69	0,760	0,187
SKB (mmHg)	109,27±12,87	101,90±17,48	0,033	110,90±15,85	119,28±14,35	0,017	0,003
ΔSKB (mmHg)	9,54±15,31	35,36±19,49	0,009	28,18±23,70	22,77±27,39	0,957	0,062
DKB (mmHg)	72,90±7,81	71,72±11,59	0,794	70,36±9,02	75,76±12,43	0,130	0,209
ΔDKB (mmHg)	0,81±15,14	5,00±8,40	0,505	6,00±21,12	0,48±22,07	0,335	0,255
SpO ₂ (%)	92,18±8,53	94,09±4,61	0,023	90,72±8,54	91,58±7,97	0,471	0,233
ΔSpO ₂ (%)	-13,72±9,64	-15,36±12,52	0,730	-16,45±14,12	-21,94±15,33	0,106	0,354
SF (soluk/dk)	25,00±5,96	20,72±4,10	0,004	26,00±5,94	25,86±7,60	0,992	0,034
ΔSF (soluk/dk)	12,54±10,71	19,00±7,07	0,004	11,27±6,08	9,47±9,50	0,328	0,007
Dispne (0-10, MBÖ)	0,36±0,63	0,18±0,60	0,870	0,0±0,0	0,38±0,62	0,386	0,629
ΔDispne (0-10, MBÖ)	3,90±2,49	3,27±1,90	0,258	3,36±1,56	2,87±1,96	0,207	0,923
Genel yorgunluk (0-10, MBÖ)	0,27±0,41	0,59±1,20	0,556	0,72±1,19	0,43±0,66	0,626	0,456
ΔGenel yorgunluk (0-10, MBÖ)	2,59±3,13	1,59±2,17	0,077	2,09±2,02	2,59±2,21	0,414	0,072
QF kas yorgunluğu (0-10, MBÖ)	0,40±0,66	0,27±0,64	0,668	0,0±0,0	0,33±0,44	0,520	0,884
ΔQF kas yorgunluğu (0-10, MBÖ)	1,22±1,43	1,54±2,16	0,474	1,09±1,22	0,89±1,22	0,642	0,406
6-DYT mesafe (m)	379,40±142,10	431,93±103,87	0,035	407,64±133,21	402,25±133,87	0,952	0,118
%6-DYT (%)	53,26±22,30	59,99±16,60	0,037	56,49±16,74	55,58±16,46	0,877	0,106

6-DYT: Altı dakika yürüme testi, %6-DYT: 6-DYT mesafesinin beklenenin yüzdesi, QF: Quadriseps femoris, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, MBÖ: Modifiye Borg ölçeği, SpO₂: Oksijen satürasyonu, Δ: Test bitiş ve başlangıç fark değerleri, SF: Solunum frekansı, ANCOVA testi, p<0,05.



Şekil 4.4. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası 6-DYT mesafelerinin karşılaştırılması

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda zirve egzersiz sırasındaki VO_2 (güç: %60), VO_{2kg} (güç: %60), %zirve VO_2 (güç: %65) ve MET (güç: %66) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı (Şekil 4.5); egzersiz eğitimi sonrası kontrol grubunda anaerobik eşikteki V_E/VO_2 , anaerobik eşikteki ve zirve egzersiz sırasındaki V_E/VCO_2 (güç AE:%60 ve güç zirve:%47) ve VCO_2 eğitim grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla arttı, anaerobik eşikteki ve zirve egzersiz sırasındaki KH ve %KH azaldı ($p<0,05$). Eğitim grubunda zirve egzersiz sırasındaki VO_2 , VO_{2kg} , MET değeri, V_E , % V_E , V_T , $P_{ET}CO_2$, %zirve VO_2 , anaerobik eşikteki KHR istatistiksel anlamlı olarak arttı, anaerobik eşikteki KH ve %SR istatistiksel anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Kontrol grubunda zirve egzersiz sırasındaki VCO_2 , KH ve %KH, anaerobik eşikteki VO_2 , VO_{2kg} , O_2/KH ve AE istatistiksel anlamlı olarak azaldı, anaerobik eşikteki V_E/VCO_2 ve $P_{ET}CO_2$ istatistiksel anlamlı olarak arttı (Çizelge 4.28, $p<0,05$). PAH hastalarında submaksimal egzersiz sırasındaki V_E/VCO_2 'daki artış ve AE'den sonra hızlı bir düşüşe geçen $P_{ET}CO_2$ iyi bilinen ve egzersiz testleri sırasında takip edilmesi gereken ve küçük pulmoner damarlardaki obstrüksiyonu ve ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu işaret eden bir parametredir. İki grubun V_E/VCO_2 'si egzersiz testi boyunca artış ve $P_{ET}CO_2$ 'si azalma gösterdi, ancak

eğitim grubunda kontrol grubuna göre V_E/VCO_2 'deki artış daha az ve $P_{ET}CO_2$ 'deki artış daha fazlaydı.

Çizelge 4.28. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarının karşılaştırılması

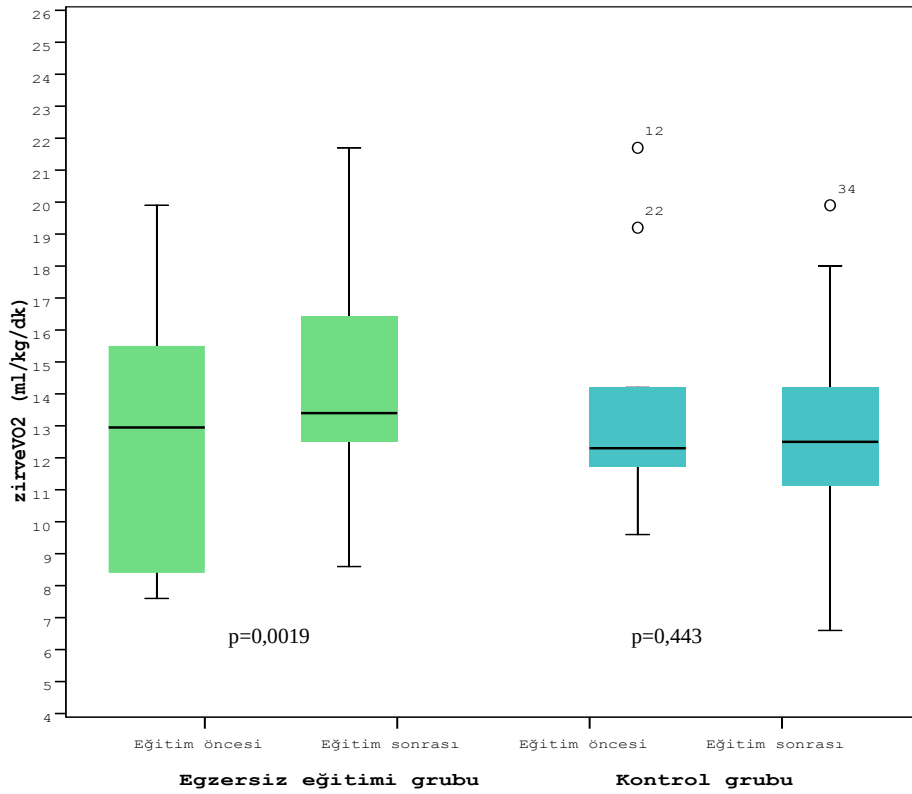
	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=9)			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	
VO₂ (ml/dk)							
İstirahat	325,72±130,29	318,56±145,03	0,594	372,33±152,46	333,50±93,25	0,366	0,750
Anaerobik eşik	549,70±210,54	519,71±183,21	0,293	508,62±149,54	431,95±150,08	0,010	0,161
Zirve egzersiz	729,40±266,64	860,28±378,71	0,037	666,88±187,13	618,42±159,84	0,442	0,049
VO₂kg (ml/kg/dk)							
İstirahat	5,45±1,86	5,01±1,93	0,100	7,14±2,67	6,60±1,67	0,914	0,235
Anaerobik eşik	10,07±2,97	9,46±1,94	0,277	10,37±3,81	9,03±3,78	0,050	0,457
Zirve egzersiz	12,85±4,04	14,38±4,25	0,019	13,31±4,66	12,80±4,15	0,443	0,031
%zirveVO₂ (%)	41,50±17,03	48,04±19,05	0,017	40,77±9,45	38,41±8,30	0,372	0,024
VCO₂ (ml/dk)							
İstirahat	305,50±150,97	273,58±153,30	0,143	403,33±231,20	330,42±125,87	0,296	0,790
Anaerobik eşik	508,44±161,86	485,73±146,88	0,522	535,33±271,65	439,75±184,30	0,075	0,388
Zirve egzersiz	728,50±263,10	837,35±336,17	0,072	710,22±284,10	626,56±182,45	0,176	0,032
RER							
İstirahat	0,87±0,11	0,87±0,20	0,996	0,96±0,19	0,92±0,18	0,645	0,740
Anaerobik eşik	0,94±0,12	0,92±0,19	0,341	1,05±0,21	0,92±0,12	0,115	0,569
Zirve egzersiz	0,99±0,08	0,99±0,08	0,504	1,06±0,18	1,01±0,14	0,320	0,769
MET							
İstirahat	1,56±0,55	1,53±0,49	0,260	2,04±0,77	1,89±0,49	0,915	0,407
Anaerobik eşik	2,87±0,85	2,82±0,50	0,659	2,97±1,06	2,58±1,08	0,026	0,154
Zirve egzersiz	3,68±1,14	4,12±1,19	0,013	3,81±1,33	3,66±1,19	0,413	0,022
KH (atm/dk)							
İstirahat	96,20±12,93	92,93±8,84	0,586	94,44±16,18	83,36±19,30	0,030	0,197
Anaerobik eşik	126,66±18,95	116,64±11,42	0,009	115,14±24,76	110,53±17,52	0,026	0,908
Zirve egzersiz	141,70±18,03	145,81±21,46	0,420	141,66±10,73	127,66±27,39	0,017	0,023
%KH (%)	75,60±10,12	77,81±11,23	0,414	78,66±6,87	72,00±15,05	0,037	0,042
KHR (atm/dk)							
İstirahat	91,70±15,23	94,60±14,68	0,437	85,44±23,23	94,46±23,55	0,203	0,686
Anaerobik eşik	59,88±19,71	69,66±12,05	0,002	66,57±27,41	69,35±18,48	0,100	0,214
Zirve egzersiz	46,20±19,42	41,72±21,05	0,321	39,00±13,85	34,28±16,59	0,231	0,846
O₂/KH (ml/atm)							
İstirahat	3,30±1,19	3,24±1,44	0,557	3,88±1,36	3,85±0,62	0,740	0,525
Anaerobik eşik	4,34±1,55	4,44±0,99	0,948	4,78±1,56	3,95±0,81	0,019	0,072
Zirve egzersiz	5,11±1,54	5,74±1,90	0,154	4,70±1,12	5,16±1,67	0,354	0,741
%O₂/KH (%)	55,30±16,44	60,55±15,30	0,255	55,22±13,08	62,30±20,85	0,152	0,784
AE (%)	32,33±13,96	31,74±11,67	0,729	31,75±8,68	27,03±7,87	0,009	0,070

VO₂:Oksijen tüketimi, VO₂kg:Kilogram başına oksijen tüketimi, VCO₂:Karbon dioksit üretimi, RER: Solunum değişim oranı, MET:Metabolik eşitlik, KH:Kalp hızı, KHR:Kalp hızı rezervi, O₂/KH:Oksijen nabızı, AE:Anaerobik eşik, V_E:Ventilasyon, V_T:Tidal hacim, V_E/VO₂:Oksijen için ventilatuar eşitlik, V_E/VCO₂:Karbon dioksit için ventilatuar eşitlik, P_{ET}CO₂:Soluk sonu karbondioksit, ANCOVA testi, p<0,05.

Çizelge 4.28. (devam) Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu (n=11)			Kontrol grubu (n=9)			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	
V_E (l/dk)							
İstirahat	17,40±7,66	17,02±8,88	0,687	21,22 ±11,58	19,06±10,41	0,520	0,849
Anaerobik eşik	32,88±12,51	28,14±7,92	0,120	30,87±9,23	26,53±10,13	0,093	0,860
Zirve egzersiz	45,40±12,95	52,07±15,11	0,017	44,00±9,84	45,95±13,45	0,458	0,216
%V _E (%)	55,30±17,32	63,62±17,91	0,010	57,22±11,23	59,50±12,70	0,430	0,173
V_T (L)							
İstirahat	0,651±0,215	0,552±0,271	0,340	0,568±0,181	0,577±0,171	0,796	0,637
Anaerobik eşik	0,926±0,270	1,896±3,000	0,212	0,807±0,271	0,801±0,190	0,959	0,372
Zirve egzersiz	1,102±0,228	1,252±0,304	0,008	1,180±0,275	1,182±0,280	0,962	0,060
%SR (%)	53,90±14,01	46,60±15,16	0,022	51,00±17,52	51,69±11,62	0,948	0,112
V_E/VO₂							
İstirahat	48,47±14,23	46,93±8,71	0,546	45,91±7,51	42,78±9,78	0,110	0,377
Anaerobik eşik	50,68±11,70	46,19±10,86	0,169	48,15±9,84	54,61±7,79	0,072	0,033
Zirve egzersiz	56,75±12,90	53,52±11,04	0,438	54,41±11,09	61,04±11,96	0,158	0,124
V_E/VCO₂							
İstirahat	53,40±13,45	52,60±8,00	0,901	48,26±11,16	49,96±12,23	0,920	0,993
Anaerobik eşik	52,60±9,90	53,68±10,40	0,619	51,31±11,77	61,23±9,52	0,001	0,032
Zirve egzersiz	53,17±12,74	57,07±11,89	0,138	54,10±10,07	64,45±9,67	0,001	0,064
P_{ET}CO₂ (mmHg)							
İstirahat	24,84±5,55	22,77±4,46	0,094	22,11±3,33	21,58±4,86	0,425	0,546
Anaerobik eşik	23,47±6,39	22,97±5,24	0,735	21,69±2,96	20,81±3,61	0,239	0,525
Zirve egzersiz	13,08±6,41	21,71±6,82	<0,001	11,58±4,18	18,74±5,03	<0,001	0,375

VO₂:Oksijen tüketimi, VO₂kg:Kilogram başına oksijen tüketimi, VCO₂:Karbondiyoksit üretimi, RER: Solunum değişim oranı, MET:Metabolik eşitlik, KH:Kalp hızı, KHR:Kalp hızı rezervi, O₂/KH:Oksijen nabızı, AE:Anaerobik eşik, V_E:Ventilasyon, V_T:Tidal hacim, V_E/VO₂:Oksijen için ventilatuar eşitlik, V_E/VCO₂:Karbondiyoksit için ventilatuar eşitlik, P_{ET}CO₂:Soluk sonu karbondiyoksit, ANCOVA testi, p<0,05.



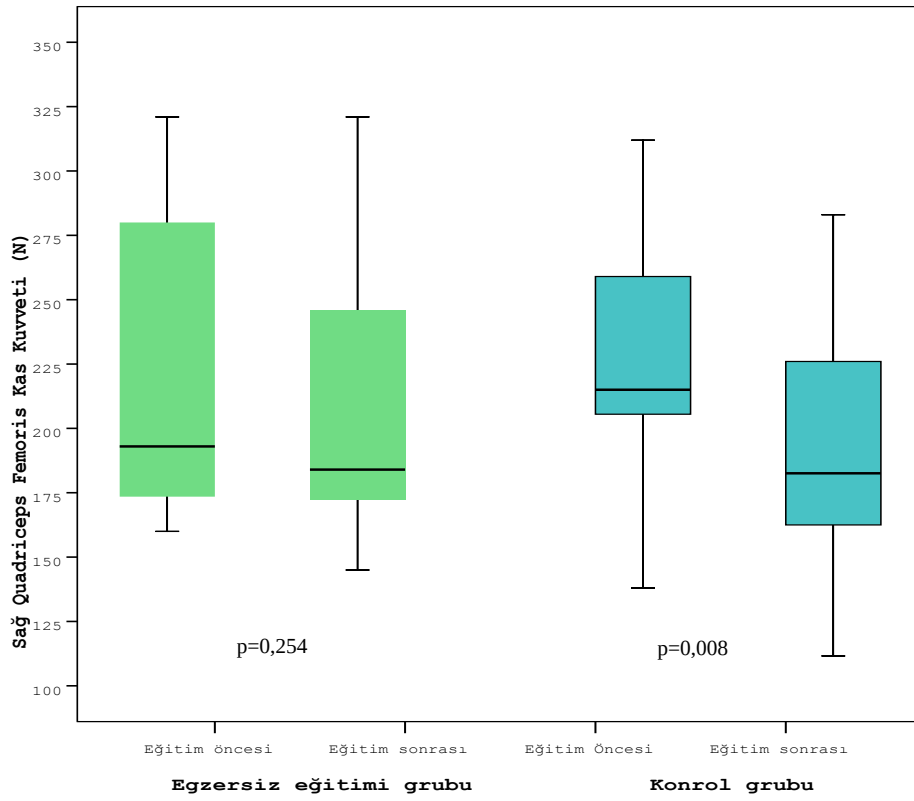
Şekil 4.5. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası zirve oksijen tüketimlerinin karşılaştırılması

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun sağ omuz abdükörlerinin kas kuvveti ve beklenenin yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı (Şekil 4.6, $p < 0,05$). Eğitim grubunda eğitim sonrası sağ omuz abdükörlerinin kas kuvveti ve beklenenin yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak arttı, quadriceps femoris kas kuvvetindeki azalma istatistiksel ($p > 0,05$, güç:%6) ve klinik olarak anlamlı değildi, kontrol grubunda sağ quadriceps femoris kas kuvveti ve beklenenin yüzdesi istatistiksel ve klinik anlamlı azaldı (klinik anlamlılık 17 N). Egzersiz eğitimi grubunda quadriceps femoris kas kuvveti korundu (Şekil 4.7, Çizelge 4.29, $p < 0,05$).

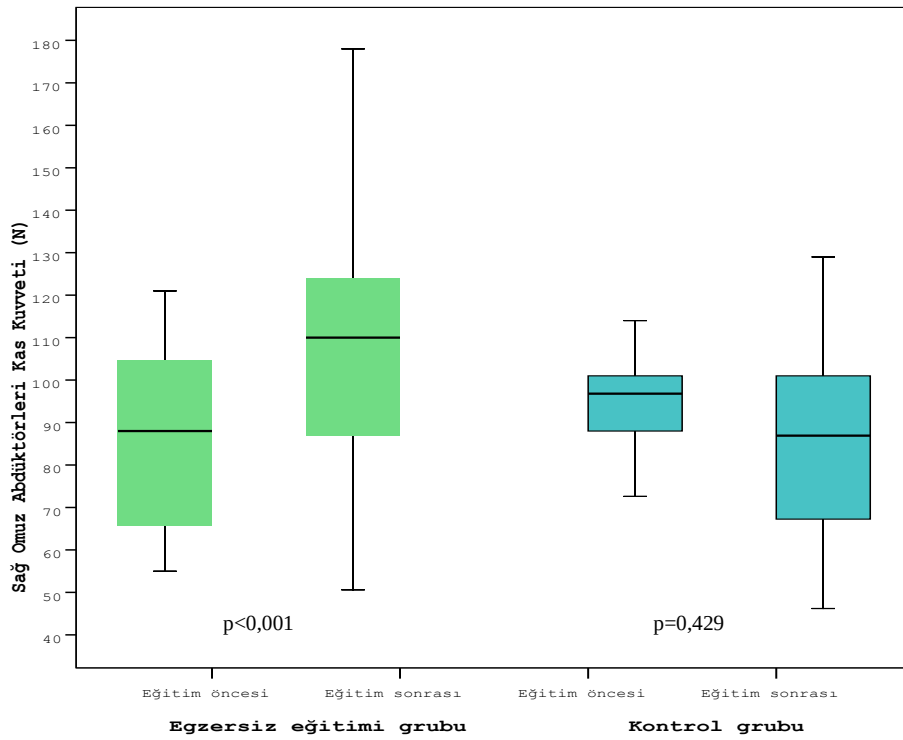
Çizelge 4.29. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası periferik kas kuvvetlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim etkisi
Kas kuvveti	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
Sağ quadriseps femoris (N)	222,45±62,99	209,63±56,71	0,254	230,09±54,19	193,37±51,83	0,008	0,229
%sağ quadriseps femoris (%)	55,52±13,13	52,35±11,71	0,153	64,47±20,49	53,92±17,71	0,012	0,381
Sol quadriseps femoris (N)	208,63±68,34	201,45±70,76	0,549	223,36±50,23	194,01±58,98	0,088	0,412
%sol quadriseps femoris (%)	52,64±13,82	50,58±14,01	0,375	63,36±19,06	55,04±20,05	0,133	0,655
Sağ omuz fleksörleri (N)	118,10±31,12	120,01±35,47	0,726	114,35±21,45	112,08±20,81	0,705	0,607
Sol omuz fleksörleri (N)	113,98±35,98	103,14±28,20	0,077	111,82±29,38	104,59±21,56	0,221	0,753
Sağ omuz abdükörleri (N)	86,64±22,45	109,41±35,69	<0,001	93,02±13,78	90,02±21,92	0,429	0,001
%sağ omuz abdükörleri (%)	60,81±15,59	78,39±28,03	<0,001	70,79±11,99	67,87±13,58	0,190	<0,001
Sol omuz abdükörleri (N)	99,37±33,09	99,40±38,72	0,976	94,86±13,87	96,19±19,44	0,875	0,923
%sol omuz abdükörleri (%)	73,51±21,97	74,68±27,51	0,843	76,76±15,15	76,28±5,65	0,979	0,879
El kavrama-sağ (kgf)	25,09±6,48	26,00±6,14	0,305	21,27±5,40	21,14±6,36	0,745	0,352
%el kavrama-sağ (%)	56,39±16,46	58,96±18,87	0,277	49,03±11,08	48,07±11,19	0,654	0,288
El kavrama-sol (kgf)	24,36±5,71	25,36±4,90	0,146	19,63±5,37	20,13±6,04	0,827	0,392
%el kavrama-sol (%)	54,32±13,12	56,86±13,99	0,165	45,06±11,31	45,86±11,45	0,873	0,393

ANCOVA testi, p<0,05.



Şekil 4.6. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası sağ quadriseps femoris kas kuvvetinin karşılaştırılması



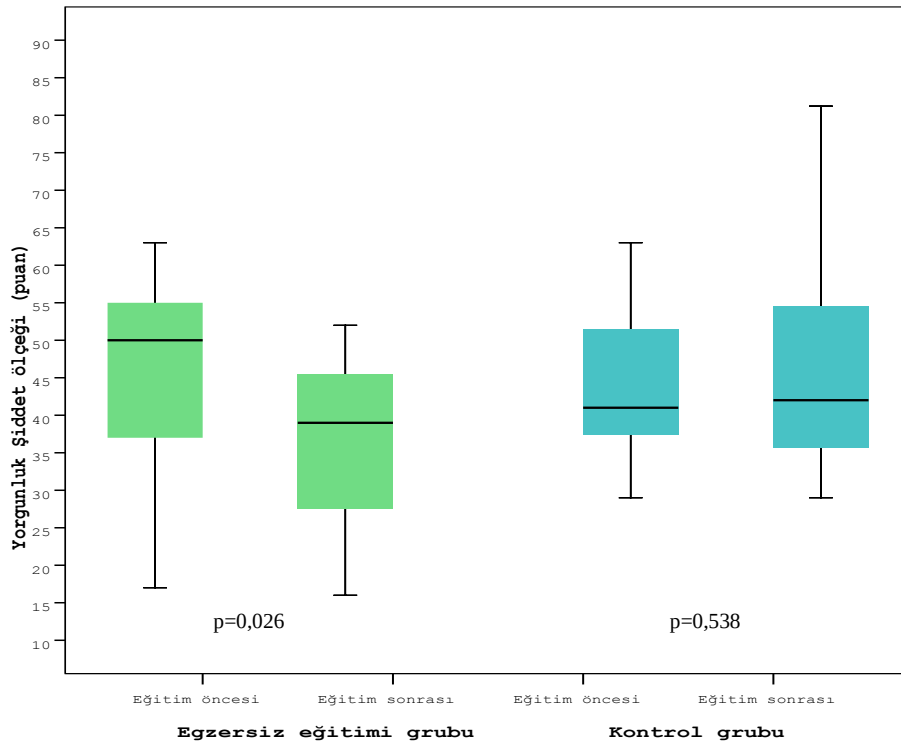
Şekil 4.7. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası sağ omuz abdükör kas kuvvetinin karşılaştırılması

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda Yorgunluk Şiddet ölçeği puanı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.8, $p<0,05$). Eğitim grubunun Yorgunluk Şiddet ölçeği puanı istatistiksel anlamlı olarak azaldı ($p=0,026$), kontrol grubunda istatistiksel anlamlı fark yoktu (Çizelge 4.30, $p<0,05$).

Çizelge 4.30. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim etkisi
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
Yorgunluk							
Şiddet ölçeği	45,18±14,46	35,72±12,69	0,026	44,45±10,18	46,76±15,98	0,583	0,050
(9-63)							

ANCOVA testi, $p<0,05$.



Şekil 4.8. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet ölçeği puanlarının karşılaştırılması

Egzersiz eğitimi sonrası gruplar arası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,05$). Eğitim grubunda egzersiz eğitimi sonrası fiziksel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik ve enerji alt dal puanları istatistiksel anlamlı olarak arttı ($p<0,05$). Kontrol grubunda SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt dal ve toplam puanlardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.31, $p<0,05$).

Çizelge 4.31. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi karşılaştırma	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi karşılaştırma	Eğitim etkisi
SF-36 alt dalları	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
Fiziksel fonksiyon (0-100)	38,63±21,80	50,45±25,04	0,248	50,45±21,61	58,55±32,91	0,223	0,963
Fiziksel rol güçlüğü (0-100)	28,40±25,52	57,95±22,72	0,017	59,09±28,55	72,08±52,85	0,203	0,399
Ağrı (0-100)	63,36±30,50	70,81±20,62	0,206	62,63±31,23	59,16±30,84	0,540	0,187
Genel sağlık algısı (0-100)	38,00±17,86	50,63±15,34	0,109	50,18±18,93	55,84±33,46	0,328	0,648
Enerji/canlılık (0-100)	35,22±21,15	55,68±15,42	0,018	47,15±22,42	52,15±36,17	0,369	0,262
Sosyal işlevsellik (0-100)	40,90±29,62	65,90±29,09	0,027	64,77±23,59	60,69±40,24	0,892	0,104
Emosyonel rol güçlüğü (0-100)	48,48±27,84	62,87±30,58	0,084	56,81±21,99	61,13±34,42	0,527	0,418
Ruhsal sağlık (0-100)	50,45±21,38	56,36±21,45	0,326	60,00±11,40	65,10±30,15	0,427	0,893
Fiziksel sağlık toplam puanı (0-100)	35,95±8,70	42,82±8,53	0,132	41,79±7,83	46,33±17,14	0,186	0,891
Mental sağlık toplam puanı (0-100)	35,11±11,05	42,01±9,58	0,099	40,92±8,28	42,87±20,37	0,631	0,400

ANCOVA testi, $p<0,05$.

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim ve kontrol gruplarında MÂDDÖ toplam puanındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.32, $p>0,05$).

Çizelge 4.32. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası MADDÖ puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim etkisi
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
MADDÖ toplam puan (0-60)	12,00±8,28	9,63±10,62	0,312	11,27±5,81	8,54±7,82	0,224	0,879

MADDÖ: Montgomery Åsberg Depresyon Derecelendirme ölçeği, ANCOVA testi, $p < 0,05$.

Eğitim ve kontrol gruplarında egzersiz eğitimi sonrası gruplar arası fiziksel aktivite parametrelerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.32, $p > 0,05$). Eğitim grubunda günlük atılan ortalama adım sayısına göre yedi hasta (%63,60) inaktif, üç hasta (%27,30) az aktif ve bir hasta (%9,10) biraz aktifti; ortalama MET seviyesine göre beş hasta (%45,50) inaktif ve altı hasta (%54,50) az aktifti. Kontrol grubunda günlük atılan ortalama adım sayısına göre yedi hasta (%87,50) inaktif ve bir hasta (%12,50) biraz aktif; ortalama MET seviyesine göre dört hasta (%50) inaktif ve dört hasta (%50) az aktifti. Egzersiz eğitimi sonrasında iki grubun fiziksel aktivite seviye kategorileri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.33, $p > 0,05$).

Çizelge 4.33. Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi	Eğitim etkisi
Fiziksel aktivite parametreleri	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
Toplam enerji							
harcaması	8875,09±1516,69	8801,00±1480,03	0,656	7779,37±1674,67	7795,48±1789,67	0,985	0,769
(joule/gün)							
Aktif enerji							
harcaması	1668,45±1819,16	1460,45±1234,63	0,121	1962,25±1885,53	1778,68±1557,33	0,462	0,631
(joule/gün)							
Fiziksel aktivite süresi (dk/gün)	105,18±95,61	116,63±112,66	0,382	142,00±129,89	126,16±108,78	0,305	0,187
Ortalama MET (MET/gün)	1,61±0,44	1,64±0,39	0,364	1,61±0,34	1,59±0,30	0,567	0,309
Adım sayısı (adım/gün)	5695,90±3398,22	4649,36±1976,15	0,241	3723,25±2438,45	3345,06±2586,05	0,146	0,716
Yatarak geçen süre (dk/gün)	529,90±87,94	503,72±147,85	0,900	486,62±89,78	557,92±92,56	0,383	0,461
Uyku süresi (dk/gün)	423,54±49,89	376,90±145,24	0,699	366,00±76,59	449,00±94,38	0,413	0,406

ANCOVA testi, $p<0,05$.

Egzersiz eğitimi grubundaki hastaların başlangıçtan 6 hafta sonra kol ergometresi eğitim iş yükü $14,09\pm4,90$ watt'tan $22,95\pm9,20$ watt'a ($\Delta=8,86\pm6,74$ watt) ve eğitim kalp hızı $104,27\pm12,61$ atım/dk'dan $118,54\pm12,87$ atım/dk'ya ($\Delta=14,27\pm15,20$ atım/dk) istatistiksel anlamlı olarak yükseldi, eğitim sırasındaki kol yorgunluk seviyesi $2,54\pm1,50$ puandan $1,45\pm1,50$ puana düştü ($p<0,05$). SpO₂, sistolik ve diyastolik kan basıncı, solunum frekansı ve dispne seviyesi 6 hafta sonra değişmedi ($p>0,05$).

Egzersiz eğitimi grubundaki tüm hastalar üç gün/hafta ve altı hafta boyunca tüm egzersiz eğitimi seanslarına tam katılım (18 seans/%100) gösterdi. Kontrol grubunda sadece üç (%27,30) hasta egzersizlerini yaptı. Egzersiz eğitimi sonrasında eğitim grubundaki tüm hastalar kendi fiziksel aktivite ve fonksiyonel yeterlilikleri ve kısıtlılıklarıyla ilgili farkındalıklarının arttığını belirtti.



5. TARTIŞMA

PAH hastalarında üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti, solunum fonksiyonları, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, nefes darlığı, yorgunluk ve depresyon algısı üzerine etkilerini araştıran çalışmamızın en önemli bulguları;

PAH hastalarında altı hafta uygulanan üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitimi hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitesini, solunum ve periferik kas kuvvetini, VO_2 tüketimini, ventilasyonu, üst ekstremité kas kuvvetini artırır, solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirir, alt ekstremité kas kuvvetini korur, nefes darlığı ve yorgunluk algısını azaltır. Çalışmamızdaki hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitesi %6,7, inspiratuar kas kuvveti %16,9, ekspiratuar kas kuvveti %6,9, zirve VO_2 'si %7 ve üst ekstremité kas kuvveti %17,6 oranında arttı. Değerlendirme ve egzersiz eğitimi sırasında hastaların hiçbirinde senkop, presenkop, hipotansiyon, kardiyak aritmi ve göğüs ağrısı görülmedi ve sağ kalp fonksiyonları korundu.

Çalışmamızın üstünlükleri; çalışmamız PAH hastalarında üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini araştıran ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir. Çalışma rastgellenmiş, kontrollü, ileriye dönük, çift kör planlandığı ve yapıldığı için literatüre önemli veri desteği sağlayacaktır. PAH gibi pulmoner hipertansiyonun izole bir grubuyla (Grup1) çalışılan sınırlı çalışmalardan biridir. PAH hastalarının değerlendirmeleri güvenilir, geçerli ve altın standart yöntemlerle yapılmıştır. Egzersiz eğitimi sonrası egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde iki altın standart yöntem olan 6-DYT ve KPET'in birlikte kullanılmıştır. Egzersiz eğitimi seansları sırasında her hasta ile birebir ilgilenildi. Hastanın tüm vital ve subjektif bulguları egzersiz eğitimi öncesi, tüm seans boyunca, sonrasında ve toparlanma sırasında ölçüldü ve hastaya ait egzersiz takip çizelgesine kaydedildi. Kalite kontrolü için çalışmaya başlamadan önce ve devam ederken değerlendirmelerin doğru yöntemlerle yapıp yapılmadığı, ölçüm ve egzersiz eğitimi cihazlarının kalibrasyonları belli aralıklarla ile kontrol edildi.

Çalışmamıza katılan 22 PAH hastasının yaş ortalaması $37,59 \pm 14,00$ yıl ve hastaların 20'si (%90,90) kadın ve ikisi (%9,10) erkekti. Literatürde PAH hastalarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da PAH prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İki büyük epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre PAH kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bu çalışmalarda kadın erkek oranı 1,9~4,1:1 olarak verilmiştir [23, 25]. Literatürle benzer olarak çalışmamızdaki kadın hastaların oranı erkeklere göre daha fazla olmakla birlikte, literatürde verilen oranlarla karşılaştırıldığında çalışmamızdaki kadın erkek hasta oranı daha fazlaydı. Çalışmamıza tüm yönlendirilen PAH hastalarında oran 7,6:1, çalışmaya dahil edilen hastalarda ise oran 10:1'dir. Kadın hastaların çalışmaya katılma oranları erkeklere göre 1,3 kat fazlaydı. Bu durum kadın hastaların hastalıkları ve hastalık semptomlarıyla baş etmede kardiyopulmoner rehabilitasyon programlarına katılım ve bağlılıklarının daha iyi olduğunu gösterebilir.

Normal fizyolojik koşullarda egzersiz sırasında artan kardiyak debi cevabına pulmoner arter sistemi genişleyerek cevap verir. PAH'ta ise pulmoner arter yapısının sertleşmesi ve vazodilatasyon cevabının bozulması ile egzersiz sırasında PAB ve PVD'nin artışı görülür. Egzersiz eğitiminin NO salımını artırdığı ve pulmoner vasküler yatakta NO aracı vazodilatasyon mekanizmasının PAB üzerine etkileri hayvan modellerinde incelenmiştir [95]. Literatürde egzersiz eğitiminin PAB üzerine etkisini araştıran sekiz klinik insan çalışması vardır [96, 99, 103, 105-107, 111, 112]. Yirmi PAH [112], 35 KTEPH [107] ve 30 PH (rastgellenmiş kontrollü çalışma) [99] hastasında yapılan 15 haftalık alt ekstremite aralıklı egzersiz ve hafif şiddetli dirençli egzersiz eğitimi ve solunum terapisi sonrası istirahat ve maksimal egzersiz sırasında PAB değerlerinin değişmediği gösterilmiştir. Yirmi iki PH hastasında yapılan 12 haftalık alt ekstremite sürekli aerobik egzersiz eğitimi sonrasında da istirahat PAB değerlerinde değişme gösterilememiştir [103]. Grunig ve arkadaşlarının iki farklı çalışmasında 15 haftalık alt ekstremite aralıklı egzersiz ve hafif dirençli egzersiz eğitimi sonrası istirahat PAB değerleri başlangıç değerlerine göre 3. haftada azaldığı ve 15. haftada ise değişiklik olmadığı gösterilmiştir [105, 106]. Ehlken ve arkadaşlarının çalışmasında da egzersiz eğitimi sonrası hastalar sağ kardiyak katerizasyon ile değerlendirilmiştir ve çalışmamızla uyumlu olarak değerinde PAB değerinde 4,00 mmHg azalma gösterilmiştir [111]. Çalışmamızda egzersiz eğitimi sonrası EKO ile değerlendirilen istirahat PAB değerlerinde anlamlı olmayan 4,70 mmHg azalma oldu. Literatürdeki diğer çalışmalarda da aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi sonrasında PAH

değerlerinde aşırı ve tehlikeli artış bildirilmemiştir [99, 107]. Çalışmamızda da PAH hastalarında üst ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitimi PAB değerlerinde aşırı veya kronik artışa sebep olmadı. Hatta çalışmamızda PAB değeri 120 mmHg olan hastada bile bir komplikasyon gelişmeden, egzersiz eğitimi güvenli bir şekilde uygulanabildi. Hastaya uygun planlanmış orta şiddetli üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi PAB değerlerinde tehlikeli ve kritik artışlara yol açmadığından dolayı PAH hastalarında üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi güvenli bir yöntemdir sonucuna varılabilir. Literatürde egzersiz eğitiminin PAB üzerine etkisini araştıran çalışmalar yetersizdir. Farklı egzersiz tiplerinin istirahat ve maksimal PAB değerlerine etkisi ve eğitim sırasındaki PAB artışının hemodinamik yanıtlara yansımaları araştırılmalıdır.

PAH hastalarında proBNP seviyelerindeki artış egzersiz toleransı ve prognozda kötüleşmeyi tahmin etmede bir belirteçdir. Literatürde proBNP seviyesi arttıkça 6-DYT mesafesi azaldığı gösterilmiştir [148]. De Man ve arkadaşlarının çalışmasında da aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi sonrası kardiyak strese yanıt olarak salınan NT-proBNP seviyelerinde artış olmamıştır [101]. Nagel ve arkadaşlarını KTEPH'li hastalarda uyguladıkları alt ekstremitte aralıklı aerobik egzersiz ve hafif dirençli egzersiz eğitimi sonrasında ise NT-proBNP seviyelerinde azalma olduğunu göstermişlerdir [107]. Çalışmamızda kardiyak strese yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salınan pro-BNP ve troponin T seviyeleri üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda değişmedi, kontrol grubunda ise arttı. Literatürde egzersizin troponin T seviyelerini araştıran başka çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda üst ekstremitte egzersiz eğitimi kardiyak stres yanıtı oluşturmadi. Farklı PAH etiyolojilerinde, daha uzun süreli ve farklı tiplerdeki egzersiz eğitiminin özellikle kardiyak stres yanıtlarının göstergesi olan troponin T ve troponin I gibi laboratuvar bulgularına etkisi araştırılmalıdır.

Çalışmamızda DSÖ fonksiyonel sınıflamasına göre eğitim grubunda bir hasta (%9,10) sınıf I, beş hasta (%45,50) sınıf II ve beş hasta (%45,50) sınıf III'te, kontrol grubunda bir hasta (%9,10) sınıf I, dört hasta (%36,40) sınıf II ve altı hasta (%54,50) sınıf III'teydi. Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda bir hastanın fonksiyonel sınıfı sınıf II'den I'e ve iki hastanın sınıf III'ten II'ye ilerledi, kontrol grubunda ise bir hastanın fonksiyonel sınıfı sınıf II'den sınıf III'e geriledi. Çalışmamızda da üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun fonksiyonel sınıf ortalaması azaldı ve $2,63 \pm 0,50$ 'den $2,36 \pm 0,67$ 'ye düştü. PH'li hastalarda yapılan 15 haftalık aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi sonrasında eğitim

grubunda altı hastanın fonksiyonel sınıfı sınıf III'ten II'ye ve 1 hastanın sınıf IV'ten III'e ilerlediğini; kontrol grubunda hiçbir hastanın fonksiyonel sınıfında bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [99]. Mereles ve arkadaşlarının [99] çalışmasında tüm etiyojileri içeren geniş bir PH örnekleme araştırılmıştır ve hangi alt gruptaki hastalarda fonksiyonel sınıfta iyileşme veya kötüleşme olduğu bilinmemektedir. Nagel ve arkadaşlarının KTEPH'li hastalarla yaptıkları 15 haftalık alt ekstremitte aralıklı aerobik ve hafif dirençli egzersiz eğitimi çalışması sonrası ise hastaların fonksiyonel sınıflarında değişim olmamıştır [107]. Grünig ve arkadaşlarının çalışmasında 15 haftalık alt ekstremitte aralıklı aerobik ve hafif şiddette dirençli egzersiz ve solunum tedavisinden sonra PH hastalarının DSÖ fonksiyonel sınıfının iyileştiğini ve ortalamasının $2,90 \pm 0,50$ 'den $2,60 \pm 0,60$ 'a gerilediği gösterilmiştir [104]. PAH, KTEPH veya İPAH gibi izole PH gruplarında farklı egzersiz tiplerinin fonksiyonel sınıflandırmaya etkisinin araştırılması gereklidir.

Eğitim grubundaki 5 hasta (%45,50) idiyopatik, 1 hasta (%9,10) kalıtsal, 2 hasta (%18,20) konnektif doku hastalığına bağlı ve 3 hasta (%27,30) konjenital kalp hastalıklarına bağlı PAH alt grubundaydı. Kontrol grubundaki 6 hasta (%54,50) idiyopatik 2 hasta (%18,20) konnektif doku hastalığına bağlı ve 3 hasta (%27,30) konjenital kalp hastalıklarına bağlı PAH alt grubundaydı. Bu anlamda çalışmamızdaki eğitim ve kontrol grubundaki hastalar PAH etiyojileri bakımından birbiriyle karşılaştırılabilir benzerlikteydi. Literatürde sadece Grünig ve arkadaşlarının çalışmasında egzersiz eğitiminin farklı PAH etiyojilerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada diğer hastalıklarla ilişkili PAH hastalarının egzersiz kapasitelerinin kalıtsal ve idiyopatik PAH hastalarına göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir [105]. PAH etiyojisinde birçok etkeni içerdiğinden dolayı hastaların egzersiz eğitimine verdiği yanıtlar, uyum ve eşlik eden komorbiditeler değişmektedir, bu nedenle egzersiz eğitiminin farklı etiyojik gruptaki hastaların ihtiyaçlarını ve egzersiz cevaplarını belirlemek gerekmektedir. Çalışmamızın devamında örneklem sayısı artırılarak farklı etiyojilerdeki PAH hastalarında üst ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitiminin etkisinin araştırılması düşünülmektedir ve literatürde bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

PAH hastalarında egzersiz kapasitesini değerlendirmek için klinikte en sıklıkla kullanılan 6-DYT tedaviye yanıtı, hastalığın prognozu ve mortaliteyi belirlemede güvenilir ve duyarlılığı yüksek bir testtir [149]. Literatürde 6-DYT yürüme mesafesi ve beklenenin yüzdesi tedavi yanıtı ve prognoz göstergesi olarak kullanılan en önemli parametrelerdir.

Yürüme mesafesi 300 m'nin altında olan hastaların prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir [67]. Çalışmamızda egzersiz eğitimi öncesi 6-DYT mesafesi 300 m'nin altında olan eğitim ve kontrol grubunda 2'şer hasta (%18,20) vardı, egzersiz eğitimi sonrası ise eğitim grubunda hiçbir hastanın 6-DYT mesafesi 300 m'nin altında değildi, kontrol grubunda ise değişmedi. Beklenenin yüzdesi 6DYT yürüme mesafesi klinik yorumlamaya daha uygun olduğu önerilse de literatürde toplam yürüme mesafesinin kullanımı daha yaygındır [149]. Çalışmamızda eğitim ve kontrol grubunda 10'ar hastanın (%90,90) % beklenen 6DYT'si %80'nin altındaydı. Egzersiz eğitimi sonrasında ise eğitim grubunda 9 hastanın (%81,80) % beklenen 6DYT'si %80'in altındaydı.

Egzersiz intoleransı PAH hastalarının en önemli probleminden biridir ve optimal medikal tedaviye rağmen egzersiz intoleransı birçok hastada problem olarak kalmaya devam etmektedir. Literatürdeki çalışmalar egzersiz eğitimi ve diğer rehabilitasyon yöntemleri ile egzersiz kapasitesini artırma yolları üzerinde yoğunlaşmıştır. Mereles ve arkadaşlarının çalışmasında PH'lı hastalar bisiklet ergometresi maksimal kalp hızının %60-80'inde aralıklı aerobik egzersiz ve hafif ağırlıklar ile dirençli egzersiz eğitimi, solunum terapisi ve 60 dk/gün yürümeyi içeren 15 haftalık kardiyak rehabilitasyon programına dahil edilmişlerdir. Program sonunda eğitim grubunda 6-DYT mesafesi 96 m artarken, kontrol grubunda ise 15 m azalmıştır. Gruplar arasındaki ortalama fark 111 m'dir [99]. Mereles ve arkadaşlarının oluşturduğu bu egzersiz eğitimi protokolü birçok araştırmacı tarafından [96, 104-107, 111] PH'nin farklı gruplarında ve PAH alt gruplarında da uygulanmıştır. Literatürde PH'lı hastalara Mereles ve arkadaşlarının protokolünü [99] uygulayan çalışmalar 3 haftalık eğitim sonrası 6-DYT mesafesinin 91 m [96], 68 m [105] ve 78 m [104], 15 haftalık eğitim sonrası 84 m [104] ve 78 m [105], izole KTEPH'li hastalarda da 3 haftalık eğitim sonrası 61 m [107] ve 15 haftalık eğitim sonrası 71 m [107] ve 41 m [111] arttığı gösterilmiştir [96, 104, 105, 107, 111]. Literatürdeki bu çalışmalar hem kısa süreli hem de uzun süreli aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini araştırmışlardır. Benzer protokolün uygulandığı bu çalışmalardan sadece Mereles ve arkadaşlarının çalışması rastgele kontrollüdür. Uygulanan protokol alt ekstremitte aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi, solunum terapisi ve yürüme gibi birçok egzersiz modalitesini içermektedir. Rehabilitasyon sonrası 3. haftada egzersiz kapasitesindeki en düşük 61 m en yüksek 91 m artış çok fazla görülmekle birlikte birçok modaliteyi içerdiğinden ve alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimini içerdiğinden kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmalar çeşitli modalitelerin birlikte etkinliği ortaya koymaktadır. Çalışmamızda 6 haftalık üst ekstremitte sürekli

aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda 6-DYT mesafesi 52 m arttı, kontrol grubunda ise 5 m azaldı. Egzersiz kapasitesinde gruplar arası fark gösterilememesinin nedeni örneklem sayısının az olmasından, dolayısıyla çalışmanın gücünün ($1-\beta=35\%$) zayıf olmasından kaynaklanmaktadır. Eğitim grubu 6-DYT mesafesindeki bu artış hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamlıydı. Örneklem sayısının artırılması çalışma gücünü artırır ve uyguladığımız üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitimin etkinliğini de daha net gösterebilir, bu sebeple önerilir.

Literatürde PAH'lı hastalarda sadece aerobik egzersiz eğitiminin etkisini araştıran iki çalışma bulunmaktadır [89, 108]. Chan ve arkadaşlarının çalışmasında PAH'lı hastalara 10 hafta boyunca koşu bandında yaptırılan sürekli aerobik egzersiz eğitimi sonunda eğitim grubunun 6-DYT mesafesi 56 m artarken, kontrol grubunda değişmemiştir [108]. Benzer şekilde Weinstein ve arkadaşlarının İPAH'lı hastalarla yaptıkları 10 haftalık sürekli aerobik egzersiz eğitimi çalışmasında eğitim grubunun 6-DYT mesafesi 53 m artmış, kontrol grubunda ise artış olmamıştır. Çalışmamızda da literatürdeki bu iki çalışmaya [89, 108] benzer şekilde PH alt grubunda (Grup I PAH) tek başına aerobik egzersiz eğitiminin etkisi araştırıldı. Belirtilen çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitiminin etkisi araştırıldı ve 6-DYT mesafesindeki artış (52 m) bu çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik gösterdi. Çalışmamızın sonuçlarına ve literatüre baktığımızda üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitimi sonrası egzersiz kapasitesindeki artış alt ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitimi kadar etkindir ve egzersiz kapasitenin artırır sonucuna varılabilir. Bu sonuçları destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. De man ve arkadaşlarının 19 İPAH'lı hastada yaptıkları kısa süreli alt ekstremitelerde aralıklı aerobik ve quadriceps femoris dirençli egzersiz eğitimleri sonrasında 6-DYT mesafesinde artış olmadığını fakat quadriceps femoris kas enduransında ve tip I liflerin oksidatif kapasitesinde artış göstermişlerdir. Hastaların egzersiz eğitimi sonrası quadriceps femoris kas kuvveti %13 ve enduransı %34 artmıştır. Buna rağmen hastaların egzersiz eğitimi sonrası quadriceps femoris kas kuvveti çalışmamızdaki bireylerin kas kuvvetinin yarısı kadardı (106 N) [101]. Çalışmamızdaki hastaların egzersiz eğitimi sonrası quadriceps femoris kas kuvveti korunmuştu. Bu çalışma egzersiz eğitimi sonrası 6-DYT mesafesinde artış olmadığını gösteren literatürdeki tek çalışmadır ve artış sağlanamamasının nedeni quadriceps femoris kaslarının çok zayıf (106 N) olması ve kuvvetteki artışın egzersiz kapasitesindeki artışı sağlamaya yeterli olamamasından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir [101]. PAH'lı hastalarda periferik kas zayıflığı egzersiz intoleransına sebep olan etkenlerden biri olduğu

düşünüldüğünde egzersiz tipi ve şiddetinin hastanın ihtiyaçlarına yönelik planlanması gereklidir.

PAH hastalarında 6-DYT sırasındaki fizyolojik cevapların yorumlanması egzersiz kapasitesini belirlemede yürüme mesafesindeki değişim kadar önemli olabilir. Grünig ve arkadaşları 3 haftalık alt ekstremitte aralıklı aerobik ve hafif şiddette dirençli egzersiz eğitimi ve solunum eğitimi sonrası hastaların istirahat KH, ortalama SKB ve DKB'nin düştüğünü göstermişlerdir [105]. Çalışmamızda egzersiz eğitimi sonrası eğitimi grubunda istirahat sırasındaki sistemik arteriyel kan basıncı, oksijenizasyon ve ventilasyon yanıtları iyileşti. İstirahatteki sistolik kan basıncı ve solunum frekansı azaldı ve egzersiz sırasındaki değişimleri arttı. İstirahat SpO₂ değerleri iyileşti. PAH'lı hastalardaki zirveVO₂ ve SpO₂'daki azalma diffüzyon defekti sebebiyle görülen hipoksemi, pulmoner vasküler hasar sebebiyle ölü boşluk hacminin artması ve egzersiz sırasında artmış pulmoner vasküler direnç nedeni ile kardiyak debinin yeterince artırılmamasından kaynaklanmaktadır. Egzersiz sırasında atım hacmi ve kalp hızındaki artış normal olmadığından kardiyak debi ve sistemik kan basıncı yanıtları bozulmuştur [6]. Fizyolojik yanıtlardaki iyileşme egzersiz eğitimi sonrası kardiyak debideki artış sonucu olabilir.

Altı-DYT kalp yetersizliği hastalarında zirveVO₂'yi tahmin etmede doğru sonuçlar vermemektedir. KOAH'lı hastalarda ise 6-DYT sırasında ulaşılan zirveVO₂ ile KPET'te ulaşılan zirveVO₂ değerleri benzerdir. PAH'lı hastalarda ise 6-DYT sırasında ulaşılan zirveVO₂ değeri KPET'te ulaşılan zirveVO₂ değerlerine göre daha yüksektir. PAH hastaları, kardiyak debi kısıtlılığından dolayı, submaksimal egzersiz testi olan 6-DYT'de maksimal O₂ tüketimine ulaşmaktadırlar. PAH hastalarında 6-DYT mesafesi ile kardiyak debi arasında doğrusal bir ilişki bulunurken, zirveVO₂ ile ilişkisi yoktur. PAH hastalarında 6-DYT mesafesinden indirekt VO₂ tayini yetersiz kalmaktadır [149]. Ek olarak tek başına zirveVO₂ değeri PAH'lı hastalarda hastalığın prognozu ve tedavi etkinliğini takip etmede yetersiz bir parametredir [70]. İstirahat ve egzersiz sırasındaki hiperventilasyon sonucu V_E/VCO₂'nin artması PAH'ta en sık karşılaşılan özelliklerden biridir. Ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu ve küçük pulmoner arteriollerdeki obstrüksiyondan kaynaklanan ventilatuar yetersizliği veya hiperventilasyonla birlikte arteriyel karbondioksit basıncındaki azalmayı gösteren parametredir. V_E/VCO₂ hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı ile pozitif ilişki göstermekte ve PAB değişikliğine hassastır. PAH'ta hemodinamik ve klinik yanıtların kötüleştiğini ifade eden bir diğer kesin gösterge istirahat ve egzersiz sırasında

$P_{ET}CO_2$ 'deki azalmadır. PAH'ta zirve egzersiz sırasındaki ve anaerobik eşikteki oksijen tüketimi ve oksijen nabızı azalmıştır [6]. Çalışmamızda da zirve VO_2 'deki iyileşmelere ek olarak anaerobik eşik ve zirve egzersizde V_E/VCO_2 'deki artış kontrol grubuna göre azaldı ve $P_{ET}CO_2$ 'deki arttı. PAH hastalarında egzersiz eğitiminin etkilerini yorumlayabilmek için tüm KPET parametrelerinin ayrıntılı incelenmesi önemlidir.

Altı-DYT ile telemetrik KPET sisteminin bir arada kullanılması 6-DYT'nin güvenli ve pratik uygulaması ayrıntılı ve hassas kardiyopulmoner değerlendirme avantajını sağlamaktadır [121]. Çalışmamız grup I PAH hastalarında üst ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitiminin etkisini 6-DYT sırasında yapılan KPET ile değerlendiren literatürdeki tek çalışmadır. Çalışmamızda egzersiz kapasitesinin altın standart ve ayrıntılı değerlendirilmiş olması egzersiz eğitiminin kardiyovasküler, pulmoner ve muskuloskeletal sistemler üzerindeki etkilerinin detaylı değerlendirilebilmesi avantajını sağladı.

PAH hastalarında 6DYT tedavi ve diğer terapatik yaklaşımların sonuçlarını ortaya koymada standart KPET'e göre daha hassas ve gerçekçi bir testtir. PAH hastalarının 6-DYT sırasında ulaşılan zirve fizyolojik cevapları KPET ile araştıran çalışmada zirve VO_2 $14,2 \pm 0,6$ ml/kg/dk, RER'i $0,90 \pm 0,02$, V_E $46,00 \pm 3,30$ l/dk, KH $119,00 \pm 4,00$ atım/dk, O_2/KH $8,50 \pm 0,60$ ml/atım ve anaerobik eşikteki V_E/VCO_2 $50,50 \pm 2,30$ ölçülmüştür. Modifiye Borg ölçeğine göre dispne şiddeti orta dereceye yükselmiştir. PAH hastaları 6-DYT'de standart KPET'e göre daha yüksek aerobik kapasiteye ulaşmaktadırlar [66]. Çalışmamızda egzersiz eğitimi sonrası 6DYT sırasında ölçülen zirve VO_2 ($12,85$ ml/kg/dk ve $14,38$ ml/kg/dk), RER ($0,99$ ve $0,99$), V_E ($45,40$ l/dk ve $52,07$ l/dk) ve anaerobik eşikteki V_E/VCO_2 ($52,60$ ve $53,68$) değerleri, Deboeck ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlerle uyumluydu. KH ($141,70$ atım/dk ve $145,81$ atım/dk) daha yüksek ve O_2/KH ($5,11$ ml/atım ve $5,74$ ml/atım) daha düşüktü. Hastalarımız daha yüksek kalp hızı ve efor ile benzer zirve VO_2 , RER, V_E ve V_E/VCO_2 değerlerine ulaşmışlardır.

Mereles ve arkadaşları çalışmalarında aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda zirve egzersiz ve anaerobik eşikteki VO_2 , %zirve VO_2 kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir [99]. Grünig ve arkadaşlarının çalışmalarında PH ve KTEPH'li hastalarda 15 haftalık alt ekstremitte aralıklı aerobik eve hafif şiddette dirençli egzersiz ve solunum terapisi sonrası 3. ve 15. haftalarda VO_2 , VO_2/kg , %zirve VO_2 , V_E ve O_2/KH arttığını göstermiştir [104, 105, 107]. Çalışmamızda üst ekstremitte sürekli aerobik egzersiz

eğitimi PAH hastalarında zirve egzersizde VO_2 , VO_2kg , V_E , ve V_T 'yi ve %zirve VO_2 ve % V_E artırdı. Kontrol grubunda anaerobik eşikteki VO_2 , VO_2kg ve O_2/KH ve %AE azaldı. Mereles ve arkadaşları PH'lu hastalarda egzersiz kapasitesi ve zirve VO_2 'deki artışın endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar mediatörlerdeki azalma, periferik kas atrofisinin yavaşlaması, kaslardaki gaz değişimi ve metabolizmanın iyileşmesi ve ventilatuar yeterlilikteki artma nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir [99]. Kontrol grubunda 6-DYT mesafesindeki azalma anlamlı değildi, ancak egzersiz sırasındaki VO_2 , O_2/KH ve %AE yanıtları kötüleşti. Bu sonuçlar, egzersiz kapasitesinin kötüleştiğini ifade etmede yürüme mesafesi ile belirlenenden daha çok, egzersiz kapasitesi hakkında ayrıntılı bilgi sağlayabilmesi açısından önemlidir.

Saiz ve arkadaşlarının çalışmasında aerobik ve dirençli egzersiz ve inspiratuar kas eğitiminin uygulandığı 40 PAH ve KTEPH hastasında 8 haftalık anaerobik eşikteki VO_2 'nin %50'si şiddetinde alt ekstremitte aralıklı aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi ve MİP'in %40'ında inspiratuar kas eğitimi sonrası zirve VO_2 3 ml/kg/dk artmıştır [150]. Ehlken ve arkadaşlarının PAH ve KTEPH hastalarında 15 haftalık alt ekstremitte aralıklı aerobik egzersiz ve hafif dirençli egzersiz eğitimi ve solunum eğitimi sonrası eğitim grubunda zirve VO_2 3,1 ml/kg/dk artmış ve kontrol grubunda 0,2 ml/kg/dk azalmıştır. Bu çalışmada PAH hastalarında egzersiz eğitimi sonrası sağ kardiyak kateterizasyonu ile kardiyak indeks ve debi ölçülmüştür ve eğitim sonrasında zirve VO_2 , kardiyak indeks ve debinin arttığını göstermişlerdir, bu bulgulara dayanarak egzersiz eğitimi sonrası sağ ventrikül fonksiyonlarının iyileşmiş olabileceğini bildirmişlerdir [111]. Çalışmamızda eğitim grubunda zirve VO_2 1,6 ml/kg/dk ve %zirve VO_2 %7 arttı, kontrol grubunda zirve VO_2 0,5 ml/kg/dk ve %zirve VO_2 %2,4 azaldı. Alt ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitimin yapıldığı çalışmada zirve VO_2 1,4 ml/kg/dk artmıştır [108]. Çalışmamız üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi oksijen tüketimini artırmada diğer aerobik egzersiz eğitim yöntemleri kadar etkin bir yöntem olduğunu göstermiştir. Kardiyopulmone rehabilitasyon programına eklenen egzersiz tipleri arttıkça oksijen tüketimi artıyor olabilir. Zirve VO_2 , kardiyak debi ile doğrusal ilişki gösterir [151], dolayısıyla üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi kardiyak debide iyileşmeye neden olmuş olabilir, bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. De man ve arkadaşlarının çalışmasında aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi sonrası KPET parametrelerinde bir değişiklik olmamıştır, sadece AE'de ve bisiklet ergometresinde zirve VO_2 'nin %75'indeki sabit iş yükündeki egzersiz endurans süresinde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir [101]. Araştırmacılar bu

çalışmada kısa süreli aralıklı aerobik egzersiz eğitimi, quadriseps femoris dirençli ve endurans eğitimini tercih etmişlerdir. Aralıklı aerobik eğitim sürekli eğitime göre egzersiz endurans süresini daha fazla etkiliyor olabilir. Çalışmamızda üst ekstremité aerobik endurans süresi değerlendirilmedi, farklı egzersiz tiplerinin egzersiz endurans sürelerine etkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yayınlanan bir çalışmada alt ekstremité sürekli aerobik egzersiz sırasındaki enerji harcamasındaki ortalama bir MET artış ile ölüm riskinin %17 azaldığı gösterilmiştir [152]. Chan ve arkadaşları çalışmasında egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda zirve egzersiz MET değerinde artış olduğunu göstermişlerdir. [108]. Çalışmamızda da zirve egzersiz sırasında eğitim grubunun MET değeri benzer şekilde arttı. Eğitim grubundaki hastaların egzersiz testi sırasında efor harcaması kapasiteleri daha fazla arttı. PAH hastalarında farklı şiddet, tip ve sürelerdeki egzersiz eğitimlerinin sağkalıma etkisi araştırılmalıdır. Çalışmamızdaki hastaların bir yılın sonundaki sağkalım oranları sorgulanarak PAH hastalarında üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin sağkalıma etkisinin araştırılması planlandı.

Literatürdeki çalışmalarda egzersiz eğitimi sonrası istirahat kalp hızının düştüğü ve egzersiz testi sırasında daha yüksek kalp hızlarına ulaşıldığı gösterilmiştir [104, 105, 107]. Çalışmamızda eğitim grubunun istirahat kalp hızı azaldı, egzersiz testi sırasındaki KH artışı eğitim öncesine göre daha fazlaydı. Kontrol grubundaki hastalarda ise istirahat, AE ve zirve egzersiz sırasında kalp hızı azaldı. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluydu. Hem KPET hem de 6-DYT sırasında atım hacmi yetersiz kalmaktadır bu da egzersiz testi sırasında hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla kalp hızı artışı olmasının sebebini açıklamaktadır [153]. Eğitim grubunda egzersize katkı sağlayan muskuloskeletal ve pulmoner sistemlerdeki iyileşmelerin egzersiz sırasındaki kısıtlamaları azalttığı, dolayısıyla daha fazla efor oluşturabilen eğitim grubunda kalp hızı cevaplarının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Zirve MET değerindeki artış da bu bulguyu desteklemektedir.

PAH hastalarında V_E/V_{CO_2} ve $P_{ET}CO_2$ hastalığın şiddeti ve sağ-sol shunt hakkında bilgi verir. Artmış V_E/V_{CO_2} ve azalmış $P_{ET}CO_2$ bu hastalarda karakteristik bir KPET bulgusudur [64]. Chan ve arkadaşların PAH hastalarında yaptıkları 10 haftalık, KHR'nin %70-80'i şiddetinde belirledikleri, alt ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitimi sonunda

zirve egzersizde $P_{ET}CO_2$ 'de artış olduğunu göstermişlerdir. Bu artışın egzersiz eğitimi sonrası hastalarda ventilatuar kapasitenin artması sonucu ekspire edilen CO_2 miktarının artması sebebiyle olabileceğini bildirmişlerdir [108]. Bir diğer çalışmada anaerobik eşikteki V_E/VCO_2 egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda azalırken, kontrol grubunda arttığı bildirilmiştir [99]. Çalışmamızın bulguları da belirtilen çalışmanın bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Kontrol grubunda AE ve zirve egzersizde V_E/VCO_2 eğitim grubuna göre daha fazla arttı. Eğitim grubunun $P_{ET}CO_2$ değeri zirve egzersizde kontrol grubuna göre daha fazla arttı. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi ventilasyon parametrelerini daha çok iyileştiriyor olabilir. Farklı egzersiz modalitelerinin ventilasyona etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sağ atriyum ve ventrikülde yer alan mekanoreseptörlerin hacim, basınç ve iş yükündeki artış sonucu uyarılmasıyla afferent parasempatik sistem santral sinir sistemine ileti gönderir ve bu yol efor sırasındaki dispneye ve aynı zamanda ventilasyonun artmasına sebep olan mekanizmalardan biridir [6]. Çalışmamızda egzersiz testi sırasındaki dispne şiddetinde değişiklik olmamasına rağmen daha yüksek iş yükü ve yürüme hızında hastalarda dispne algısı aynı seviyede kalmıştır. Mereles ve arkadaşları da çalışmalarında PH hastalarının aynı dispne seviyesinde daha yüksek iş yüklerine ve kalp hızlarına ulaştıklarını göstermişlerdir [99]. Literatürdeki diğer çalışmalarda da alt ekstremitte aerobik egzersiz ve solunum terapisi sonrasında PH hastalarının aktivite sırasındaki dispne seviyesi değişmediğini, aynı dispne şiddetinde daha yüksek iş yüklerine ulaşıldığını göstermiştir [104, 105].

PAH hastalarında aktivite sırasındaki nefes darlığı günlük yaşamı etkileyen ve yaşam kalitesini azaltan anahtar etkenlerden biridir [81]. Literatürdeki çalışmalarda egzersiz eğitiminin günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki dispne şiddetine etkisini değerlendiren çalışma yoktur. Çalışmamızda MMRC ile değerlendirilen günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki dispne şiddeti eğitim grubunda 1,09 puan azaldı, bu azalma klinik olarak da anlamlıydı (MCID:1 puan) [134]. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki dispne algısını azalttı. Üst ekstremitte ve solunum kas kuvvet ve enduransının artması dispne algısının azalmasına sebep olmuş olabilir. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin solunum kas enduransı üzerine etkileri araştırılmalıdır.

De man ve arkadaşları PAH hastalarında 12 haftalık alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi, quadriceps femoris kas kuvvetlendirme ve endurans egzersizlerini takiben pulmoner fonksiyonlarda bir değişiklik saptamamışlardır [101]. Bussotti ve arkadaşları PAH'lı hastalarda uyguladıkları 4 haftalık alt ekstremitte sürekli aerobik egzersiz ve hafif şiddette dirençli egzersiz eğitimi ve inspiratuar kas eğitimi sonrasında solunum fonksiyonlarında bir iyileşme olmamıştır [75]. Çalışmamızda eğitim grubunda FEV₁/FVC ve FEV₁'de iyileşme oldu ve bu iyileşme FEV₁'deki istatistiksel anlamlılığa yakın artıştan kaynaklandı, kontrol grubunda ise FEF_{25-75%}'de kötüleşme oldu. Boşnak-Güçlü ve arkadaşların kalp yetersizliği hastalarında 6 haftalık MİP'in %40'ında uyguladığı solunum kas kuvvetlendirme eğitimi sonrasında da %FEV₁ ve %FVC iyileşme olmuştur [114]. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi kardiyak hastalıklarda obstrüksiyonla ilgili solunum fonksiyon testi parametrelerini daha çok iyileştiriyor olabilir. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları üzerine etkilerinin detaylı analizi için statik akciğer hacimleri ve pulmoner difüzyon kapasitesi de ölçülmelidir.

Egzersiz sırasında dispneye sebep olan diğer önemli mekanizmalardan biri solunum kas zayıflığıdır. Solunum kasları iş yükü artışıyla karşılayamadığı durumda egzersiz sırasındaki dispne algısı artmaktadır. PAH hastalarında %25 oranında inspiratuar ve ekspiratuar kas zayıflığı olduğu Kabitz ve Meyer tarafından bildirilmiştir [9, 154]. Bussotti ve arkadaşları PAH'lı hastalarda uyguladıkları 4 haftalık alt ekstremitte sürekli aerobik egzersizi ve hafif şiddette dirençli egzersiz eğitimi ve inspiratuar kas eğitimi sonrasında MİP 19 cmH₂O artmıştır [75]. Saiz ve arkadaşlarının çalışmasında aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi ve inspiratuar kas eğitiminin birlikte uygulandığı PAH ve KTEPH hastalarında MİP'te 35 cmH₂O artış olmuştur [150]. Sağlam ve arkadaşları PAH hastalarında izole inspiratuar kas eğitimi sonrası MİP'te 26 cmH₂O ve MEP'te 10 cmH₂O artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda inspiratuar kaslara eşik yükleme prensibiyle eğitim yapılmıştır. Çalışmamızda üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi inspiratuar kas kuvvetini %16,9 (15 cmH₂O) ve ekspiratuar kas kuvvetini %6,9 (11 cmH₂) oranında artırdı. MİP değerindeki artış klinik olarak anlamlıydı. Egzersiz eğitimi sonrası periferik kas kuvvetinin artmasına neden olan kas kapillerizasyonunda ve oksidatif metabolizmada artış gibi mekanizmalar [101] solunum kaslarının da kuvvetinin artışına sebep olmuş olabilir. Bu sebeple PAH hastalarında egzersiz eğitiminin solunum kas kuvvetinde artışı sağlayan etki mekanizmalarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde alt ve üst ekstremitte

aerobik egzersiz eğitiminin solunum kas kuvveti üzerine etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır ve araştırılması gereklidir.

PAH hastalarında egzersiz limitasyonu hem pulmoner hemodinamiklerdeki bozulma hem de periferik kas zayıflığından kaynaklanmaktadır. Azalmış zirve $\dot{V}O_2$, düşük AE, anaerobik eşikteki yüksek $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ oranının yanı sıra QF kas atrofisi ve tip II lif oranının artması PAH hastalarında en sıklıkla karşılaşılan klinik problemlerdendir [155]. Çalışmamızdaki tüm PAH hastalarının %81'inde üst ve %86'sında alt ekstremitelerde kas zayıflığı vardı ve üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun omuz abduksiyon kas kuvveti 22 N arttı. Kontrol grubundaki hastaların QF kas kuvveti 37 N azaldı. Bu azalma hematolojik maligniteli hastalar için belirlenmiş klinik anlamlılık değerinden (17 N) [130] fazlaydı, eğitim grubunda ise kas kuvveti korundu. De man ve arkadaşlarının çalışmasında QF kas kuvvet ve endurans eğitimi sonrasında kas kuvveti, enduransı ve kapiller/miyosit oranının arttığını, lif tipi ve dağılımında değişiklik olmadığını göstermişlerdir. QF kas kuvvetinde ortalama 12 N artış olmuştur [101]. PAH hastaları için periferik kas kuvvetine ait klinik anlamlılık değerlerinin belirlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Saiz ve arkadaşlarının çalışmasında aerobik ve dirençli egzersiz eğitimi ve inspiratuar kas eğitimi sonrası PAH ve KTEPH hastalarında periferik kas kuvvetinin arttığı gösterilmiştir [150]. Mainguy ve arkadaşlarının aerobik egzersiz eğitimi ve maksimum istemli kontraksiyonun %70'inde alt ve üst ekstremiteleri içeren, 6-8 kas grubuna uyguladıkları dirençli egzersiz eğitimi sonrası tip IIx liflerinin oranı azalmış, tip I liflerinin yüzey alanı ve kapillerizasyonu artmıştır [97]. Çalışmamızda üst ekstremitelerde aerobik egzersiz eğitiminde aktif olarak egzersize katılan üst ekstremitelerde kaslarının kuvveti %17,6 oranında arttı, indirekt olarak ise quadriceps femoris kas kuvveti korundu. Aerobik egzersiz eğitimi ile periferik kaslarda mitokondriyal ve enzimatik değişiklikler ve kapillarizasyonda artış sağlanmaktadır [156]. Literatürdeki çalışmalarda PAH hastalarında aerobik egzersiz eğitiminin kas kuvveti üzerine etkileri araştırılmamıştır. Yapılan çalışmalarda aerobik egzersiz eğitimi ile hafif-orta şiddetli büyük kas gruplarını ya da sadece quadriceps femoris kasını içeren dirençli egzersiz eğitimi birleştirilerek uygulanmıştır. Kas kuvveti, enduransı ya da morfolojisindeki değişikliklerin hangi egzersiz tipinin etkisi sonucu olduğunu söylenememektedir. Çalışmamızda aerobik egzersiz eğitimi PAH hastalarında hem kardiyovasküler enduransı hem de solunum ve periferik kas kuvvetini artırdı ve korudu. Kas metabolizmasındaki ve kas yorgunluğundaki iyileşmeler kuvvet artışı olmasa da egzersiz sırasında klinik iyileşmeye sebep olabilir. PAH hastalarında farklı egzersiz

tiplerinin solunum ve periferik kas kuvvetine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlıdır ve araştırılması gerekir.

Periferik kasların lif oranının azalması, lif tipinin tip I'den tip II'ye doğru yer değiştirmesi, egzersiz kapasitesinin azalması, arteriyel laktat konsantrasyonlarının artması ve azalmış kardiyak debi sebebiyle periferik kan kaynağının azalması PAH hastalarında genel yorgunluğa sebep olan mekanizmalar olarak gösterilmiştir [121]. Çalışmamızda eğitim grubundaki hastaların %82'sinde şiddetli yorgunluk vardı. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun yorgunluk şiddeti 10 puan azaldı, kontrol grubunda değişiklik olmadı. Eğitim grubundaki hastaların %55'inde şiddetli yorgunluk devam ediyordu. Weinstein ve arkadaşları alt ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubundaki PAH hastalarının Yorgunluk Şiddet ölçeği puanlarında 13 puan azaldığını, kontrol grubunda ise değişmediğini bildirmişlerdir [89]. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi özellikle üst ekstremité kas metabolizmasındaki iyileşme ve %AE yükselmesi gibi santral ve periferik mekanizmalar veya laktik asidozisin geç oluşması yorgunluk şiddetini azaltmış olabilir. Literatürde egzersiz eğitiminin yorgunluk üzerine etkisini araştıran bir çalışma vardır. Farklı tipteki egzersiz eğitiminin yorgunluk üzerine etkisini ve etki mekanizmalarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

PAH hastaları fiziksel fonksiyonları sürdürebilme becerisinde ciddi kısıtlanmalar nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinde ve mesleki faaliyetlerde bir takım değişiklikler yapmak durumunda kalmaktadırlar. Bu durumların getirmiş olduğu fiziksel ve sosyal izolasyon hastalarda depresyona ve yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olmaktadır [157]. Çalışmamızdaki tüm PAH hastalarının SF-36 yaşam kalitesi puanları Türk toplumu normal puanlarına göre düşüktü ve hastaların yaşam kalitesi kötüydü [141]. Mereles ve arkadaşları uyguladıkları 15 haftalık kardiyak rehabilitasyon programı sonrasında PAH hastalarının yaşam kalitesini SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada egzersiz eğitimi grubundaki hastaların fiziksel ve mental toplam puanı, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, ruhsal sağlık ve enerji alt dalları puanları kontrol grubuna göre artmıştır [99]. Grünig ve arkadaşlarını PH'li hastalara uyguladıkları 15 haftalık alt ekstremité aralıklı aerobik ve hafif şiddetle dirençli egzersiz ve solunum terapisinden 15 hafta sonra SF-36 Yaşam Kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık algısı, enerji, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alt dallarında iyileşme olduğunu göstermişlerdir [104, 105]. Bu çalışmacıların

uyguladıkları program solunum kontrolü, büyük dudak solunumu, solunum kaslarını germe egzersizleri ve mental eğitim gibi hasta eğitimi ve gevşeme programlarını da içermektedir. Fiziksel fonksiyonlardaki iyileşme ile birlikte ruhsal sağlık ve mental sağlık toplam puanlarındaki iyileşme destekleyici modalitelerden kaynaklanabilir. Chan ve arkadaşlarının çalışmasında aerobik 10 haftalık aerobik egzersizi takiben SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık algısı, enerji, sosyal işlevsellik ve mental sağlık alt dallarında iyileşme olmuştur. Kontrol grubunun yaşam kalitesinde iyileşme olmamıştır [108]. Nagel ve arkadaşları KTEPH'li hastalarda 15 haftalık egzersiz eğitimi sonrası fiziksel fonksiyon ve enerji alt dallarında iyileşme olduğunu göstermişlerdir [107]. Weinstein ve arkadaşları fiziksel ve sosyal fonksiyonlarla ilgili yaşam kalitesindeki iyileşmenin yorgunluk şiddetindeki azalma ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir [89]. Çalışmamızda üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi PAH'lı hastalarda fiziksel rol güçlüğü, enerji ve sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesinde grup içinde iyileşmeye sebep oldu. Çalışmamızdaki hastaların egzersiz eğitimi sonrası yorgunluk şiddetlerinin erken dönemde azalması ile enerjinin artması, egzersiz kapasitesinin artmasıyla fiziksel rol güçlüğü azalması sonucu yaşam kalitesinin iyileşmesine neden olmuş olabilir. Literatürdeki çalışmalarda fiziksel ve mental fonksiyonları da iyileştirmesi çalışmaların daha uzun süreli olması ve farklı modaliteleri özellikle hasta eğitimi içermesi olabilir.

Depresyon semptomları PAH hastalarında %55 oranında görülen önemli bir problemidir. Fiziksel kısıtlılıkların artması anksiyete, panik atak ve mental problemler gibi depresyon semptomlarını artırmaktadır [90]. Çalışmamızdaki tüm PAH hastalarının %64'ünde hafif derecede ve %14'ünde orta derecede depresyon semptomları vardır. Literatürde egzersiz eğitimi sonrası depresyon şiddetini inceleyen tek çalışma Bussotti ve arkadaşlarının çalışmasıdır. PAH'lı hastalarda uyguladıkları 4 haftalık hastane temelli alt ekstremité sürekli aerobik egzersiz ve hafif şiddette dirençli egzersiz eğitimi, solunum eğitimi ve psikolojik eğitim sonrası Hastane Depresyon ve Anksiyete ölçeği ile değerlendirdikleri depresyon şiddetlerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir [75]. Çalışmamızda egzersiz eğitiminin PAH hastalarının depresyon şiddetinde etkisi olmadı. MÂDDÖ klinisyen tarafından uygulanan bir test olduğundan dolayı hastaların depresyon şiddetini belirlemede bireysel uygulamalı testlere göre daha güvenilir ve hassas bir test olduğu için değişimleri daha iyi tespit edebilir. Çalışmamızdaki hastalar egzersiz seansları sırasındaki hasta bilgilendirme, semptom kontrolü ve başa çıkma konularıyla ilgili kısa konuşmaların

kendilerine olumlu katkıda bulunduğunu ifade etti ancak bu eğitim programımızda kapsamlı ve standart olarak yer almıyordu. Örneklem büyüklüğümüz depresyon seviyesindeki değişimleri tespit etmede yetersiz kalmış olabilir. Depresyon ve anksiyete ile başa çıkmaya yönelik verilen hasta eğitimi programlarının etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

PAH hastalarının sedanter oldukları süre artmıştır ve bu durum kardiyovasküler ve metabolik morbidite riskini artırmaktadır [87]. Pugh ve arkadaşları akselerometre ile fiziksel aktivite düzeylerini değerlendirdikleri PAH hastalarının sağlıklı bireylere göre daha sedanter oldukları göstermiştir [87]. Çalışmamızdaki tüm PAH hastalarının %50'si inaktif ve %41'i az aktifti. Literatürde PAH hastalarında egzersiz eğitiminin fiziksel aktivite seviyeleri üzerine etkisini bir çalışma anket [89] ve bir diğer çalışma metobik holter [76] ile araştırmıştır. Weinstein ve arkadaşları alt ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitimi sonrası PAH hastalarının fiziksel aktivite seviyesini kişisel bildirimle dayalı "Human Activity Profile" ölçeği ile değerlendirmişlerdir. Egzersiz grubunda fiziksel aktivite seviyelerinin arttığını göstermişlerdir, ancak bu gruptaki hastaların fiziksel aktivite bildirimlerini abartılı ifade etmiş olduklarını bildirmişlerdir [89]. Saiz ve arkadaşları 8 haftalık egzersiz eğitimi sonrası akselerometre ile PAH hastalarının fiziksel aktivite değişimlerini değerlendirmişlerdir. Hastaların inaktif geçirilen zaman ve orta-şiddetli fiziksel aktivite süresinin değişmediğini bildirmişlerdir [76]. Çalışmamızda da Saiz ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla benzer olarak hastaların fiziksel aktivite seviyelerinde bir artış olmadı. Literatürde PAH hastalarında egzersiz eğitimin fiziksel aktivite seviyesi üzerine etkisini geçerli ve güvenilir yöntemlerle araştıran çalışmalar [76] sınırlıdır. Çalışmamızda PAH'ta üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin fiziksel aktivite seviyesi üzerine etkisi geçerli ve güvenilir bir yöntemle araştırıldı [158, 159]. Literatürde KOAH'da fiziksel aktivite seviyesinde büyük ve etkili değişiklikler sağlanabilmesi için egzersiz eğitimi ile birlikte hastalara fiziksel aktivite danışmanlığı verilmesi gerektiği gösterilmiştir [160]. Fiziksel aktivitede değişim sağlamak için daha uzun süreli ve fiziksel aktivite danışmanlığını içeren programların rehabilitasyon programlarına dahil edilmesi gereklidir. Egzersiz eğitimi ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde değerlendirmeler ve eğitim sırasında senkop, göğüs ağrısı veya kardiyak aritmi gibi yan etkiler oluşmadı. Olası riskler göz önünde bulundurularak tüm hastalar egzersiz eğitimi sırasında düzenli ve sürekli monitorize edildi. Hastaların tüm değerlendirme ve egzersiz eğitimleri kardiyologların hemen müdahale edeceği bir odada yapıldı. Egzersiz eğitimi tamamlandıktan sonra

hastalık progresyonunda kötüleşme ve sağ kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkmadı. Aerobik egzersiz iş yükleri her hastanın değerlendirme sonuçlarına göre bireysel olarak belirlendi. Tüm seans boyunca tüm vital ve subjektif bulgular takip edilerek kaydedildi. Bireye özgü belirlenen uygun program, iş yükü ve sürekli sıkı takip hastalarda herhangi bir komplikasyon oluşmasını engellemiştir.

Egzersiz eğitimi grubundaki tüm hastalar 3 gün/hafta ve 6 hafta boyunca tüm egzersiz eğitimi seanslarına tam katılım (18 seans/%100) gösterdi. Kontrol grubunda sadece 3 (%27,30) hasta egzersizlerini yaptı. Egzersiz eğitimi sonrasında eğitim grubundaki tüm hastalar kendi fiziksel aktivite ve fonksiyonel yeterlilikleri ve kısıtlılıklarıyla ilgili farkındalıklarının arttığını belirtti.

Limitasyonlar

PH nadir görülen bir hastalıktır ve grup 1 PAH ise daha nadir görülen izole bir PH grubudur. Bundan dolayı çalışmamızın örneklem büyüklüğü güç analizi ile belirlenen sayıya ulaşamadı. Çalışmanın örnekleme diğer PH grupları dahil edilmedi, çalışmamızda üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin izole ve özel olan grup 1 PAH hastalarında etkisi araştırılması amaçlandı. Çalışma devam ederken KPET sistemindeki teknik arızadan dolayı kontrol grubundaki iki hastanın egzersiz kapasitesi 6DYT sırasındaki KPET ile değerlendirilemedi, dolayısıyla kontrol grubuna daha az sayıda hasta dahil edilebildi. Hastalar çalışma öncesi ve sonrası sağ kardiyak kateterizasyon yapılmasını kabul etmediler ve kateterizasyon için çalışma bütçesi oluşturulamadı. Teknik problemler sebebiyle sadece dinamik akciğer hacimleri ölçüldü, statik akciğer hacimleri ve diffüzyon kapasitesi ölçülemedi. Statik akciğer hacimlerinin ve diffüzyon kapasitesinin ölçülmesi solunum fonksiyonlarındaki değişimin yorumlanmasında fayda sağlayacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PAH hastalarında üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, solunum ve periferik kas kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, nefes darlığı, yorgunluk ve depresyon algısı üzerine etkilerinin araştırılması hedeflenen çalışmamızın sonuçları;

1. PAH hastalarında altı hafta uygulanan üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitimi hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitesini, solunum ve periferik kas kuvvetini, VO_2 tüketimini, ventilasyonu, üst ekstremité kas kuvvetini artırır, solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirir, alt ekstremité kas kuvvetini korur, nefes darlığı ve yorgunluk algısını azaltır. Çalışmamızdaki hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitesi %6,7, inspiratuar kas kuvveti %16,9, ekspiratuar kas kuvveti %6,9, zirve VO_2 'si %7 ve üst ekstremité kas kuvveti %17,6 oranında arttı. Değerlendirme ve egzersiz eğitimi sırasında hastaların hiçbirinde senkop, presenkop, hipotansiyon, kardiyak aritmi ve göğüs ağrısı görülmedi ve sağ kalp fonksiyonları korundu.
2. Çalışmamızın üstünlükleri; çalışmamız PAH hastalarında üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışma rastgellenmiş, kontrollü, ileriye dönük, çift kör planlandığı ve yapıldığı için literatüre önemli veri desteği sağlayacaktır. PAH gibi pulmoner hipertansiyonun izole bir grubuyla (Grup1) çalışılan sınırlı çalışmalardan biridir. PAH hastalarının değerlendirmeleri güvenilir, geçerli ve altın standart yöntemlerle yapılmıştır. Egzersiz eğitimi sonrası egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde 6-DYT ve altın standart yöntem olan KPET'in birlikte kullanılmıştır. Egzersiz eğitimi seansları sırasında her hasta ile birebir ilgilenildi. Hastanın tüm vital ve subjektif bulguları egzersiz eğitimi öncesi, tüm seans boyunca, sonrasında ve toparlanma sırasında ölçüldü ve hastaya ait egzersiz takip çizelgesine kaydedildi. Kalite kontrolü için çalışmaya başlamadan önce ve devam ederken değerlendirmelerin doğru yöntemlerle yapıp yapılmadığı, ölçüm ve egzersiz eğitimi cihazlarının kalibrasyonları belli aralıklarla ile kontrol edildi.
3. Çalışmamızda egzersiz eğitimi sonrası EKO ile değerlendirilen istirahat PAB değerlerinde anlamlı olmayan 4,70 mmHg azalma oldu. Çalışmamızda da PAH hastalarında üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitimi PAB değerlerinde aşırı veya kronik artışa sebep olmadı. Hatta çalışmamızda PAB değeri 120 mmHg olan hastada

bile bir komplikasyon gelişmeden, egzersiz eğitimi güvenli bir şekilde uygulanabildi. Hastaya uygun planlanmış orta şiddetli üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi PAB değerlerinde tehlikeli ve kritik artışlara yol açmadığından dolayı PAH hastalarında üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi güvenli bir yöntemdir sonucuna varılabilir. Literatürde egzersiz eğitiminin PAB üzerine etkisini araştıran çalışmalar yetersizdir. Farklı egzersiz tiplerinin istirahat ve maksimal PAB değerlerine etkisi ve eğitim sırasındaki PAB artışının hemodinamik yanıtlara yansımaları araştırılmalıdır.

4. Çalışmamızda kardiyak strese yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salınan pro-BNP ve troponin T seviyeleri üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda değişmedi, kontrol grubunda ise arttı. Literatürde egzersizin troponin T seviyelerini araştıran başka çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda üst ekstremitte egzersiz eğitiminin kardiyak stres yanıtı oluşturmadi. Farklı PAH etiyojilerinde, daha uzun süreli ve farklı tiplerdeki egzersiz eğitiminin özellikle kardiyak stres yanıtlarının göstergesi olan troponin T ve troponin I gibi laboratuvar bulgularına etkisi araştırılmalıdır.
5. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun DSÖ fonksiyonel sınıfı iyileşti. Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda 1 hastanın fonksiyonel sınıfı sınıf II'den I'e ve 2 hastanın sınıf III'ten II'ye ilerledi, kontrol grubunda ise 1 hastanın fonksiyonel sınıfı sınıf II'den sınıf III'e geriledi. Çalışmamızda da üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun fonksiyonel sınıf ortalaması azaldı ve $2,63 \pm 0,50$ 'den $2,36 \pm 0,67$ 'ye düştü. PAH, KTEPH veya İPAH gibi izole PH gruplarında farklı egzersiz tiplerinin fonksiyonel sınıflandırmaya etkisinin araştırılması gereklidir.
6. Eğitim grubundaki beş hasta (%45,50) idiyopatik, bir hasta (%9,10) kalıtsal, iki hasta (%18,20) konnektif doku hastalığına bağlı ve üç hasta (%27,30) konjenital kalp hastalıklarına bağlı PAH alt grubundaydı. Kontrol grubundaki altı hasta (%54,50) idiyopatik iki hasta (%18,20) konnektif doku hastalığına bağlı ve üç hasta (%27,30) konjenital kalp hastalıklarına bağlı PAH alt grubundaydı. Bu anlamda çalışmamızdaki eğitim ve kontrol grubundaki hastalar PAH etiyojileri bakımından birbiriyle karşılaştırılabilir benzerlikteydi. PAH etiyojisinde birçok etkeni içerdiğinden dolayı hastaların egzersiz eğitimine verdiği yanıtlar, uyum ve eşlik eden komorbiditeler değişmektedir, bu nedenle egzersiz eğitiminin farklı etiyojistik gruptaki hastaların ihtiyaçlarını ve egzersiz cevaplarını belirlemek gerekmektedir. Çalışmamızın devamında örneklem sayısı artırılarak farklı etiyojilerdeki PAH hastalarında üst

ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitiminin etkisinin araştırılması düşünülmektedir ve literatürde bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Çalışmamızda egzersiz eğitimi öncesi 6-DYT mesafesi 300 m'nin altında olan eğitim ve kontrol grubunda 2'şer hasta (%18,20) vardı, egzersiz eğitimi sonrası ise eğitim grubunda hiç hastanın (%0) 6-DYT mesafesi 300 m'nin altında değildi, kontrol grubunda ise değişmedi. Çalışmamızda eğitim ve kontrol grubunda 10'ar hastanın (%90,90) %6DYT'si %80'nin altındaydı. Egzersiz eğitimi sonrasında ise eğitim grubunda 9 hastanın (%81,80) %6DYT'si %80'in altında kaldı. Bu sonuçlar PAH'lı hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitesi azaldığını göstermektedir. Hastaların egzersiz kapasitesi düzenli olarak değerlendirilmeli ve hastalar kardiyopulmoner rehabilitasyona yönlendirilmelidir.
8. Çalışmamızda 6 haftalık üst ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda 6-DYT mesafesi 52 m arttı, kontrol grubunda ise 5 m azaldı. Egzersiz kapasitesinde gruplar arası fark gösterilememesinin nedeni örneklem sayısının az olmasından, dolayısıyla çalışmanın gücünün ($1-\beta=0.35$) zayıf olmasından kaynaklanmaktadır. Eğitim grubu 6-DYT mesafesindeki bu artış hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamlıydı. Örneklem sayısının artırılması çalışma gücünü artırır ve uyguladığımız üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimin etkinliğini de daha net gösterebilir, bu sebeple önerilir.
9. Çalışmamızın sonuçlarına (52 m) ve literatüre (53 m ve 56 m) baktığımızda üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası egzersiz kapasitesindeki artış alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi kadar etkindir ve egzersiz kapasitenin artırır sonucuna varılabilir. Bu sonuçları destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
10. Çalışmamızda egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda istirahat sırasındaki sistemik arteriyel kan basıncı, oksijenizasyon ve ventilasyon yanıtları iyileşti. İstirahatteki sistolik kan basıncı ve solunum frekansı azaldı ve egzersiz sırasındaki değişimleri arttı. İstirahat SpO₂ değerleri iyileşti. Fizyolojik yanıtlardaki iyileşme egzersiz eğitimi sonrası kardiyak debideki artış sonucu olabilir.
11. Çalışmamızda üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi 6DYT sırasındaki zirve egzersizde VO₂, VO₂kg, V_E, ve V_T'yi ve %zirveVO₂ ve % V_E artırdı. Kontrol grubunda anaerobik eşikteki VO₂, VO₂kg ve O₂/KH ve %AE azaldı. Kontrol grubunda 6-DYT mesafesindeki azalma anlamlı değildi, ancak egzersiz sırasındaki VO₂, O₂/KH ve %AE yanıtlarındaki kötüleşme egzersiz kapasitesi ile ilgili daha ayrıntılı bilgi sağlayabilir ve aslında yürüme mesafesi ile belirlenenden daha çok kötüleştiğini ifade edebilir.

12. Çalışmamızda da zirveVO₂'deki iyileşmelere ek olarak anaerobik eşik ve zirve egzersizde V_E/VCO₂'deki artışın kontrol grubuna göre azaldı ve P_{ET}CO₂'deki arttı. PAH hastalarında egzersiz eğitiminin etkisinin etkilerini yorumlayabilmek için tüm KPET parametrelerinin ayrıntılı incelenmesi önemlidir. Çalışmamızda egzersiz kapasitesinin altın standart ve ayrıntılı değerlendirilmiş olması egzersiz eğitiminin kardiyovasküler, pulmoner ve muskuloskeletal sistemler üzerindeki etkilerinin detaylı değerlendirilebilmesi avantajını sağladı.
13. Çalışmamızda eğitim grubunda zirveVO₂ 1,6 ml/kg/dk ve %zirveVO₂ %7 arttı, kontrol grubunda zirveVO₂ 0,5 ml/kg/dk ve %zirveVO₂ %2,4 azaldı. Çalışmamız üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi oksijen tüketimini artırmada diğer aerobik egzersiz eğitim yöntemleri kadar etkin bir yöntem olduğunu göstermiştir. Rehabilitasyon programına eklenen egzersiz tipleri arttıkça oksijen tüketimi artıyor olabilir. ZirveVO₂ kardiyak debi ile lineer ilişki vardır, dolayısıyla üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi kardiyak debide iyileşmeye neden olmuş olabilir, bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Aralıklı aerobik eğitim sürekli eğitime göre egzersiz endurans süresini daha fazla etkiliyor olabilir. Çalışmamızda üst ekstremité aerobik endurans süresi değerlendirilmedi, farklı egzersiz tiplerinin egzersiz endurans sürelerine etkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.
14. Çalışmamızda da zirve egzersiz sırasında eğitim grubunun MET değeri arttı. Eğitim grubundaki hastaların egzersiz testi sırasında efor harcama kapasiteleri daha fazla arttı. PAH hastalarında farklı şiddet, tip ve sürelerdeki egzersiz eğitimlerinin sağkalıma etkisi araştırılmalıdır. Çalışmamızdaki hastaların 1 yılın sonundaki sağkalım oranları sorgulanarak PAH hastalarında üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin sağkalıma etkisinin araştırılması planlandı.
15. Çalışmamızda eğitim grubunun istirahat kalp hızı azaldı, egzersiz testi sırasındaki KH artışı eğitim öncesine göre daha fazlaydı. Kontrol grubundaki hastalarda ise istirahat, AE ve zirve egzersiz sırasında kalp hızı azaldı. Eğitim grubunda egzersize katkı sağlayan muskuloskeletal ve pulmoner sistemlerdeki iyileşmelerin egzersiz sırasındaki kısıtlamaları azalttığı, dolayısıyla daha fazla efor oluşturabilen eğitim grubunda kalp hızı cevaplarının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Zirve MET değerindeki artış da bu bulguyu desteklemektedir.

16. Kontrol grubunda AE ve zirve egzersizde V_E/VCO_2 eğitim grubuna göre daha fazla arttı. Eğitim grubunun $P_{ET}CO_2$ değeri zirve egzersizde kontrol grubuna göre daha fazla arttı. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi ventilasyon parametrelerini daha çok iyileştiriyor olabilir. Farklı egzersiz modalitelerinin ventilasyona etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.
17. Çalışmamızda egzersiz testi sırasındaki dispne şiddetinde değişiklik olmamasına rağmen daha yüksek iş yükü ve yürüme hızında hastalarda dispne algısı aynı seviyede kalmıştır.
18. Çalışmamızda MMRC ile değerlendirilen günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki dispne şiddeti eğitim grubunda 1,09 puan azaldı, bu azalma klinik olarak da anlamlıydı (minimal klinik anlamlılık değeri:1 puan). Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki dispne algısını azalttı. Üst ekstremitte ve solunum kas kuvvet ve enduransının artması dispne algısının azalmasına sebep olmuş olabilir. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin solunum kas enduransı üzerine etkileri araştırılmalıdır.
19. Çalışmamızda eğitim grubunda FEV_1/FVC ve FEV_1 'de iyileşme oldu ve bu iyileşme FEV_1 'deki istatistiksel anlamlılığa yakın artıştan kaynaklandı, kontrol grubunda ise $FEF_{25-75\%}$ 'de kötüleşme oldu. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi kardiyak hastalıklarda obstrüksiyonla ilgili solunum fonksiyon testi parametrelerini daha çok iyileştiriyor olabilir. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları üzerine etkilerinin detaylı analizi için statik akciğer hacimleri ve pulmoner difüzyon kapasitesi de ölçülmelidir.
20. Çalışmamızda üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi inspiratuar kas kuvvetini %16,9 (15 cmH₂O) ve ekspiratuar kas kuvvetini %6,9 (11 cmH₂) oranında artırdı. MİP değerindeki artış klinik olarak anlamlıydı. Periferik kas kuvvetlenmesine etki eden kas kapillerizasyonunda ve oksidatif metabolizmasında artış gibi mekanizmalar solunum kaslarının da kuvvet artışında etkili olabilir. PAH hastalarında egzersiz eğitiminin solunum kas kuvvetinde artışı sağlayan etki mekanizmalarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde alt ve üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin solunum kas kuvveti üzerine etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır ve araştırılması gereklidir.
21. Çalışmamızdaki tüm PAH hastalarının %81'inde üst ve %86'sında alt ekstremitte kas zayıflığı vardı ve üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun omuz abduksiyon kas kuvveti 22 N arttı. Kontrol grubundaki hastaların QF kas kuvveti 37 N azaldı. Bu azalma hematolojik maligniteli hastalar için belirlenmiş klinik anlamlılık

değerinden (17 N) fazlaydı, eğitim grubunda ise kas kuvveti korundu. PAH hastaları için periferik kas kuvvetine ait klinik anlamlılık değerlerinin belirlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminde aktif olarak egzersize katılan üst ekstremité kaslarının kuvveti %17,6 oranında arttı, indirekt olarak ise quadriceps femoris kas kuvveti korundu. Çalışmamızda aerobik egzersiz eğitimi PAH hastalarında hem kardiyovasküler enduransı hem de solunum ve periferik kas kuvvetini artırdı ve korudu. Kas metabolizmasındaki ve kas yorgunluğundaki iyileşmeler kuvvet artışı olmasa da egzersiz sırasında klinik iyileşmeye sebep olabilir. PAH hastalarında farklı egzersiz tiplerinin solunum ve periferik kas kuvvetine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlıdır ve araştırılması gerekir.

22. Çalışmamızda eğitim grubundaki hastaların %82'sinde şiddetli yorgunluk vardı. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunun yorgunluk şiddeti 10 puan azaldı, kontrol grubunda değişiklik olmadı. Eğitim grubundaki hastaların %55'inde şiddetli yorgunluk devam ediyordu. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi özellikle üst ekstremité kas metabolizmasındaki iyileşme ve %AE yükselmesi gibi santral ve periferik mekanizmalar veya laktik asidozisin geç oluşması yorgunluk şiddetini azaltmış olabilir. Literatürde egzersiz eğitiminin yorgunluk üzerine etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Farklı tipteki egzersiz eğitiminin yorgunluk üzerine etkisini ve etki mekanizmalarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.
23. Çalışmamızdaki tüm PAH hastalarının SF-36 yaşam kalitesi puanları Türk toplumu normal puanlarına göre düşüktü ve hastaların yaşam kalitesi kötüydü. Çalışmamızda üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi PAH'lı hastalarda fiziksel rol güçlüğü, enerji ve sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesinde grup içinde iyileşmeye sebep oldu. Çalışmamızdaki hastaların egzersiz eğitimi sonrası yorgunluk şiddetlerinin erken dönemde azalması ile enerjinin artması, egzersiz kapasitesinin artmasıyla fiziksel rol güçlüğü azalması sonucu yaşam kalitesinin iyileşmesine neden olmuş olabilir. Literatürdeki çalışmalarda fiziksel ve mental fonksiyonları da iyileştirmesi çalışmaların daha uzun süreli olması ve farklı modaliteleri özellikle hasta eğitimini içermesi olabilir.
24. Çalışmamızdaki tüm PAH hastalarının %64'ünde hafif derecede ve %14'ünde orta derecede depresyon semptomları vardı. Çalışmamızda egzersiz eğitiminin PAH hastalarının depresyon şiddetinde etkisi olmadı. MÂDDÖ klinisyen tarafından uygulanan bir test olduğundan dolayı hastaların depresyon şiddetini belirlemede bireysel uygulamalı testlere göre daha güvenilir ve hassas bir test olduğu için değişimleri daha iyi tespit edebilir. Çalışmamızdaki hastalar egzersiz seansları

sırasındaki hasta bilgilendirme, semptom kontrolü ve başa çıkma konularıyla ilgili kısa konuşmaların kendilerine olumlu katkıda bulunduğunu ifade etti ancak bu eğitim programımızda kapsamlı ve standart olarak yer almıyordu. Örneklem büyüklüğümüz depresyon seviyesindeki değişimleri tespit etmede yetersiz kalmış olabilir. Depresyon ve anksiyete ile başa çıkmaya yönelik verilen hasta eğitimi programlarının etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

25. Çalışmamızdaki tüm PAH hastalarının %50'si inaktif ve %41'i az aktifti. Çalışmamızda da hastaların fiziksel aktivite seviyelerinde bir artış olmadı. Literatürde PAH hastalarında egzersiz eğitimin fiziksel aktivite seviyesi üzerine etkisini geçerli ve güvenilir yöntemlerle araştıran çalışmalar sınırlıdır. Fiziksel aktivitede değişim sağlamak için daha uzun süreli ve fiziksel aktivite danışmalığını içeren programların rehabilitasyon programlarına dahil edilmesi gereklidir.
26. Egzersiz eğitimi ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde değerlendirmeler ve eğitim sırasında senkop, göğüs ağrısı veya kardiyak aritmi gibi yan etkiler oluşmadı. Olası riskler göz önünde bulundurularak tüm hastalar egzersiz eğitimi sırasında düzenli ve sürekli monitorize edildi. Hastaların tüm değerlendirme ve egzersiz eğitimleri kardiyologların hemen müdahale edeceği bir odada yapıldı. Egzersiz eğitimi tamamlandıktan sonra hastalık progresyonunda kötüleşme ve sağ kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkmadı. Aerobik egzersiz iş yükleri her hastanın değerlendirme sonuçlarına göre bireysel olarak belirlendi. Tüm seans boyunca tüm vital ve subjektif bulgular takip edilerek kaydedildi. Bireye özgü belirlenen uygun program, iş yükü ve sürekli sıkı takip hastalarda herhangi bir komplikasyon oluşmasını engellemiştir.

Çalışmamızda orta şiddetli üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi PAH'lı hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitesini, solunum ve periferik kas kuvvetini, oksijen tüketimini ve ventilasyonunu arttırdı, solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirdi, nefes darlığı ve yorgunluk algısını azalttı. Üst ekstremité aerobik eğitimi PAH'lı hastalarda güvenli ve etkili bir yöntemdir. PAH hastalarının ayrıntılı değerlendirilerek kardiyopulmoner rehabilitasyon programlarına yönlendirilmesi önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Farber, H.W. and Loscalzo, J. (2004). Pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, 351(16), 1655-1665.
2. Simonneau, G., Robbins, I.M., Beghetti, M., Channick, R.N., Delcroix, M., Denton, C.P., Elliott, C.G., Gaine, S.P., Gladwin, M.T., and Jing, Z.-C. (2009). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1), S43-S54.
3. Lai, Y.-C., Potoka, K.C., Champion, H.C., Mora, A.L., and Gladwin, M.T. (2014). Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Research*, 115(1), 115-130.
4. Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J.L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M.A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L.A., Trindade, P.T., Zompatori, M., and Hoeper, M. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Revista Espanola de Cardiologia*, 69(2), 177.
5. McLaughlin, V.V. and McGoon, M.D. (2006). Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 114(13), 1417-1431.
6. Fowler, R.M., Gain, K.R., and Gabbay, E. (2012). Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Medicine*, 2012, 359204.
7. Babu, A.S., Myers, J., Arena, R., Maiya, A.G., and Padmakumar, R. (2013). Evaluating exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 11(6), 729-737.
8. Meyer, F.J., Lossnitzer, D., Kristen, A.V., Schoene, A.M., Kubler, W., Katus, H.A., and Borst, M.M. (2005). Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 25(1), 125-130.
9. Kabitz, H.-J., Schwoerer, A., Bremer, H.-C., Sonntag, F., Waltersbacher, S., Walker, D., Schaefer, V., Ehlken, N., Staehler, G., and Halank, M. (2008). Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clinical Science*, 114(2), 165-171.
10. Malenfant, S., Potus, F., Mainguy, V., Leblanc, E., Malenfant, M., Ribeiro, F., Saey, D., Maltais, F., Bonnet, S., and Provencher, S. (2015). Impaired skeletal muscle oxygenation and exercise tolerance in pulmonary hypertension. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47, 2273-2282.
11. Matura, L.A., Shou, H., Fritz, J.S., Smith, K.A., Vaidya, A., Pinder, D., Archer-Chicko, C., Dubow, D., Palevsky, H.I., Sommers, M.S., and Kawut, S.M. (2016). Physical Activity and Symptoms in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 150(1), 46-56.

12. Laveneziana, P., Garcia, G., Joureau, B., Nicolas-Jilwan, F., Brahim, T., Laviolette, L., Sitbon, O., Simonneau, G., Humbert, M., and Similowski, T. (2013). Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 41(3), 578-587.
13. Galie, N., Hoeper, M.M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J.L., Barbera, J.A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J.S., Gomez-Sanchez, M.A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., and Simonneau, G. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 30(20), 2493-2537.
14. Zafir, B. (2013). Exercise training and rehabilitation in pulmonary arterial hypertension: rationale and current data evaluation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 33(5), 263-273.
15. Babu, A.S., Padmakumar, R., Maiya, A.G., Mohapatra, A.K., and Kamath, R.L. (2016). Effects of Exercise Training on Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review of Clinical Trials. *Heart, Lung & Circulation*, 25(4), 333-341.
16. Saglam, M., Arikan, H., Vardar-Yagli, N., Calik-Kutukcu, E., Inal-Ince, D., Savci, S., Akdogan, A., Yokusoglu, M., Kaya, E.B., and Tokgozoglu, L. (2015). Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 35(3), 198-206.
17. Janaudis-Ferreira, T., Hill, K., Goldstein, R., Wadell, K., and Brooks, D. (2009). Arm exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 29(5), 277-283.
18. Nyquist-Battie, C., Fletcher, G.F., Fletcher, B., Carlson, J.M., Castello, R., and Oken, K. (2007). Upper-extremity exercise training in heart failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 27(1), 42-45.
19. Chin, K.M. and Rubin, L.J. (2008). Pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(16), 1527-1538.
20. Rubin, L.J. (2006). Pulmonary arterial hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(1), 111-115.
21. Newman, J.H. (2005). Pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(9), 1072-1077.
22. Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L.J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., Gibbs, S., Lebrec, D., Speich, R., and Beghetti, M. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12), S5-S12.

23. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., Yaici, A., Weitzenblum, E., Cordier, J.F., Chabot, F., Dromer, C., Pison, C., Reynaud-Gaubert, M., Haloun, A., Laurent, M., Hachulla, E., and Simonneau, G. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(9), 1023-1030.
24. Tueller, C., Stricker, H., Soccia, P., Tamm, M., Aubert, J.D., Maggiorini, M., Zwahlen, M., and Nicod, L. (2008). Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Medical Weekly*, 138(25-26), 379-384.
25. Benza, R.L., Miller, D.P., Gomberg-Maitland, M., Frantz, R.P., Foreman, A.J., Coffey, C.S., Frost, A., Barst, R.J., Badesch, D.B., Elliott, C.G., Liou, T.G., and McGoon, M.D. (2010). Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*, 122(2), 164-172.
26. Humbert, M., Sitbon, O., Yaici, A., Montani, D., O'Callaghan, D.S., Jais, X., Parent, F., Savale, L., Natali, D., Gunther, S., Chaouat, A., Chabot, F., Cordier, J.F., Habib, G., Gressin, V., Jing, Z.C., Souza, R., and Simonneau, G. (2010). Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, 36(3), 549-555.
27. Farber, H.W., Miller, D.P., Poms, A.D., Badesch, D.B., Frost, A.E., Muros-Le Rouzic, E., Romero, A.J., Benton, W.W., Elliott, C.G., McGoon, M.D., and Benza, R.L. (2015). Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*, 148(4), 1043-1054.
28. Öngen, G. (2011). *Pulmoner Hipertansiyon*, in *Temel akciğer sağlığı ve hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul.
29. Aggarwal, S., Gross, C.M., Sharma, S., Fineman, J.R., and Black, S.M. (2013). Reactive oxygen species in pulmonary vascular remodeling. *Comprehensive Physiology*, 3(3), 1011-1034.
30. Oğuz, D. and Keleş, İ. (2015) *Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Etiyopatogenezi*, in *Güncel Pulmoner Hipertansiyon*. Akademi Yayınevi: İstanbul.
31. Mandegar, M., Fung, Y.C., Huang, W., Remillard, C.V., Rubin, L.J., and Yuan, J.X. (2004). Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: role in the development of pulmonary hypertension. *Microvascular Research*, 68(2), 75-103.
32. Dschietzig, T., Richter, C., Bartsch, C., Bohme, C., Heinze, D., Ott, F., Zartnack, F., Baumann, G., and Stangl, K. (2001). Flow-induced pressure differentially regulates endothelin-1, urotensin II, adrenomedullin, and relaxin in pulmonary vascular endothelium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 289(1), 245-251.
33. Galié, N., Manes, A., and Branzi, A. (2004). The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Research*, 61(2), 227-237.

34. Christman, B.W., McPherson, C.D., Newman, J.H., King, G.A., Bernard, G.R., Groves, B.M., and Loyd, J.E. (1992). An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 327(2), 70-75.
35. Archer, S.L., Weir, E.K., and Wilkins, M.R. (2010). Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation*, 121(18), 2045-2066.
36. Eddahibi, S., Guignabert, C., Barlier-Mur, A.M., Dewachter, L., Fadel, E., Darteville, P., Humbert, M., Simonneau, G., Hanoun, N., Saurini, F., Hamon, M., and Adnot, S. (2006). Cross talk between endothelial and smooth muscle cells in pulmonary hypertension: critical role for serotonin-induced smooth muscle hyperplasia. *Circulation*, 113(15), 1857-1864.
37. Mandegar, M., Remillard, C.V., and Yuan, J.X. (2002). Ion channels in pulmonary arterial hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 45(2), 81-114.
38. Rich, S., Dantzker, D.R., Ayres, S.M., Bergofsky, E.H., Brundage, B.H., Detre, K.M., Fishman, A.P., Goldring, R.M., Groves, B.M., Koerner, S.K., and et al. (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of Internal Medicine*, 107(2), 216-223.
39. Cogan, J.D., Vnencak-Jones, C.L., Phillips, J.A., Lane, K.B., Wheeler, L.A., Robbins, I.M., Garrison, G., Hedges, L.K., and Loyd, J.E. (2005). Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genetics in Medicine*, 7(3), 169-174.
40. Elliott, C.G. (2013). Genetics of pulmonary arterial hypertension. *Clinics in Chest Medicine*, 34(4), 651-663.
41. Abenhaim, L., Moride, Y., Brenot, F., Rich, S., Benichou, J., Kurz, X., Higenbottam, T., Oakley, C., Wouters, E., and Aubier, M. (1996). Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 335(9), 609-616.
42. Marcos, E., Fadel, E., Sanchez, O., Humbert, M., Darteville, P., Simonneau, G., Hamon, M., Adnot, S., and Eddahibi, S. (2004). Serotonin-induced smooth muscle hyperplasia in various forms of human pulmonary hypertension. *Circulation Research*, 94(9), 1263-1270.
43. Chang, B., Schachna, L., White, B., Wigley, F.M., and Wise, R.A. (2006). Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *The Journal of Rheumatology*, 33(2), 269-274.
44. Magliano, M., Isenberg, D., and Hillson, J. (2002). Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases: where are we now? *Arthritis & Rheumatism*, 46(8), 1997-2009.

45. Humbert, M., Yaici, A., de Groote, P., Montani, D., Sitbon, O., Launay, D., Gressin, V., Guillemin, L., Clerson, P., and Simonneau, G. (2011). Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis & Rheumatism*, 63(11), 3522-3530.
46. Tyndall, A.J., Bannert, B., Vonk, M., Airò, P., Cozzi, F., Carreira, P.E., Bancel, D.F., Allanore, Y., Müller-Ladner, U., and Distler, O. (2010). Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(10), 1809-1815.
47. Engelfriet, P.M., Duffels, M.G., Möller, T., Boersma, E., Tijssen, J.G., Thaulow, E., Gatzoulis, M.A., and Mulder, B.J. (2007). Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*, 93(6), 682-687.
48. Colle, I.O., Moreau, R., Godinho, E., Belghiti, J., Ettori, F., Cohen-Solal, A., Mal, H., Bernuau, J., Marty, J., Lebrec, D., Valla, D., and Durand, F. (2003). Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology*, 37(2), 401-409.
49. Speich, R., Jenni, R., Opravil, M., Pfab, M., and Russi, E.W. (1991). Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest*, 100(5), 1268-1271.
50. Pietra, G.G., Capron, F., Stewart, S., Leone, O., Humbert, M., Robbins, I.M., Reid, L.M., and Tuder, R.M. (2004). Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 Suppl S), 25-32.
51. Källén, B. and Olausson, P.O. (2008). Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 17(8), 801-806.
52. Kieler, H., Artama, M., Engeland, A., Ericsson, Ö., Furu, K., Gissler, M., Nielsen, R.B., Nørgaard, M., Stephansson, O., and Valdimarsdottir, U. (2012). Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *British Medical Journal*, 344, d8012.
53. Galiè, N., Torbicki, A., Barst, R., Dartevelle, P., Haworth, S., Higenbottam, T., Olschewski, H., Peacock, A., Pietra, G., and Rubin, L.J. (2004). Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 25(24), 2243-2278.
54. Galie, N., Hoeper, M.M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J.L., Barbera, J.A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J.S., Gomez-Sanchez, M.A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., Simonneau, G., and Guidelines, E.S.C.C.f.P. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of

- Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 30(20), 2493-2537.
55. Ng, C.S., Wells, A.U., and Padley, S.P. (1999). A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *Journal of Thoracic Imaging*, 14(4), 270-278.
 56. van Wolferen, S.A., Marcus, J.T., Boonstra, A., Marques, K.M., Bronzwaer, J.G., Spreeuwenberg, M.D., Postmus, P.E., and Vonk-Noordegraaf, A. (2007). Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 28(10), 1250-1257.
 57. McLaughlin, V.V., Archer, S.L., Badesch, D.B., Barst, R.J., Farber, H.W., Lindner, J.R., Mathier, M.A., McGoon, M.D., Park, M.H., Rosenson, R.S., Rubin, L.J., Tapsen, V.F., Varga, J., American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus, D., American Heart, A., American College of Chest, P., American Thoracic Society, I., and Pulmonary Hypertension, A. (2009). ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(17), 1573-1619.
 58. Souza, R., Bogossian, H., Humbert, M., Jardim, C., Rabelo, R., Amato, M., and Carvalho, C. (2005). N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 25(3), 509-513.
 59. McMurray, J.J., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., and Gomez-Sanchez, M.A. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Journal of Heart Failure*, 14(8), 803-869.
 60. Filusch, A., Giannitsis, E., Katus, H.A., and Meyer, F.J. (2010). High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical Science*, 119(5), 207-213.
 61. Torbicki, A., Kurzyna, M., Kuca, P., Fijałkowska, A., Sikora, J., Florczyk, M., Pruszczyk, P., Burakowski, J., and Wawrzyńska, L. (2003). Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*, 108(7), 844-848.
 62. Nootens, M., Wolfkiel, C.J., Chomka, E.V., and Rich, S. (1995). Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 75(5), 374-377.

63. Bauer, R., Dehnert, C., Schoene, P., Filusch, A., Bartsch, P., Borst, M.M., Katus, H.A., and Meyer, F.J. (2007). Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine*, 101(11), 2366-2369.
64. Arena, R., Lavie, C.J., Milani, R.V., Myers, J., and Guazzi, M. (2010). Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 29(2), 159-173.
65. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(1), 111-117.
66. Deboeck, G., Niset, G., Vachier, J.L., Moraine, J.J., and Naeije, R. (2005). Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, 26(4), 667-672.
67. Miyamoto, S., Nagaya, N., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Fujita, M., Nakanishi, N., and Miyatake, K. (2000). Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(2 Pt 1), 487-492.
68. Mathai, S.C., Puan, M.A., Lam, D., and Wise, R.A. (2012). The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(5), 428-433.
69. Gabler, N.B., French, B., Strom, B.L., Palevsky, H.I., Taichman, D.B., Kawut, S.M., and Halpern, S.D. (2012). Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*, 126(3), 349-356.
70. Zapico, A.G., Fuentes, D., Rojo-Tirado, M.A., Calderon, F.J., Rosenzweig, E.B., and Garofano, R.P. (2016). Predicting Peak Oxygen Uptake From the 6-Minute Walk Test in Patients With Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 36(3), 203-208.
71. Fox, B.D., Langleben, D., Hirsch, A., Boutet, K., and Shimony, A. (2013). Step climbing capacity in patients with pulmonary hypertension. *Clinical research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society*, 102(1), 51-61.
72. Panagiotou, M., Peacock, A.J., and Johnson, M.K. (2015). Respiratory and limb muscle dysfunction in pulmonary arterial hypertension: a role for exercise training? *Pulmonary Circulation*, 5(3), 424-434.

73. Meyer, F.J., Zugck, C., Haass, M., Otterspool, L., Strasser, R.H., Kübler, W., and Borst, M.M. (2000). Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Research in Cardiology*, 95(4), 333-342.
74. Mancini, D.M., Henson, D., LaManca, J., and Levine, S. (1992). Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*, 86(3), 909-918.
75. Bussotti, M., Gremigni, P., Pedretti, R., Kransinska, P., Di Marco, S., Corbo, P., Marchese, G., Totaro, P., and Sommaruga, M. (2016). Effects of an outpatient service rehabilitation programme in patients affected by pulmonary arterial hypertension: an observational study. *Cardiovascular & Hematological Disorders drug targets*. (in press).
76. Gonzalez-Saiz, L., Fiuza-Luces, C., Sanchis-Gomar, F., Santos-Lozano, A., Quezada-Loaiza, C.A., Flox-Camacho, A., Munguia-Izquierdo, D., Ara, I., Santalla, A., Moran, M., Sanz-Ayan, P., Escibano-Subias, P., and Lucia, A. (2017). Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+12 trial. *International Journal of Cardiology*, 231, 277-283.
77. Marra, A., Arcopinto, M., Bossone, E., Ehlken, N., Cittadini, A., and Grünig, E. (2015). Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(2), 131-139.
78. Malenfant, S., Potus, F., Fournier, F., Breuils-Bonnet, S., Pflieger, A., Bourassa, S., Tremblay, E., Nehme, B., Droit, A., Bonnet, S., and Provencher, S. (2015). Skeletal muscle proteomic signature and metabolic impairment in pulmonary hypertension. *Journal of Molecular Medicine*, 93(5), 573-584.
79. Matura, L.A., Shou, H., Fritz, J.S., Smith, K.A., Vaidya, A., Pinder, D., Archer-Chicko, C., Dubow, D., Palevsky, H.I., and Sommers, M.S. (2016). Physical Activity and Symptoms in Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 150(1), 46-56.
80. McDonough, A., Matura, L.A., and Carroll, D.L. (2011). Symptom experience of pulmonary arterial hypertension patients. *Clinical Nursing Research*, 20(2), 120-134.
81. Yorke, J. and Armstrong, I. (2014). The assessment of breathlessness in pulmonary arterial hypertension: reliability and validity of the Dyspnoea-12. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 13(6), 506-514.
82. Sajkov, D., Petrovsky, N., and Palange, P. (2010). Management of dyspnea in advanced pulmonary arterial hypertension. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 4(2), 76-84.

83. Shafazand, S., Goldstein, M.K., Doyle, R.L., Hlatky, M.A., and Gould, M.K. (2004). Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest Journal*, 126(5), 1452-1459.
84. Zlupko, M., Harhay, M.O., Gallop, R., Shin, J., Archer-Chicko, C., Patel, R., Palevsky, H.I., and Taichman, D.B. (2008). Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine*, 102(10), 1431-1438.
85. Cenedese, E., Speich, R., Dorschner, L., Ulrich, S., Maggiorini, M., Jenni, R., and Fischler, M. (2006). Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *European Respiratory Journal*, 28(4), 808-815.
86. Taichman, D.B., Shin, J., Hud, L., Archer-Chicko, C., Kaplan, S., Sager, J.S., Gallop, R., Christie, J., Hansen-Flaschen, J., and Palevsky, H. (2005). Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Research*, 6(1), 92.
87. Pugh, M.E., Buchowski, M.S., Robbins, I.M., Newman, J.H., and Hemnes, A.R. (2012). Physical activity limitation as measured by accelerometry in pulmonary arterial hypertension. *CHEST Journal*, 142(6), 1391-1398.
88. Mainguy, V., Provencher, S., Maltais, F., Malenfant, S., and Saey, D. (2011). Assessment of daily life physical activities in pulmonary arterial hypertension. *PloS One*, 6(11), e27993.
89. Weinstein, A.A., Chin, L.M., Keyser, R.E., Kennedy, M., Nathan, S.D., Woolstenhulme, J.G., Connors, G., and Chan, L. (2013). Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine*, 107(5), 778-784.
90. McCollister, D.H., Beutz, M., McLaughlin, V., Rumsfeld, J., Masoudi, F.A., Tripputi, M., Yaeger, T., Weintraub, P., and Badesch, D.B. (2010). Depressive symptoms in pulmonary arterial hypertension: prevalence and association with functional status. *Psychosomatics*, 51(4), 339-339.
91. Bussotti, M., Gremigni, P., Pedretti, R.F., Kransinska, P., Di Marco, S., Corbo, P., Marchese, G., Totaro, P., and Sommaruga, M. (2016). Effects of an outpatient service rehabilitation programme in patients affected by pulmonary arterial hypertension: an observational study. *Cardiovascular & Hematological Disorders drug targets*.
92. Rich, S., Kaufmann, E., and Levy, P.S. (1992). The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 327(2), 76-81.
93. Humbert, M., Morrell, N.W., Archer, S.L., Stenmark, K.R., MacLean, M.R., Lang, I.M., Christman, B.W., Weir, E.K., Eickelberg, O., and Voelkel, N.F. (2004). Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 Supplement), 13-24.

94. Michelakis, E., Tymchak, W., Lien, D., Webster, L., Hashimoto, K., and Archer, S. (2002). Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 105(20), 2398-2403.
95. Arena, R., Cahalin, L.P., Borghi-Silva, A., and Myers, J. (2015). The effect of exercise training on the pulmonary arterial system in patients with pulmonary hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(5), 480-488.
96. Ley, S., Fink, C., Risse, F., Ehlken, N., Fischer, C., Ley-Zaporozhan, J., Kauczor, H.-U., Klose, H., and Gruenig, E. (2013). Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. *European Radiology*, 23(2), 324-331.
97. Mainguy, V., Maltais, F., Saey, D., Gagnon, P., Martel, S., Simon, M., and Provencher, S. (2010). Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 30(5), 319-323.
98. Machado, R.F., Nerkar, M.-v.L., Dweik, R.A., Hammel, J., Janocha, A., Pyle, J., Laskowski, D., Jennings, C., Arroliga, A.C., and Erzurum, S.C. (2004). Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(7), 1010-1017.
99. Mereles, D., Ehlken, N., Kreuscher, S., Ghofrani, S., Hoeper, M.M., Halank, M., Meyer, F.J., Karger, G., Buss, J., and Juenger, J. (2006). Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*, 114(14), 1482-1489.
100. Shoemaker, M.J., Wilt, J.L., Dasgupta, R., and Oudiz, R.J. (2009). Exercise training in patients with pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 20(4), 12-18.
101. de Man, F.S., Handoko, M.L., Groepenhoff, H., van 't Hul, A.J., Abbink, J., Koppers, R.J., Grotjohan, H.P., Twisk, J.W., Bogaard, H.J., Boonstra, A., Postmus, P.E., Westerhof, N., van der Laarse, W.J., and Vonk-Noordegraaf, A. (2009). Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, 34(3), 669-675.
102. Martínez-Quintana, E., Miranda-Calderín, G., Ugarte-Lopetegui, A., and Rodríguez-González, F. (2010). Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenital Heart Disease*, 5(1), 44-50.
103. Fox, B.D., Kassirer, M., Weiss, I., Raviv, Y., Peled, N., Shitrit, D., and Kramer, M.R. (2011). Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *Journal of Cardiac Failure*, 17(3), 196-200.
104. Grünig, E., Ehlken, N., Ghofrani, A., Staehler, G., Meyer, F.J., Juenger, J., Opitz, C.F., Klose, H., Wilkens, H., and Rosenkranz, S. (2011). Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe

- chronic pulmonary hypertension. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 81(5), 394-401.
105. Grünig, E., Lichtblau, M., Ehlken, N., Ghofrani, H.A., Reichenberger, F., Staehler, G., Halank, M., Fischer, C., Seyfarth, H.-J., and Klose, H. (2012). Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 40(1), 84-92.
 106. Grünig, E., Maier, F., Ehlken, N., Fischer, C., Lichtblau, M., Blank, N., Fiehn, C., Stockl, F., Prange, F., Staehler, G., Reichenberger, F., Tiede, H., Halank, M., Seyfarth, H.J., Wagner, S., and Nagel, C. (2012). Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Research & Therapy*, 14(3), R148.
 107. Nagel, C., Prange, F., Guth, S., Herb, J., Ehlken, N., Fischer, C., Reichenberger, F., Rosenkranz, S., Seyfarth, H.-J., and Mayer, E. (2012). Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PloS One*, 7(7), e41603.
 108. Chan, L., Chin, L.M., Kennedy, M., Woolstenhulme, J.G., Nathan, S.D., Weinstein, A.A., Connors, G., Weir, N.A., Drinkard, B., and Lamberti, J. (2013). Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *CHEST Journal*, 143(2), 333-343.
 109. Becker-Grünig, T., Klose, H., Ehlken, N., Lichtblau, M., Nagel, C., Fischer, C., Gorenflo, M., Tiede, H., Schranz, D., and Hager, A. (2013). Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*, 168(1), 375-381.
 110. Kabitz, H.-J., Bremer, H.-C., Schwoerer, A., Sonntag, F., Walterspacher, S., Walker, D.J., Ehlken, N., Staehler, G., Windisch, W., and Grünig, E. (2014). The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Lung*, 192(2), 321-328.
 111. Ehlken, N., Lichtblau, M., Klose, H., Weidenhammer, J., Fischer, C., Nechwatal, R., Uiker, S., Halank, M., Olsson, K., Seeger, W., Gall, H., Rosenkranz, S., Wilkens, H., Mertens, D., Seyfarth, H.J., Opitz, C., Ulrich, S., Egenlauf, B., and Grünig, E. (2016). Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *European Heart Journal*, 37(1), 35-44.
 112. Becker-Grünig, T., Klose, H., Ehlken, N., Lichtblau, M., Nagel, C., Fischer, C., Gorenflo, M., Tiede, H., Schranz, D., Hager, A., Kaemmerer, H., Miera, O., Ulrich, S., Speich, R., Uiker, S., and Grünig, E. (2013). Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*, 168(1), 375-381.
 113. Pollock, M.L., Franklin, B.A., Balady, G.J., Chaitman, B.L., Fleg, J.L., Fletcher, B., Limacher, M., Piña, I.L., Stein, R.A., and Williams, M. (2000). Resistance

- exercise in individuals with and without cardiovascular disease. *Circulation*, 101(7), 828-833.
114. Bosnak-Guclu, M., Arikan, H., Savci, S., Inal-Ince, D., Tulumen, E., Aytemir, K., and Tokgozoglu, L. (2011). Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respiratory Medicine*, 105(11), 1671-1681.
 115. Laoutaris, I.D., Dritsas, A., Kariofyllis, P., and Manginas, A. (2016). Benefits of inspiratory muscle training in patients with pulmonary hypertension: A pilot study. *Hellenic Journal of Cardiology*, (in press).
 116. Maddocks, M., Gao, W., Higginson, I.J., and Wilcock, A. (2013). Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1), Cd009419.
 117. Graarup, J., Ferrari, P., and Howard, L.S. (2016). Patient engagement and self-management in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review : an Official Journal of the European Respiratory Society*, 25(142), 399-407.
 118. WHO Expert Committee. (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *World Health Organization Technical Report Series*, 854, 1-452.
 119. Wilson, R.C. and Jones, P.W. (1989). A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clinical Science*, 76(3), 277-282.
 120. Ross, R.M. (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 167(2), 211-277.
 121. Tueller, C., Kern, L., Azzola, A., Baty, F., Condrau, S., Wiegand, J., Tamm, M., and Brutsche, M. (2010). Six-minute walk test enhanced by mobile telemetric cardiopulmonary monitoring. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 80(5), 410-418.
 122. Troosters, T., Gosselink, R., and Decramer, M. (2002). Six-minute walk test: a valuable test, when properly standardized. *Physical Therapy*, 82(8), 826-827; author reply 827-828.
 123. American Thoracic Society/European Respiratory Society. (2002). ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(4), 518-624.
 124. Troosters, T., Gosselink, R., and Decramer, M. (2000). Short-and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *The American Journal of Medicine*, 109(3), 207-212.
 125. Black, L.F. and Hyatt, R.E. (1969). Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *The American Review of Respiratory Disease*, 99(5), 696-702.

126. Quanjer, P.H., Tammeling, G.J., Cotes, J.E., Pedersen, O.F., Peslin, R., and Yernault, J.C. (1994). Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society. *Revue des Maladies Respiratoires*, 11(Suppl 3),5-40.
127. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R.O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D.C., MacIntyre, N., McKay, R., Miller, M.R., Navajas, D., Pedersen, O.F., and Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *The European Respiratory Journal*, 26(5), 948-968.
128. Miller, M.R., Crapo, R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D.C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O.F., Pellegrino, R., Viegi, G., and Wanger, J. (2005). General considerations for lung function testing. *The European Respiratory Journal*, 26(1), 153-161.
129. Bohannon, R.W. (1997). Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78(1), 26-32.
130. Knols, R.H., Aufdemkampe, G., De Bruin, E.D., Uebelhart, D., and Aaronson, N.K. (2009). Hand-held dynamometry in patients with haematological malignancies: measurement error in the clinical assessment of knee extension strength. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10(1), 31.
131. Mathiowetz, V., Kashman, N., Volland, G., Weber, K., Dowe, M., and Rogers, S. (1985). Grip and pinch strength: normative data for adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 66(2), 69-74.
132. Mahler, D.A. and Wells, C.K. (1988). Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*, 93(3), 580-586.
133. Stenton, C. (2008). The MRC breathlessness scale. *Occupational Medicine*, 58(3), 226-227.
134. De Torres, J.P., Pinto-Plata, V., Ingenito, E., Bagley, P., Gray, A., Berger, R., and Celli, B. (2002). Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Chest Journal*, 121(4), 1092-1098.
135. Watz, H., Waschki, B., Meyer, T., and Magnussen, H. (2009). Physical activity in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 33(2), 262-272.
136. Patel, S.A., Benzo, R.P., Slivka, W.A., and Sciurba, F.C. (2007). Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 4(2), 107-112.
137. Tudor-Locke, C. and Bassett, D.R., Jr. (2004). How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Medicine*, 34(1), 1-8.

138. Ainsworth, B.E., Haskell, W.L., Herrmann, S.D., Meckes, N., Bassett, D.R., Jr., Tudor-Locke, C., Greer, J.L., Vezina, J., Whitt-Glover, M.C., and Leon, A.S. (2011). 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(8), 1575-1581.
139. Armutlu, K., Korkmaz, N.C., Keser, I., Sumbuloglu, V., Akbiyik, D.I., Guney, Z., and Karabudak, R. (2007). The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research*, 30(1), 81-85.
140. Kocyigit, H., Aydemir, O., Fisek, G., Olmez, N., and Memis, A. (1999). Validity and reliability of Turkish version of Short form 36: A study of a patients with romatoid disorder. *Journal of Drug Therapy*, 12, 102-106.
141. Demiral, Y., Ergor, G., Unal, B., Semin, S., Akvardar, Y., Kivircik, B., and Alptekin, K. (2006). Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*, 6, 247.
142. Torun, F., Önder, E., Torun, S., Tural, Ü., and Şişmanlar, Ş. (2002). Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenirliği. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 10, 319-330.
143. Montgomery, S.A. and Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : The Journal of Mental Science*, 134, 382-389.
144. Herrmann, N., Black, S.E., Lawrence, J., Szekely, C., and Szalai, J.P. (1998). The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke*, 29(3), 618-624.
145. Spruit, M.A., Singh, S.J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., Hill, K., Holland, A.E., Lareau, S.C., and Man, W.D.-C. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(8), e13-e64.
146. Hayran, M. (2011). Hayran M. *Sağlık araştırmaları için temel istatistik*. (Birinci baskı). Ankara: Omega yayınları.
147. Sümbüloğlu, K. and Sümbüloğlu, V. (2002). *Biyoistatistik*. Türkiye: Hatiboğlu Yayıncılık.
148. Frantz, R.P., McDevitt, S., and Walker, S. (2012). Baseline NT-proBNP correlates with change in 6-minute walk distance in patients with pulmonary arterial hypertension in the pivotal inhaled treprostinil study TRIUMPH-1. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31(8), 811-816.

149. Babu, A.S., Myers, J., Arena, R., Maiya, A.G., and Padmakumar, R. (2013). Evaluating exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 11(6), 729-737.
150. González-Saiz, L., Fiuza-Luces, C., Sanchis-Gomar, F., Santos-Lozano, A., Quezada-Loaiza, C.A., Flox-Camacho, A., Munguía-Izquierdo, D., Ara, I., Santalla, A., and Morán, M. (2017). Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+ 12 trial. *International Journal of Cardiology*, 231, 277-283.
151. Lewis, G.D., Bossone, E., Naeije, R., Grünig, E., Saggar, R., Lancellotti, P., Ghio, S., Varga, J., Rajagopalan, S., and Oudiz, R. (2013). Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation*, 128(13), 1470-1479.
152. Gulati, M., Pandey, D.K., Arnsdorf, M.F., Lauderdale, D.S., Thisted, R.A., Wicklund, R.H., Al-Hani, A.J., and Black, H.R. (2003). Exercise capacity and the risk of death in women. *Circulation*, 108(13), 1554-1559.
153. Deboeck, G., Taboada, D., Hagan, G., Treacy, C., Page, K., Sheares, K., Naeije, R., and Pepke-Zaba, J. (2014). Maximal cardiac output determines 6 minutes walking distance in pulmonary hypertension. *PloS One*, 9(3), e92324.
154. Meyer, F.J., Lossnitzer, D., Kristen, A.V., Schoene, A.M., Kubler, W., Katus, H.A., and Borst, M.M. (2005). Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, 25(1), 125-130.
155. Batt, J., Ahmed, S.S., Correa, J., Bain, A., and Granton, J. (2014). Skeletal muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 50(1), 74-86.
156. Lampert, E., Mettauer, B., Hoppeler, H., Charloux, A., Charpentier, A., and Lonsdorfer, J. (1998). Skeletal muscle response to short endurance training in heart transplant recipients. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(2), 420-426.
157. Twiss, J., McKenna, S., Ganderton, L., Jenkins, S., Ben-L'amri, M., Gain, K., Fowler, R., and Gabbay, E. (2013). Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*, 13(1), 45.
158. Patel, S.A., Benzo, R.P., Slivka, W.A., and Sciurba, F.C. (2007). Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 4(2), 107-112.
159. Okumus, G., Aslan, G.K., Arseven, O., Ongen, G., Issever, H., and Kiyan, E. (2016). The role of an activity monitor in the objective evaluation of patients with pulmonary hypertension. *The Clinical Respiratory Journal*.
160. Lahham, A., McDonald, C.F., and Holland, A.E. (2016). Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD:

a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 11, 3121-3136.





Ek-1. Etik Kurul İzni



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı: 25901600-2353
Konu: Toplantı Kararları

21/08/2014

Sayın **Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü**
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **14 Temmuz 2014** tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Osman YÜKSEL
Dekan Yardımcısı

EK-1 Etik Kurul kararı (1 sayfa)

Ek-1. (devam). Etik Kurul İzni

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

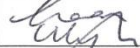
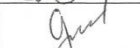
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi üzerine etkilerinin araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Meral BOŞNAK GÜÇLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar – Doktora Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

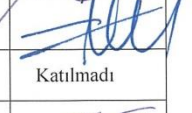
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.06.2014	0.1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	27.06.2014	0.1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒		
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐		
	DİĞER		☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 354	Toplantı tarihi: 14.07.2014
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YARD.	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Ek-1. (devam). Etik Kurul İzni

Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nilüfer TURAN DURAL ÜYE	Farmakoloji A.D	G.Ü.E.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Sercan AKSOY ÜYE	İç Hastalıkları AD.	H.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
 ** :Toplantıda Bulunma

Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI "GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR" DA YER ALACAK OLAN "HASTALAR" İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

"Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda kol bisikletiyle yapılan aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi üzerine etkilerinin araştırılması" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizden nedeni sizin pulmoner arteriyel hipertansiyon hastası olmanızdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgileri elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde, Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü'nün sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmanın amacı, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda kol bisikletiyle yapılan aerobik egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Elde edilen veriler, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu olan hastalarda uygulanacak fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları konusunda yol gösterici olacaktır.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda teşhisi konulmuş 30 erişkin pulmoner arteriyel hipertansiyon hastası alınacaktır. Hastalar rastgele yöntemle 2 gruba ayrılacaktır. İki gruptaki hastalara çeşitli kol egzersizlerini içeren farklı fizyoterapi yöntemleri uygulanacaktır. Birinci gruptaki hastalara kol bisikletiyle aerobik egzersiz eğitimi ve ikinci gruptaki hastalara alternatif kol hareketlerini içeren fizyoterapi programı uygulanacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

Kol bisikletiyle yapılan aerobik egzersiz verilen gruba haftanın 3 günü fizyoterapist eşliğinde 6 hafta boyunca fizyoterapi uygulanacaktır. Diğer gruba alternatif kol hareketleri öğretilecek ve 6 haftalık ev programı telefon ile takip edilecektir. Medikal muayeneler ve tedaviler kardiyologlar tarafından yapılacaktır. Fizyoterapi eğitimi öncesi ve sonrası yapılacak tüm değerlendirmeler ve rehabilitasyon uygulamaları fizyoterapistler tarafından yapılacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Yapılan uygulamaların hiç birinde herhangi bir yan etki ya da risk bulunmamaktadır. Uygulama sonrasında herhangi bir rahatsızlık hissi olmamaktadır. Alınması gereken önlemler egzersiz eğitimi uygulamaları arasındaki önlemler ile aynıdır. Ancak, olası bir rahatsızlıkta gerekli her türlü tıbbi girişim kardiyoloji servisinde çalışan ve araştırmada görevli doktorlar tarafından yapılacaktır. Uygulamalar alanında deneyimli bir kardiyologla birlikte, acil müdahale şartlarının sağlandığı Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan güvenli bir ortamda yapılacaktır. Hastalar uygulamalar boyunca sürekli fizyoterapistlerin takibi ve kontrolü altında olacaklardır.

Fizyoterapi değerlendirmeleri ve egzersiz eğitimi acil müdahale şartlarının sağlandığı Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılacaktır.

Çalışmada yer almanın yararları nelerdir?

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda kol bisikletiyle yapılan aerobik egzersiz eğitiminin etkilerinin araştırıldığı kanıta dayalı çok az veri vardır. Diğer hastalık gruplarında yapılan çalışmalarda kol bisikletiyle yapılan aerobik egzersiz eğitiminin hastaların fonksiyonel kapasitesini geliştirdiği, hastalıkla ilişkili semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Biz de

Ek-2. (devam).Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

çalışmamızın sonuçlarıyla kol bisikletiyle yapılan aerobik egzersiz eğitiminin pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda olumlu etkisini gösterip, uygulanmasının yaygınlaştırılmasını amaçlıyoruz.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Meral BOŞNAK GÜÇLÜ GÖREVİ: Doç. Dr. TELEFON: 05053838086

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde, Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ve fizyoterapist ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü'yu, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde 0505 3838086'dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım ve bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Ek-3. Hasta Takip Çizelgesi

PAH DEĞERLENDİRME FORMU

ÇALIŞILAN İŞ YÜKÜ DEĞERLENDİRMESİ (watt)

	1.Gün	2.Gün	3.Gün
1.Hafta			
2.Hafta			
3.Hafta			
4.Hafta			
5.Hafta			
6.Hafta			

	Tedavi öncesi-sonrası değerlendirmeler						
	TÖ	TS	Top.		TÖ	TS	Top.
Kalp hızı:				Kalp hızı:			
Satürasyon:				Satürasyon:			
Kan Basıncı:				Kan Basıncı:			
Solunum Frekansı				Solunum Frekansı			
Kalp hızı:				Kalp hızı:			
Satürasyon:				Satürasyon:			
Kan Basıncı:				Kan Basıncı:			
Solunum Frekansı				Solunum Frekansı			
Kalp hızı:				Kalp hızı:			
Satürasyon:				Satürasyon:			
Kan Basıncı:				Kan Basıncı:			
Solunum Frekansı				Solunum Frekansı			

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Camcıoğlu, Burcu
 Uyuğu : Türkiye Cumhuriyeti
 Doğum tarihi ve yeri : 17/05/1986-Bolu
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (539) 9442501
 Faks : 0 (312) 2162636
 e-mail : burcu.camcioglu@yahoo.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi/FTR	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi/FTR Anabilim D.	2011
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi	2008
Lise	İzzet Baysal Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2008-2009	Bizim Evimiz Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	Fizyoterapist
2009-2012	Marmara Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi	Araştırma Görevlisi
2012-devam ediyor	Gazi üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi	Öğretim Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce