T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

PULMONER HİPERTANSİYON TANILI HASTALARDA KARDİYAK REHABİLİTASYONUN ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. FIRAT AKBAŞ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

PULMONER HİPERTANSİYON TANILI HASTALARDA KARDİYAK REHABİLİTASYONUN ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. FIRAT AKBAŞ
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İLKER YAĞCI

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim, bilgisi, hoşgörüsü, meslek etiği ve hepsinden daha önemlisi sabrı ile bizlere örnek olan, tezimin her aşamasında yanımda olan, danışman hocam Sayın Prof. Dr. İlker Yağcı'ya

Marmara FTR olarak büyük bir aile olmamızda çok emeği olan, bu ailenin bir parçası olduğumu hissettiren, beraber çalıştığım için her zaman övüneceğim Sayın Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hakan Gündüz'e,

Hekim olmanın sadece hasta tedavi etmek olmadığını bizlere gösteren, ufkumuzu genişleten Sayın Prof. Dr. Önder Kayhan'a

Bizi her zaman şefkatle kucaklayan, eğitimimiz için her türlü çabayı gösteren Sayın Prof. Dr. Gülseren Akyüz'e

Hastaları ve asistanları için her zaman farklı bir yeri olan, Romatoloji konusunda kendisinden çok şey öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Tuncay Duruöz'e

Sevgisini hiç esirgemeyen, konuşmadan da ne düşündüğümüzü anlayabilen ve ihtiyacımız olan her anda yanımızda hissettiğimiz hocam Sayın Prof. Dr. Evrim Karadağ Saygı'ya

Tezime katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Bülent Mutlu, Prof. Dr. Bedrettin Yıldızeli ve Dr. Öğr. Üyesi Halil Ataş'a

Asistanlığa başladığım yıllarda bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen, kısa bir süre ayrılsalar da tekrar aramıza dönmelerine çok sevindiğim Dr. Öğr. Üyeleri Sayın Savaş Sencan, Sayın Canan Şanal Toprak ve Sayın Özge Keniş Coşkun'a,

Beraber birçok sıkıntının üstesinden geldiğimiz, gelemediğimiz zaman beraber sabretmeyi öğrendiğimiz eş kıdemlilerim Gonca Yazıcı, Sema Khudiyeva, Rekib Saçaklıdır, Duygu Karali, Mert Sancar ve Çağla Demir olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma,

Tezime yardımları için Sayın Selma Göçmen ve Özlem Koç olmak üzere isimlerini buraya yazamasam da benim için değerli olan tüm çalışma arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emek ve özverisi olan anne ve babama, tıp fakültesi günlerinden bu günlere kadar desteğini ve sabrını hiç esirgemeyen, başardığım her şeyde en az benim kadar emeği olan, birlikte başarmaya devam edeceğimize inandığım sevgili eşime ve ne olduğunu hiç bilmese de tez yazmamdan pek hoşlanmayan canım kızıma;

En içten teşekkürlerimi sunuyorum

ÖZET

Amaç: Pulmoner hipertansiyon (PH) tanısı ile kardiyak rehabilitasyon programına alınan hastalarda hastane içi egzersiz programı ve ev egzersiz programının, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif, randomize kontrollü olarak planlandı. Hastalar, hastane içi egzersiz grubu ve ev egzersiz grubu şeklinde randomize edildi. Tüm hastalara kardiyak rehabilitasyonun standart içeriği uygulandıktan sonra hastane içi egzersiz grubuna 30 seans ısınma, bisiklet ergometre, soğuma, germe ve solunum egzersizlerinden oluşan egzersiz programı uygulandı. Ev egzersiz grubuna ise hastanede 30 dakika egzersiz eğitimi verildikten sonra orta şiddette aerobik egzersiz, solunum egzersizleri ve germe egzersizlerini içeren programı evde sürdürmeleri istendi. Hastalar başlangıçta ve 10. haftada 6 dakika yürüme testi (6DYT), istirahat ve egzersiz sonrası Borg Dispne Skalası (BDS), Borg Yorgunluk Skalası (BYS), bisiklet ergometre ile submaksimal egzersiz tolerans testi, Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf (DSÖ-FS), Kısa Form - 36 (SF-36) ve ekokardiyografi parametreleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastane içi egzersiz grubunda 21 hasta, ev egzersizi grubunda ise 20 hasta çalışmayı tamamladı. Hastane grubunda, 6DYT, VO2 maksimum, bisiklet ergometre değerleri, SF36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve vitalite parametrelerinde başlangıç değerlerine ve ev grubuna göre anlamlı iyileşme saptandı. Ev grubunda ise başlangıç ve 10. Hafta arasında sadece test öncesi ve sonrası BDS değerlerinde anlamlı azalma saptandı. Her iki grupta ekokardiyografik verilerde istatiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Hiçbir hastada majör kardiyovasküler komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Hastane içerisinde egzersiz tedavisini içeren kardiyak rehabilitasyon programı PH tanılı hastalarda zindelik parametreleri ve yaşam kalitesini üzerine olumlu etki gösteren güvenilir bir uygulamadır ve ev egzersiz programından üstün bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: aerobik egzersiz, 6DYT, oksijen tüketimi, hayat kalitesi

ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)

Objective: This study aims to assess the effect of cardiac rehabilitation program on function and quality of life in patients with pulmonary hypertension (PH) and to compare effectiveness of outpatient and home-based exercise programs

Material and Methods: Patients with PH between the ages of 18 and 80 years were enrolled to the randomized, prospective study. All patients had received standardized core components of cardiac rehabilitation. Patients were randomized to either an outpatient cardiac rehabilitation or home-based exercise program group. The outpatient cardiac rehabilitation program consisted of 30 sessions of cycle ergometer training combined with respiratory training and stretching exercises. The home-based exercise program is consisted of exercise education, aerobic, respiratory and stretching exercise advices. Patients assessed at baseline and after treatment period. Primary outcome was change in 6-minute walk test (6MWT) distance. Secondary outcome variables included changes in Borg dyspnea and exertion scale, peak work rate (WR), maximum oxygen uptake from a submaximal exercise tolerance test and quality-of-life measure from the Short Form Health Survey (SF-36) and echocardiographic parameters

Results: Twenty-one patient in outpatient group and twenty patient in home-based exercise group completed the study. Following 3 months of intervention, patients in the out-patient group demonstrated an improvement in 6MWT distance, maximum oxygen uptake and peak WR. Additionally, the results demonstrated significant improvement in five of eight scales of SF36 (physical functioning, role limitations due to physical health, social functioning, role limitations due to emotional problems, and vitality). Only BDS scores decreased in home-based exercise group. No major cardiac adverse events noted in 2 groups.

Conclusion: Cardiac rehabilitation with out-patient exercise program improved physical condition and quality of life in patients with PH and it is superior than home-based exercise program.

Key words: aerobic exercise, quality of life, 6MWT, VO2max

İÇİNDEKİLER

ÖZET i
ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET) ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLO DİZİNİ vii
ŞEKİL DİZİNİ vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 Pulmoner Hipertansiyon 3
2.1.1 Tanım 3
2.1.2 Klinik Sınıflandırma 4
2.1.3 Fonksiyonel Sınıflandırma 5
2.1.4 Epidemiyoloji 7
2.1.5 Patofizyoloji 7
2.1.6 Tanı 8
2.1.7 Tedavi 12
2.2 KARDİYAK REHABİLİTASYON 15
2.2.1 Tanım 15
2.2.2 Tarihçe 16
2.2.3 Ana bileşenler 18
2.2.4 Kardiyak rehabilitasyon fazları 23
2.2.5 Kardiyak rehabilitasyonun faydaları 24
2.2.6 Kontraendikasyonlar, riskler ve bariyerler 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1 Araştırmanın Tasarımı 26
3.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 26
3.3 Araştırmadan dışlanma kriterleri: 27
3.4 Çalışma Protokolü 27
3.5 Çalışmada Kullanılan Değerlendirme Parametreleri 27
3.5.1 Altı dakika yürüme testi 27
3.5.2 Borg dispne skalası (BDS) 28

3.5.3 Borg Yorgunluk Skalası (BYS) 29
3.5.4 Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf (DSÖ-FS) 29
3.5.5 Egzersiz tolerans testi (ETT) 29
3.5.6 Kısa Form-36 (SF-36) 32
3.5.7 Ekokardiyografi 33
3.6 Rehabilitasyon Süreci 34
3.6.1 Hastanede egzersiz süreci 34
3.6.2 Ev egzersizi grubu 34
3.7 Kardiyak Rehabilitasyon Bariyerler Skalası 35
3.8 İstatistiksel Analiz 35
4 BULGULAR 36
4.1 Demografik Özellikler 37
4.2 Tedavi Öncesi Klinik Özellikler 38
4.3 Egzersiz Uyumu ve Rehabilitasyon Bariyerlerinin Değerlendirilmesi 39
4.4 Kan Basıncı ve Kalp Hızı Değerlendirilmesi 39
4.4 Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi 40
4.5 Borg Dispne ve Borg Yorgunluk Skalası Değerlendirilmesi 42
4.6 Bisiklet Ergometre ile Egzersiz Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi 43
4.7 Ekokardiyografik Verilerin Değerlendirilmesi 44
4.8 Hayat Kalitesi Değişiminin Değerlendirmesi 45
5 TARTIŞMA 48
6 SONUÇ 62
7 KAYNAKLAR 63
8 EKLER 71
8.1 Etik Kurul Onay Formu (EK-1) 71
8.2 Gönüllü Olur Formu (EK-2) 72
8.3 Takip Formu (EK-3) 76

KISALTMALAR

6DYT	6 dakika yürüme testi
AACPR	Amerikan Kardiyovasküler/Pulmoner Rehabilitasyon Derneği
ACCF	Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı
AHA	Amerikan Kalp Derneği
BDS	Borg Dispne Skalası
BYS	Borg Yorgunluk Skalası
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
DSÖ – FS	Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EHA	Eklem hareket açıklığı
EKG	Elektrokardiyografi
ERS	Europan Society of Cardiology
ESC	European Respiratory Society
ET-1	Endotelin-1
ETT	Egzersiz Tolerans Testi
HKH	Hedef kalp hızı
IPAH	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KKB	Kalsiyum kanal blokörü
KPET	kardiyopulmoner egzersiz testi
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
MET	Metabolik eşdeğer
NO	Nitrik oksit
NRT	Nikotin replasman tedavisi
oPab	Ortalama pulmoner arter basıncı
Pab	Pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PH	Pulmoner Hipertansiyon
PKUB	pulmoner kapiller uç basıncı
SF-36	Kısa form 36
SğV	Sağ ventrikül
SKK	Sağ kalp kateterizasyonu
sPab	Sistolik pulmoner arter basıncı
TAPSE	Trikuspit anüler plan sistolik esneme mesafesi
TRV	Trikuspit geri kaçış jet hızı
TXA_2	Tromboksan A_2
V/Q	Ventilasyon/Perfüzyon
VKİ	Vücut kütle indeksi
VO2max	Maksimal oksijen tüketimi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflandırması..... 4
Tablo 2. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflandırması 5
Tablo 3. DSÖ Pulmoner Hipertansiyon Fonksiyonel Değerlendirmesi 6
Tablo 4. New York Kalp Derneği kalp yetersizliği sınıflandırması 6
Tablo 5. Kolesterol tedavisinde hedef düzeyler 21
Tablo 6. Kısa Form 36 alt başlıkları.....33
Tablo 7. Ev grubunda egzersiz uyumunun değerlendirilmesi.....35
Tablo 8. Çalışma gruplarına göre sosyodemografik özellikler 37
Tablo 9. Çalışma gruplarına göre klinik özelliklerin dağılımı 38
Tablo 10. Ev grubu egzersiz uyumu.....39
Tablo 11. Kalp hızı ve kan basıncı değerlerinde değişimin incelenmesi.....40
Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası 6DYT sonuçlarının karşılaştırılması.....41
Tablo 13. 6DYT tedavi başarısına göre PH alt grupları ve DSÖ-FS karşılaştırılması 41
Tablo 14. PH alt grupları ve DSÖ-FS'nin tedavi başarısına göre karşılaştırılması.....42
Tablo 15. Tedavi öncesi ve sonrası BDS ve BYS sonuçlarının karşılaştırılması.....43
Tablo 16. Çalışma gruplarına göre ETT sonuçlarının değerlendirilmesi.....44
Tablo 17. Çalışma gruplarına ekokardiyografik değerlerinin karşılaştırılması.....45
Tablo 18. Çalışma gruplarına göre SF-36 fiziksel sağlık grubu puanlarının dağılımı.....46
Tablo 19. Çalışma gruplarına göre SF-36 mental sağlık grubu puanlarının dağılımı 47

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. PH tanısal algoritması (34) 12
Şekil 2. Egzersiz tolerans testi çeşitleri.....32
Şekil 3. Çalışma Dizaynı.....36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH) çok sayıda etiyolojik nedene bağlı; kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. İstirahat halindeki bireyde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg veya üzerinde olması PH olarak değerlendirilmektedir (1).

PH'nin genellikle ilk belirtisi eforla gelişen solunum sıkıntısıdır. Halsizlik, çarpıntı, göğüs ağrısı, kuru öksürük eşlik edebilir (2). Zamanla pulmoner vasküler dirençteki ilerleyici artış, sağ ventrikül yetmezliğine bağlı ciddi morbidite ve mortalite artışına sebep olmaktadır.

PH tedavisinde kullanılmakta olan hastalığa özgül ilaç tedavileri ve destek tedaviler hastalarda semptomları iyileştirmekte, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini artırmakta ve mortaliteyi azaltmaktadır (3). Fakat güncel farmakolojik tedaviler, birçok hastanın semptomlarında tam anlamıyla düzelme sağlayamamakta ve bazı yan etkilere neden olmaktadır. Güncel farmakolojik tedaviye rağmen hastaların 1, 2 ve 3 yıllık yaşam oranlarının sırasıyla %97, %94 ve 85'lere düşmesi ek tedavilere ihtiyaç doğurmaktadır (4). Son yıllarda tamamlayıcı bir tedavi olarak gündeme gelen kardiyak rehabilitasyon ise ana bileşeni egzersiz olan, risk faktörlerinin modifikasyonun hedeflendiği çok sayıda girişimden oluşan kapsamlı bir tedavi modelidir (5). Fakat PH hastalarında terapötik egzersiz reçetelenmesi ile ilgili bilgiler hala net değildir.

2000'li yıllara kadar egzersizin sağ ventrikül yetmezliğini arttıracağından korkulduğu için bu hastalarda aşırı fiziksel aktiviteye kuşkuyla yaklaşılmış, hastalara fiziksel aktivitenin azaltılması veya istirahat önerilmiştir (6). Son dönemde yapılan çalışmalarda egzersiz tedavisinin etkinliğin gösterilmesiyle beraber bu hastalara kardiyak rehabilitasyon programları görece daha fazla önerilmeye başlanmıştır (3, 7-12). Yine de PH hastalarında egzersizin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili literatürdeki verilerin yetersiz ve çelişkili olması, egzersiz tedavilerine kuşkuyla yaklaşılmasına neden olmaktadır.

Bu çalışmada amacımız kardiyak rehabilitasyon programına alınan PH tanılı hastalarda kişiye uygun egzersiz programının aerobik egzersiz kapasitesi, solunum sıkıntısı, yaşam kalitesi ve ekokardiyografik parametreler üzerine etkilerini göstermek, hastanede düzenli egzersiz ile ev egzersizinin etkinliğini kıyaslamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1 Tanım

Pulmoner hipertansiyon (PH) her yaş, ırk ve cinsiyetten insanı etkileyebilen, nadir görülen ve tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilen bir hastalıktır. Etiyolojisinde çok sayıda hastalık yer almaktadır.

Güncel rehberler PH tanısının, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yardımıyla pulmoner arter basıncı (Pab) ölçülerek koyulmasını önermektedirler (3). Sağlıklı bireylerde SKK ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı (oPab) 14±3 mmHg, üst sınır ise 20 mmHg'dır (13). PH ise oPab'ın 25 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Pulmoner arter basıncı 21-24 mmHg arasındaki hastalar ise prognostik ve terapötik belirteçleri yeterince bilinmediği için borderline olarak sınıflandırılabilirler (1).

Egzersiz esnasında ölçülen 30 mmHg ve üzerindeki pulmoner arter basıncını PH olarak kabul eden merkezler bulunmasına rağmen güncel rehberlere göre PH tanımına egzersiz kriterini eklemek için yeterli veri bulunmamaktadır. İstirahat Pab 25 mmHg altındayken egzersiz esnasında 30 mmHg üzerine çıkan hastalarda PH tanısı şüpheli olarak kabul edilmektedir (1). Bu artış prekapiller ya da postkapiller hastalıklara bağlı olabilir. Patolojinin düzeyini SKK ile hemodinamik parametrelere göre tahmin etmek mümkündür. PH'nin hemodinamik sınıflandırması Tablo 1'de özetlenmiştir (3).

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflandırması (3)

Pulmoner hipertansiyon	Ortalama PAB ≥25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB ≥25 mmHg PAUB ≤15 mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB ≥25 mmHg PAUB >15 mmHg	2. Sol kalp hastalığına bağlı PH
İzole postkapiller PH	DBG <7 mmHg ve/veya PVD ≤3 WU	5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Kombine post ve prekapiller PH	DBG ≥7 mmHg ve/veya PVD >3 WU	

DBG: Diyastolik basınç gradiyenti (diyastolik PAB – ortalama PAUB); PAUB: Pulmoner arter uç basıncı; PVD: Pulmoner vasküler direnç; WU: Wood ünitesi

2.1.2 Klinik Sınıflandırma

Günlük pratikte hemodinamik sınıflandırmadan daha çok kullanılmaktadır. Klinik sınıflandırılma ile PH'ye neden olan kırktan fazla hastalık klinik prezantasyon, patolojik özellikler, hemodinamik değişiklikler ve tedavi stratejilerinin benzerliklerine göre 5 grup altında kategorize edilmeye çalışılmıştır (11). Pulmoner arteriyel hipertansiyon Grup I, sol kalp hastalığına ikincil gelişen PH grup II, kronik akciğer hastalığı ve hipoksi ilişkili PH grup III, Kronik tromboembolik PH Grup IV ve multifaktoriyel etiyolojiye bağlı olanlar Grup V olarak sınıflandırılmaktadır. 2013 Nice PH Sempozyumunda son şekli verilen sınıflandırma Tablo 2'de gösterilmiştir (14).

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflandırması (14)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
- 1.1 İdiyopatik
- 1.2 Kalıtsal
  - 1.2.1 BMPR2 mutasyonu
  - 1.2.2 Diğer mutasyonlar
- 1.3 İlaç ve toksin kaynaklı
- 1.4 İlişkili:
  - 1.4.1 Konnektif doku hastalıkları
  - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
  - 1.4.3 Portal hipertansiyon
  - 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları
  - 1.4.5 Şistozomiyaz

1'. Pulmoner venookluziv hastalıklar veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis
1". Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

2. Sol kalp hastalığına sekonder pulmoner hipertansiyon
- 2.1 Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
- 2.2 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
- 2.3 Kapak hastalıkları
- 2.4. Konjenital kardiyomiyopatiler ve obstrüksiyon
- 2.5 Diğerleri

3.Akciğer hastalıkları ve hipoksiye sekonder pulmoner hipertansiyon
- 3.1 Kronik obstruktif pulmoner hastalık
- 3.2 İnterstisyel akciğer hastalıkları
- 3.3 Diğer miks restriktif ve obstruktif akciğer hastalıkları
- 3.4 Uykuda solunum problemleri
- 3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6 Kronik yüksek rakım maruziyeti
- 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
- 4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)
- 4.2 Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları

5. Bilinmeyen veya multifaktoriyel mekanizmalara bağlı pulmoner hipertansiyon
- 5.1 Hematolojik bozukluklar
- 5.2 Sistemik bozukluklar
- 5.3 Metabolik bozukluklar
- 5.4 Diğerleri

2.1.3 Fonksiyonel Sınıflandırma

Hastalığın bireyde meydana getirdiği fonksiyonel kısıtlanmanın derecelendirilmesi hedeflenir. Mortalite tahmininde ve tedavi seçiminde önemli yeri vardır (15). Kardiyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan New York Kalp Derneği (NYHA) kalp yetersizliği sınıflandırması 1928 yılından itibaren kullanılmakta olup son güncellemesi 1994 yılında yapılmıştır (16). 1998 yılında ise DSÖ, Fransa'da yapılan bir panelde PH

hastalarına özgü yeni bir sınıflandırma önermiştir. Bu sınıflandırmanın NYHA'dan temel farkı senkop varlığının vurgulanması olmakla birlikte klinik pratikte her iki sınıflandırma çoğu zaman birbirinin yerine kullanılmaktadır. DSÖ-FS ve NYHA kalp yetersizliği sınıflandırması tablo 3 ve tablo 4'de gösterilmiştir. PH hastaları için 6DYT mesafesi ile DSÖ-FS arasında ilişki mevcuttur.

Tablo 3. DSÖ Pulmoner Hipertansiyon Fonksiyonel Değerlendirmesi (17)

DSÖ-FS	Tanım
Sınıf I	Hastalarda PH tanısı mevcuttur fakat fiziksel aktivitede kısıtlanma yoktur. Günlük fiziksel aktiviteler esnasında dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı ve presenkop gözlenmez.
Sınıf II	Hastalarda fiziksel aktivitede hafif dereceli kısıtlanmaya vardır. İstirahat esnasında şikâyet yoktur. Günlük fiziksel aktiviteler esnasında nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gibi şikayetler gözlenir.
Sınıf III	Hastalar fiziksel aktivitelerinde anlamlı derecede kısıtlıdırlar. Düşük şiddette aktivitelerde bile nefes, darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı ve presenkop gözlenebilir. Hastalar istirahat esnasında sıkıntı hissetmezler.
Sınıf IV	Hastalar semptom olmadan hiçbir fiziksel aktiviteyi sürdüremez. Sağ kalp yetmezliği bulguları belirgindir. Nefes darlığı ve yorgunluk istirahat halinde dahi belirgindir. Her türlü fiziksel aktivite sıkıntı hissine neden olur.

Tablo 4. New York Kalp Derneği kalp yetersizliği sınıflandırması (NYHA)

NYHA Sınıf	Tanım
Sınıf I	Günlük fiziksel aktiviteler esnasında semptom yoktur
Sınıf II	Günlük fiziksel aktiviteler esnasında ve aktivitelerde hafif kısıtlanma vardır
Sınıf III	Hafif fiziksel aktiviteler esnasında bile kısıtlanma mevcuttur
Sınıf IV	İstirahat halinde ve tüm aktivitelerde semptom mevcuttur

2.1.4 Epidemiyoloji

Geniş sınıflandırma kriterlerinden dolayı PH prevalansını net olarak belirlemek güçtür. Ekokardiyografik çalışmalarda sol kalp hastalıklarına bağlı PH daha sık bulunmasına rağmen SKK ile PH'nin araştırıldığı birçok çalışma Grup 1 (PAH) üzerine yoğunlaşmıştır (18). İngiltere'de yapılan bir çalışmada PH prevalansı milyonda 97 olarak hesaplanmıştır. PAH'ın Avrupa'daki prevalansının ise milyonda 15-60 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlar erkeklere göre daha fazla etkilenir. Kadın erkek oranı farklı çalışmalarda 1,7 – 3,5 arasında bulunmuştur (19).

Pektaş ve arkadaşları Türkiye genelinde hastane veri tabanı kayıtlarından primer ve sekonder PH tanısı olan hastaları incelemişlerdir. Bu çalışmada Türkiye'de primer PH prevalansı milyonda 9.6, sekonder PH prevalansı milyonda 6 olarak bulunmuştur. Kadın ve erkek oranı 2,2:1 olup hastalığın 45 yaş üstü bireylerde daha fazla izlendiği görülmüştür (20).

Ulusal PH Kayıt Çalışmasında (SIMURG) ise Türkiye genelinde yirmi erişkin kardiyoloji merkezinin verileri incelenerek 1501 PH hastasına ulaşılmıştır. Hastaların %69'u kadın, ortalama tanı yaşı 44,8±5,45 bulunmuştur. Alt gruplar incelendiğinde en sık PAH (%69), ikinci sıklıkta ise KTEPH (%19) bulunmuştur (21).

2.1.5 Patofizyoloji

PH'nin her alt grubunun kendine özgü patofizyolojik ve hemodinamik özellikleri bulunmaktadır.

Grup 1 (PAH) birçok hastalığa sekonder veya idiyopatik olarak gelişen kronik ve ilerleyici prekapiller PH tablosudur. Altta yatan nedenden bağımsız olarak tüm hastalar benzer özelliklere sahiptir. Endotel disfonksiyonu sonucunda nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET-1), prostasiklin ve tombaksan A_2 (TXA_2) yolaklarının arasındaki hassas dengenin bozulması pulmoner vazokonstrüksüyonla sonuçlanmaktadır. Eşlik eden düz kas ve endotel hücre proliferasyonu, damar duvarının tekrar şekillenmesi ve tromboz sonucunda küçük pulmoner arterlerde tıkanma meydana gelmektedir. Sonuç olarak pulmoner vasküler rezistansta ve

pulmoner arter basıncında artma ilerleyen dönemlerde ise sağ ventrikül yetmezliği görülmektedir (22).

Grup 2 PH mitral kaparak daralması, sol kalp yetmezliği, aort darlığı gibi sol ventrikül doluş basıncını artıran patolojilere sekonder gelişen postkapiller PH tablosudur.

Grup 3 PH akciğer hastalıklarına sekonder olarak gelişmektedir. Hipoksi, vazokonstrüksiyon, enflamatuar ve toksik değişikliklere bağlı kapiller kaybı gibi çok sayıda mekanizma rol almaktadır (3).

Grup 4 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) akut pulmoner emboli sonucu orta ve büyük çaplı arterlerde gelişen tıkanmanın kalıcı olması sonucu gelişir. Trombüsün çözülmesinin yetersizliği altta yatan hematolojik, otoimmün veya fibrinolitik hastalıklara bağlı olabilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda küçük çaplı damar patolojilerinin de hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (23).

Grup 5 PH ise birden çok faktörün katkısıyla oluşan ya da mekanizması açıklanamayan tabloları içermektedir.

2.1.6 Tanı

2.1.6.1 Klinik

Klinik tabloyu sağ ventrikül işlev bozukluğuna bağlı şikayetler oluşturur. İlk semptom genellikle eforla gelişen solunum sıkıntısıdır. Halsizlik, çarpıntı, göğüs ağrısı, kuru öksürük ve bayılma sık gözlenir (2). Kuru öksürük, egzersizle ortaya çıkan bulantı ve kusma da seyrek olarak gözükebilir. Şikayetlerin istirahat halinde ortaya çıkması olgunun ağırlaştığına işaret etmektedir. Sağ ventrikül fonksiyonlarındaki ilerleyici yetersizlik, asit ve ayak bileği ödemine sebep olabilir. PH etiyolojisindeki hastalıklara özgül şikayetler de tabloya eşlik etmektedir. Hastalar hipertrofik bronşiyal arterin yırtılmasına bağlı hemoptizi, sol rekürren sinir kompresyonu sonucu ses kısıklığı,

koroner arter basısına bağlı iskemik kalp hastalığı gibi sıra dışı şikayetlerle de başvurabilir.

Kardiyovasküler sistem muayenesinde ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, sağ ventriküle ait üçüncü kalp sesi, kapak yetersizliklerine bağlı pansistolik veya diyastolik üfürüm, ileri evrede ekstremitelerde soğukluk hepatomegali gibi kalp yetersizliği bulguları saptanabilir. Bunlara ek olarak sekonder PH olgularında altta yatan nedene bağlı bulgular da tabloya eşlik etmektedir (3).

2.1.6.2 Elektrokardiyogram

EKG anormallikleri genellikle ağır PH hastalarında gözlenir. P pulmonale, sağ eksen sapması, QTc uzaması, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ dal bloğuna ait bulgular gözlenebilir. Sağ ventrikül zorlanmasına ait bulguların tanıda duyarlılığı yüksektir (24). Normal EKG PH tanısını dışlamaz (3).

2.1.6.3 Akciğer grafisi

En sık gözlenen bulgular pulmoner arter gölgesinde belirginleşme, periferik damarlarda silinme (budanmış ağaç görüntüsü) ve kalbin sağ odacıklarının genişlemesidir. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH) hastalarında tanı esnasında hastaların %90'ına yakın kısmında akciğer grafisi bulguları gözlenmekle birlikte normal akciğer grafisinin PH tanısını dışlamayacağı unutulmamalıdır (25).

2.1.6.4 Arter kan gazları ve solunum fonksiyon testleri

Arteriyel kan gazları ve solunum fonksiyon testlerindeki bozulma altta yatan hava yolu veya interstisyel hastalığa bağlıdır. PAH hastalarında akciğer kapasitesinde hafif ile orta derece arasında azalma gözlenebilmektedir (26). Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) anormal derecede azalma kötü prognoz ile ilişkilidir (3). KOAH mevcudiyetinde ise geri dönüşümsüz havayolu daralması, DLCO'da azalma, rezidüel hacimde artma gözlenebilmektedir (27).

2.1.6.5 Ekokardiyografi

PH şüphesi mevcudiyetinde ekokardiyografi yol göstericidir. Kolay ve non-invaziv bir tetkik olması, tanı ve taramadaki önemini artırmaktadır. PH'nin kalp üzerindeki etkileri gözlenebildiği gibi sürekli dalga Doppler ölçümleri Pab tahmininde yardımcı olmaktadır. Fakat kesin tanı için ekokardiyografi yeterli değildir ve kardiyak kateterizasyon gereklidir.

Sistolik pulmoner arter basıncı (sPab), pulmoner hipertansiyon tarama ve tedavi takibinde sık kullanılan bir parametredir. Trikuspit geri kaçış jet hızı (TRV) ile hesaplanan sPab'ın prognostik değeri yok iken, trikuspit anüler plan sistolik esneme mesafesinin (TAPSE) prognostik değeri olduğu bilinmektedir (28). Sağ atriyum boyutu, sağ ventrikül fonksiyonu, kalınlığı, boyutu, sol ventrikül sistolik-diyastolik fonksiyonları, kapak fonksiyonları, intrakardiyak şant ve perikardiyal efüzyon varlığı PH hastalarında değerlendirilmelidir. Kontrast ekokardiyografi kullanımı doppler sinyalini iyileştirerek katkı sağlayabilir (3).

2.1.6.6 Akciğer ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi

KTEPH varlığından şüpheleniliyorsa ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/Q) yol göstericidir. V/Q sintigrafisi, BT pulmoner anjiyografiye kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu için tarama testi olarak da kullanılmaktadır (3, 29).

2.1.6.7 Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

BT incelemesi, pulmoner parankimal, kardiyovasküler ve mediastinal patolojiler hakkında önemli bilgiler vermektedir. Pulmoner arter ve sağ ventrikülde genişleme PH'ye işaret etmektedir (3). Ayrıca, PH neden olan akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı, PH gruplandırması ve prognozu hakkında fikir verebilir (30).

2.1.6.8 Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi

Sağ ventrikül (SğV) şekil, boyut ve işlevi, pulmoner arterin esnekliğinin değerlendirmesi gibi anatomik ve fonksiyonel durum ile ilgili kesin bilgiler veren non-

invaziv bir yöntemdir (3). KTEPH tanısında, özellikle gebelerde olmak üzere iyotlu kontrast madde kullanımın kontraendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır. PAH'lı hastalarda prognostik bilgiler sağlayabilir (31).

2.1.6.9 Kan testleri

Kan tahlillerinin PH tanısında yeri yoktur fakat etiyolojinin ve organ hasarı varlığının değerlendirmesinde kullanılmaktadır (3).

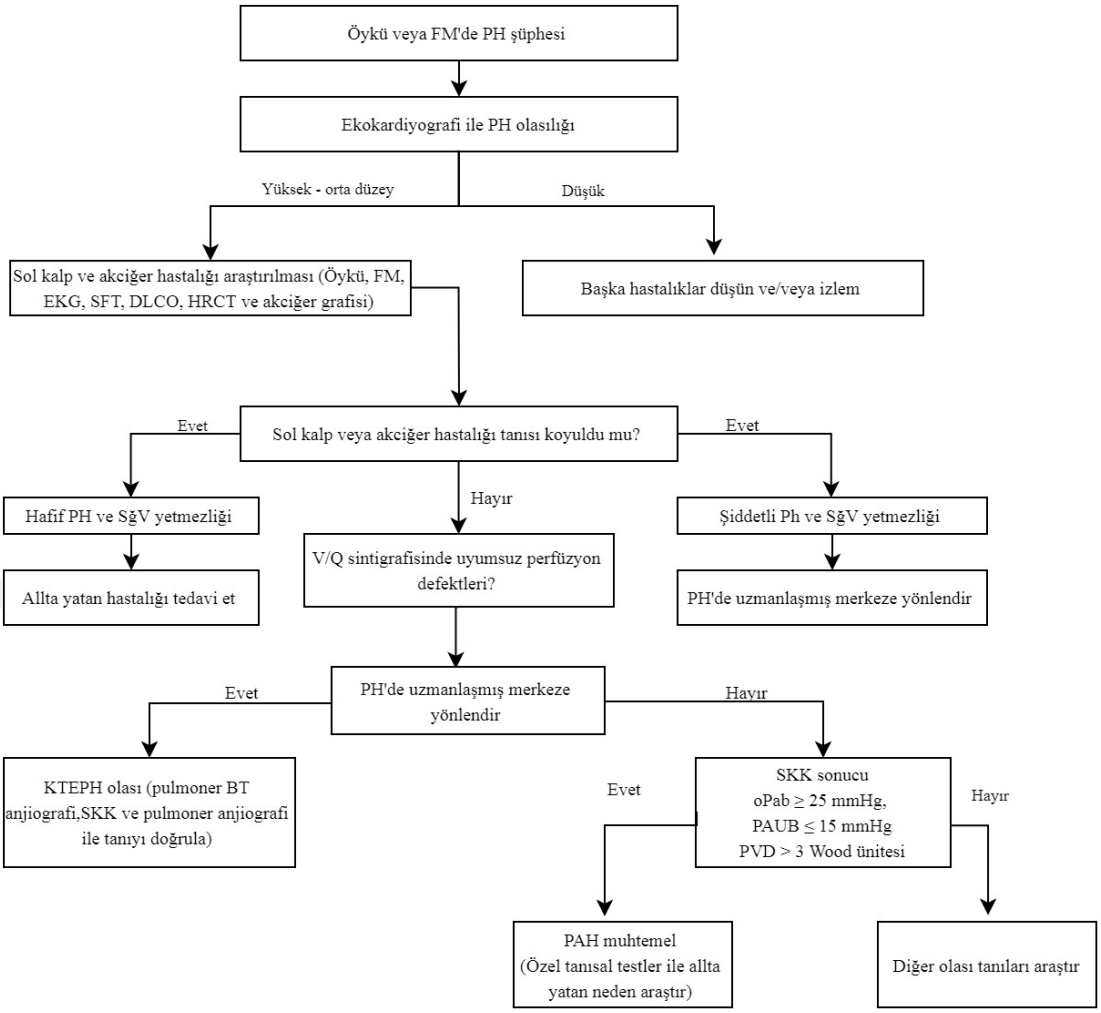
2.1.6.10 Batın ultrasonografi

Pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilişkili klinik tabloların tanınmasında yardımcıdır. Kan tahlillerine benzer şekilde tanıda direk yeri yoktur.

2.1.6.11 Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK), balon uçlu bir kateter yardımıyla sağ kalp boşluklarına transvenöz yoldan ulaşılarak hemodinamik kayıtların alındığı girişimsel bir işlemdir (32). Klinik, ekokardiyografi veya diğer görüntüleme yöntemler sonucunda PH şüphesi gelişen hastalarda, özellikle PAH ve KTEPH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluğu derecelendirebilmek ve pulmoner dolaşım vazoreaktivitesinin tayini için yapılmaktadır. Girişimsel olmakla birlikte morbidite (%1,1) ve mortalitesi (%0,055) yüksek değildir (33). SKK ile PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyum ve ventrikül basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), kalp debisi, oksijen saturasyonu (süperior vena kaça, pulmoner ve sistemik arterler) başta olmak üzere birçok hemodinamik parametre değerlendirilebilmektedir.

Vazoreaktivite testi (iv epoprostenol, adenozin veya nitrik oksit ile), uzun süreli kalsiyum kanal blokörü tedavisinden fayda görecek hastaların tayini için SKK esnasında yapılan ek bir tetkiktir. Seçilen ajanın uygulamasından sonra oPab değerinde ≥10 mmHg azalma ve oPAB değerinin ≤ 40 mmHg olması durumunda vazoreaktivite testi "pozitif" olarak değerlendirilir. Teknik açıdan zorlu bir işlem olduğu için yalnızca deneyimli merkezler tarafından yapılması önerilmektedir (3). PH için kanıta dayalı tanı algoritması şekil 1'de gösterilmiştir (34).



Şekil 1. PH tanısal algoritması (34)

2.1.7 Tedavi

PH tedavisi genel önlemler, destek tedavisi, özgül ilaç tedavisi ve kombinasyon tedavisi olarak dört ana başlıkta incelenebilir (3). Altta yatan neden ve klinik tedaviyi şekillendirir.

2.1.7.1 Genel Önlemler

PH hastaları, fiziksel yetersizlikler, gelecek kaygısı, işsizlik, hastalığın mali yükü gibi çeşitli stres faktörleri ile yüzleşmektedirler. Bu ve benzeri nedenler, hastaların çoğu zaman toplumdan soyutlanmasına, fiziksel ve sosyal aktivitelerden kaçınmalarına neden olur (35). Bu yüzden hasta ve yakınlarının eğitilmesi ve destek gruplarına

yönlendirilmesi, özgüven, hastalıkla baş etme ve gelecek kaygısı açısından olumlu etki yaratabilir.

PH hastalarının tolere edebildikleri düzeyde fiziksel olarak aktif olmaları fakat rahatsız edici aktivitelerden kaçınmaları önerilmektedir. Hastalara uzmanlaşmış merkezlerde gözetim altında aerobik, güçlendirme, solunum egzersizleri faydalıdır.

Yeni çalışmalar iyi kontrol edilen ve kalsiyum kanal blokörlerine (KKB) uzun süreli yanıt veren hastalarda gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu göstermiş olsa da ek mortaliteye neden olduğu için geleneksel yaklaşım gebelikten kaçınılması şeklindedir (3, 36). Kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte tüm hastalara düzenli influenza ve pnömokok aşıları, mümkün olduğunca genel anesteziden kaçınma, psikolojik ve sosyal destek, kötü prognostik faktörleri olan hastalara uçuş esnasında oksijen desteği verilmesi önerilmektedir (3).

2.1.7.2 Destek tedavisi

Oral antikoagülanlar, diüretikler, oksijen, demir replasmanı, digoksin ve diğer kardiyovasküler ilaçlar, hastalığın seyrinde gelişen ek semptom ve komplikasyonlara yönelik sık olarak kullanılmaktadır (3).

2.1.7.3 Özgül ilaç tedavisi

Kalsiyum kanal blokörleri: SKK sırasında akut vazodilatör testine olumlu yanıt alınan, sadece küçük bir grup hastada kullanılmaktadır. En çok kullanılan KKB'ler nifedipin, diltiazem ve amlodipindir (3).

Endotelin reseptör antagonistleri: Akciğerde ve plazmada aktive olmuş olan endotelin sisteminin blokajı hedeflenir. Ambrisertan, bosentan, masisentan bu amaçla kullanılan ajanlardır (3). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda bosentan tedavisi ile 6DYT'de 29 ile 76 metre arasında kazanım sağlandığı gösterilmiştir (37, 38).

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i) ve guanilat siklaz uyarıcıları: Fosfodiesteraz tip-5 inhibisyonu ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımı engellenmektedir. Bu

sayede artan NO/cGMP pulmoner vazodilatasyona neden olur. PH tedavisinde kullanılan başlıca PDE-5i'ler sildenefail, tadalafil ve vardenafildir. Riosiguat ise guanilat siklazı uyararak benzer etkiyi gösteren, son yıllarda sık kullanılan bir ajandır. PATENT-1 çalışmasında 12 haftalık riosiguat tedavisinin iyi tolere edildiği ve 6DYT'de 36 metrelik artış sağladığı gösterilmiştir (39).

Prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri: Endotel tarafından üretilen prostasiklin, bütün damarlarda güçlü vazodilatasyona sebep olur. Sitoprotektif ve antiproliferatif etkilerine ek olarak trombosit agregasyonunu da çok güçlü şekilde engellemektedir. Prostasiklin etkisini taklit eden prostanoidlerin (epoprostenol, iloprost, trepostinil) ve reseptör agonistlerinin (seleksipag) PH tedavisinde önemli yeri vardır (3). Uzun yıllardır kullanılmakta olan epoprostenol İPAH tedavisinde düşüren yegâne tedavi olarak bilinmektedir ve mortalite riskinde %70'lik bir azalma sağlamaktadır (3, 40). Seleksipag tedavisinin ise hastaların 6DYT'lerinde ortalama 24,7 metre artış sağladığı gösterilmiştir (34).

2.1.7.4 Girişimsel işlemler ve cerrahi

Balonlu atriyal septostomi: Septostomi ile interatriyal şant oluşturularak sağ atriyum ve ventrikül basıncı azaltılırken, sol ventrikül ön yükü ve kalp debisini artırmak hedeflenmektedir. Senkop ve benzeri şikayetlerin sık görüldüğü, ilaç tedavisine yanıtsız DSÖ-FS IV hastaların fayda görme ihtimali bulunmaktadır (41). Çok nadir olarak sadece seçilmiş hastalara yapılır. Palyatif ya da geçici bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (3).

Pulmoner endarterektomi: Trombüsle beraber bilateral pulmoner arter intimasının da çıkarıldığı gerçek bir endarterektomidir. KTEPH hastalarında tercih edilmektedir. İşleme bağlı mortalite, gelişen tekniklerle %4,7'ye kadar düşmüştür (42).

Transplantasyon: İlaç tedavisi ile başarılı sonuç alınamayan, DSÖ-FS III veya IV olan hastalarda alternatif bir tedavi olarak önemini korumaktadır. Hastalara, kliniğe göre kalp-akciğer veya çifte akciğer transplantasyonu yapılmaktadır (3). Yeni çalışmalar transplantasyon sonrası sağ kalımın 5 yılda %52-75, 10 yılda ise %45-66 arasında olduğunu göstermektedir(43).

2.2 KARDİYAK REHABİLİTASYON

2.2.1 Tanım

Koruyucu sağlık hizmetleri birincil, ikincil ve üçüncül olarak sınıflandırılmaktadır. Birincil koruma sağlıklı bireylerde kardiyovasküler hastalık gelişimini önlemeyi hedeflerken ikincil korumada ise herhangi bir nedene bağlı patoloji gelişmiş olan bireylerde risk faktörlerinin modifikasyonu ile hastalığın ilerlemesinin önlenmesi amaçlanır.

Kardiyak rehabilitasyon, yaşam tarzı değişiklikleri ve kardiyoprotektif ilaç tedavilerinin seçici kullanımını kapsayan sistematik, kanıta dayalı ikincil koruyucu sağlık programı olarak tanımlanabilir (44). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1993 yılında yaptığı tanıma göre ise "Hastanın toplumda normal bir yer edinmesi ve yaşamını aktif olarak sürdürebilmesi için, sadece fiziksel risk faktörlerinin değil mental ve sosyal iyilik halinin de iyileştirilmesi için yapılacak faaliyetlerin toplamı" olarak tanımlamıştır (45).

Kardiyak rehabilitasyon programı kişiye özgü olarak hazırlanmakta olup, uygulanması için kardiyovasküler hastalıklar ilgili yeterli tıbbi bilgi ve tecrübeye sahip özelleşmiş bir ekip gerekmektedir (46). Rehabilitasyon ekibinin iskeletini fiziyatrist, kardiyolog, egzersiz fizyoterapisti, hemşire ve sekreter oluşturur. Bu alanda deneyim sahibi psikiyatrist, diyetisyen, psikolog, iş uğraşı terapisti ve sosyal hizmetler uzmanı ekibe destek verir. Gerek görülen durumlarda hasta dahiliye, kalp damar cerrahisi, endokrinoloji, nöroloji, göğüs hastalıkları ve ortopedi hekimlerine danışılabilmeli ve ilgili hekimlerle beraber çalışılabilmelidir (44).

2.2.2 Tarihçe

Kardiyak rehabilitasyon kavramı 1940'lı yıllarda ilk defa tanımlanmış olsa da egzersiz ve kalp hastalıkları arasındaki ilişki yüzyıllardır sorgulanmaktadır. Milattan önceki dönemlerde Hipokrat, Sokrates ve Plato'nun eserlerinde sedanter yaşamın sağlığa olumsuz etkilerine ilişkin bilgilere rastlamak mümkündür (47). Bernardino Ramazzini 1700'lü yılların başlarında, posta dağıtıcıları ve koşucuların terzilere göre daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduğunu yazmıştır (48). 1772 yılında anjina pektorisi tanımlayan Heberden, 4 yıl sonra yaptığı çalışmada günde yarım saat kereste işinde çalışan hastanın şikayetlerinde azaldığını bildiren bir makale yazmıştır. Fakat fiziksel aktivitenin faydalarını gösteren bu ve benzeri yayınlara rağmen uzun yıllar boyunca hekimlerin çekinceleri kardiyak patolojisi olan hastalarda hareket kısıtlanmasına neden olmuştur. 1900-1940 yılları arasında istirahat daha çok vurgulanmış ve akut koroner olaylar sonrasında 6 hafta kesintisiz yatak istirahati standart protokol olarak önerilmeye başlanmıştı.

1940'lı yılların sonunda Levine ve Lown akut miyokard enfarktüsü sonrası kesin yatak istirahati ile ilk 10 gün sandalyede belirli bir süre oturtulan hastaları kıyasladıklarında sandalye tedavisi ile komplikasyon, morbidite, mortalite oranlarında azalmaya ek olarak psikolojik olumlu etkiler izlemişlerdir. "Sandalye oturma tedavisi" olarak tanımladıkları bu model modern anlamda kardiyak rehabilitasyonun temeli sayılmaktadır (49).

1950'li yıllarda, artık koroner olaydan 4 hafta sonra hastalara kısa süreli yürüyüşe (günlük 3-5 dakika) izin verilmeye başlanmıştır. O dönemde yapılan araştırmalarda erken ambulasyonun yatak istirahatine bağlı birçok komplikasyonu önlerken sanılanın aksine riski artırmadığı gözlenmiştir. 1953 yılında Morris, yaptığı çalışmada otobüs şoförleri ile otobüs içerisinde devamlı hareket eden bilet satıcılarını koroner hastalıklar açısından kıyasladığında şoförlerde riskin arttığını fark etmiştir (50). Uzamış immobilizasyonun zararları, astronot adaylarında uzay uçuşlarının etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda daha da ön plana çıkmıştır.

1960'lı yıllarda Saltin, uzamış yatak istirahatinin zararlı etkilerini gösteren küçük çaplı fakat güçlü kanıtlara sahip Dallas Yatak İstirahati ve Egzersiz çalışmasını

yayınlamıştır (51). Sonrasında Braunwald, Sarnoff, Sonneblick, Hellerstein, Naughton ve diğer birçok araştırmacının katkılarıyla egzersizin faydalarının fizyolojik temelleri açığa kavuşturulmuş ve kardiyak rehabilitasyon kavramı multidisipliner bir yaklaşım olarak kardiyovasküler hastalıkların iyileşmesinde, hastaların fonksiyonel ve mental durumlarının optimize edilmesine yardımcı olmuştur (52). Mobilizasyon ve fiziksel aktivitenin faydalarını gösteren bu kanıtların kümülatif etkisi miyokard enfarktüsü sonrası erken aktiviteye şüpheyle yaklaşan hekimleri ikna etmiştir. 1967 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü koroner kalp hastalığının sosyal hayata yaptığı olumsuz etkilere dikkat çekerek kardiyak rehabilitasyonun halen geçerli olan esaslarını belirlemiştir.

1970'li yıllardan itibaren kardiyak rehabilitasyon kavramı genişlemiş, morbidite ve mortalite üzerine etkileri net olarak ortaya konulmuş olup kardiyoloji pratiğinde ve kalp hastalıkları rehberlerinde kendine önemli bir yer edinmiştir. Fakat bu başarısına rağmen geniş bir çevreye yayılamamıştır. Özellikle genç kardiyoloji uzmanlarının ekokardiyografi ve koroner anjiyografi gibi yeni teknolojilere daha çok ilgi duymaları, erken ve anında yanıt açısından etkili yeni ve daha güçlü ilaçların (beta blokörler, kalsiyum blokörleri, trombolitikler vs.) piyasaya sürülmesi, kardiyologların rehabilitasyon programlarına odaklanmasını uzun yıllar boyunca engellemiştir. Tüm bu gelişmelere rağmen kalp hastalıklarının mortalite oranının yüksek olması özellikle son 20 senede kardiyak rehabilitasyona olan ilginin tekrar artmasına sebep olmuştur (53). Türkiye'de ise kardiyak rehabilitasyona ilgi 1970'li yıllarda başlamış ve ilk bilimsel çalışma 1977 yılında Gürses ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (54, 55).

Günümüzde kardiyak rehabilitasyon programları modern kardiyolojik tedavinin yapıtaşlarından biridir. Çok sayıda kardiyovasküler derneğin güncel rehberlerinde kardiyak rehabilitasyon sınıf I derecesinde kuvvetle önerilmektedir.

2.2.3 Ana bileşenler

Kardiyak rehabilitasyon içeriğinin yıllar içinde genişlemesi, etiyolojik ve klinik olarak birçok farklı hastalığın tedavisinin optimize edilebilmesi ve kanıta dayalı araştırmaların düzenlenebilmesi için bileşenlere ayrılmasını gerekli kılmıştır. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin kategorize edilmiş hali olan bu bileşenler aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır (5).

2.2.3.1 Hastanın değerlendirilmesi

Kardiyak rehabilitasyonun ilerleyen aşamalarına rehberlik edebilmek, tedaviyi bireyselleştirebilmek için hastaların program başında kapsamlı fizik muayene ve mental değerlendirmeden geçmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme tedavi güvenliğini sağlayabilmek için risk profilinin ortaya konulmasına ve tedavi hedeflerinin belirlenmesine de yardımcı olacaktır.

Hikâyede, komorbiditeler sorgulanmalı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı varlığı araştırmalı, ölçeklerle derecelendirilmeli (NYHA kalp yetmezliği sınıflandırması, Kanada Kalp Derneği anjina şiddet sınıflandırması), hastanın medikal tedavi uyumu, kardiyovasküler, psikolojik ve mesleki risk faktörleri araştırılmalıdır. Beden kitle indeksi, nabız, kan basıncı kontrolü ve özellikle kardiyolojik, pulmoner, nörolojik ve ortopedik sistemleri içeren detaylı fizik muayene yapılmalıdır.

Tedavi programına başlamadan, EKG ve kardiyak görüntüleme (2D ve Doppler Ekokardiyografi) ile kalp sağlığı değerlendirilmelidir. Kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, elektrolit, HbA1c, trigliserit, total, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin tayini için kan tahlili yapılması gerekmektedir. Tedavi öncesi semptom limitli egzersiz testi diyagnostik, prognostik ve terapötik amaçlarla yapılmalıdır (56).

2.2.3.2 Fiziksel aktivite önerileri

Hastanın yaşı, geçmiş alışkanlıkları, komorbiditeleri, kişisel tercihleri ve hedeflerine uygun olarak bireyselleştirilmiş aktiviteler önerilmeli, sedanter yaşamın riskleri ve egzersizin faydaları öğretilmelidir. Haftada en az 2,5 saat, orta düzeyde aerobik

aktivite teşvik edilmelidir. Bu aktivitenin 10 dakikanın altında olmayan periyotlar şeklinde olması ve haftada en az 4-5 gün olacak şekilde tüm haftaya yayılması önerilmektedir. Özellikle grup egzersizleri ve eğlenceli aktivitelere daha kolay uyum sağlanmaktadır (44).

2.2.3.3 Egzersiz eğitimi

Bilimsel veriler, egzersiz tedavisinin fiziksel kapasiteyi artırdığını açıkça göstermektedir. Meyers ve arkadaşları fonksiyonel kapasitede 1 metabolik eşdeğer artışın mortalitede %12 oranında azalma sağladığını göstermiştir (56). Yakın dönemde Jolly ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mortalite ile ilişkisi bilinen anormal kalp hızı toparlanma indeksinin egzersiz tedavisi ile normale dönebildiği ve böylece mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (57). Bu yüzden hastaya uygun reçetelenmiş ve düzgün yönetilmiş egzersiz tedavisi kardiyak rehabilitasyonun anahtar bileşeni olarak tanımlanmaktadır. Egzersiz reçetesi düzenlenirken egzersiz tipi, süresi, sıklığı ve düzeyi belirtilmelidir.

Büyük kas gruplarının kullanıldığı yürüyüş, yavaş koşu, tempolu koşu, merdiven çıkma, bisiklet sürme, yüzme, kürek çekme gibi kardiyorespiratuar dayanıklılığı artırmayı amaçlayan aerobik egzersizler öne çıkmakla birlikte rezistans egzersizleri ve solunum egzersizleri de programa dahil edilmelidir. Kardiyovasküler patolojisi olan hastalara genellikle submaksimal düzeyde egzersiz önerilmektedir. Egzersize, maksimal yükün veya maksimal oksijen tüketiminin (VO2max) %50-60'ı ile başlandıktan sonra yorgunluk hissiyatına göre şiddeti ayarlanmalıdır. Özellikle unstabil veya düşük kapasiteli hastalarda başlangıç döneminde gözlem altında hastanede egzersiz programı uygundur. Tedavi öncesinde, süresince ve bitiminde fiziksel muayene, kalp hızı, kan basıncı ve ritim takip edilmelidir (44, 53, 58).

Fiziksel kapasitenin tayini için maksimal ve submaksimal egzersiz testleri, hedeflerin gerçekleşip gerçekleşmediğinin kontrolü ve uzun dönem takip açısından yararlı olacaktır.

2.2.3.4 Diyet danışmanlığı

Hastalara besinlerin sağlık üzerine etkilerini anlatmak ve sağlıklı besinleri seçmelerine yardımcı olmak amaçlanmaktadır. Avrupa Kardiyovasküler Korunma ve Rehabilitasyon ve Amerikan Kalp Birliği'nin güncel diyet önerileri birbiri ile benzerdir. Günlük kalori ihtiyacı VKİ'ni 20-25 kg/m² arasında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Yağ tüketiminin günlük kalori ihtiyacının %30'unu aşmayacak şekilde sınırlandırılması ve yağların üçte birinden daha az kısmının doymuş yağ asitlerinden oluşmalıdır. Sebze, meyve, kepekli hububatlar, balık (özellikle yağlı), yağsız et ve düşük yağlı süt ürünlerini içeren tuz içeriği az Akdeniz diyeti önerilmektedir (44). Tekli veya çoklu doymamış yağların sebze ve deniz ürünlerinden karşılanmasına özen gösterilmelidir (9). Sağlıklı beslenme kurallarına uyan hastalarda besin destek ürünlerine ihtiyaç yoktur (59).

2.2.3.5 Kilo kontrolü

Obezite ve fazla kilonun kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (60, 61). Obez (VKİ≥30 kg/m²) veya fazla kilolu (VKİ≥25 kg/m²) hastalarda özelikle ek risk faktörü mevcudiyetinde kilo verilmesi önerilmektedir (62).

2.2.3.6. Lipit düşürücü tedavi

Toplam ve LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesinin ateroskleroz tanısı olsun ya da olmasın, tüm hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağımlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Yusuf ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada her 1 mmol/L (38,7 mg/dl) LDL kolesterol azalmasının kardiyovasküler olaylarda %21 oranında azalmaya sebep olduğunu gösterilmiştir (63). LDL kolesterol hedeflerine ulaşabilmek için gerekli durumlarda diyet ve yaşam stili değişikliklerine farmakolojik tedaviler eklenebilir (53, 64). Hedef kolesterol düzeyleri tablo 3'de özetlenmiştir (44).

Tablo 5. Kolesterol tedavisinde hedef düzeyler (44)

Total plazma kolesterolü	<5 mmol/L (<190 mg/dl)
LDL (düşük ve orta riskli bireyler)	<3 mmol/L (<115 mg/dl)
LDL (yüksek riskli bireylerde)	<1,8 mmol/L (<70 mg/dl)

Abdominal obezite, glikoz metabolizması bozuklukları, kan basıncı yüksekliği, düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserit düzeyleriyle seyreden metabolik sendrom da aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini arttırmakta ve dislipidemi tedavisinde ikincil hedefi oluşturmaktadır (59).

2.2.3.7 Kan basıncı kontrolü

Hipertansiyon, kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal hastalıkların gelişimine katkıda bulunan önemli bir risk faktörüdür (65). Kan basıncının hedeflenen düzeylerde tutulması kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (66). Eforla gelişen hipertansiyondan şüphelenildiği takdirde egzersiz sırasında da kan basıncı takibi önerilmektedir.

Sistolik kan basıncı 130-139 mmHg veya diyastolik kan basıncı 85-89 mmHg arasında ise hastalara hayat tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bu öneriler egzersiz, kilo kontrolü, sodyum sınırlaması, alkol tüketiminin azaltılmasını (Erkeklerde 30 g/gün kadınlarda 15g/gün altı) içerir. Eğer sistolik kan basıncı 140 mmHg üzerinde ve/veya diyastolik 90 mmHg üzerindeyse yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak ilaç tedavisi eklenebilir (44).

2.2.3.8 Sigara bıraktırma

Sigaranın bırakılması, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde maliyet etkinliği en yüksek yaşam tarzı değişikliğidir. Birçok gözlemsel çalışmada ve bir meta-analizde sigara bırakıldıktan sonra mortalitede önemli düşüş gözlenmiştir. Sigarayı bırakanlarda bu risk ilk birkaç yılda %50 oranında azalırken 5-15 sene sonra içmeyenlerle aynı düzeye gelmektedir (59, 67, 68) Hastaların sigara bırakmak için özelleştirilmiş programlara yönlendirilmeleri ve gerekli görülen durumlarda farmakoterapi başlanmasını önermektedir (59, 69)

Nikotin replasman tedavisinin (NRT) tüm formları (sakız, transdermal nikotin bantları, nazal spreyler, inhaler, sublingual tabletler) sigaranın bırakılmasında etkili bulunmuştur. Sistematik bir derlemede NRT'lerin kullanılan yöntemden bağımsız olarak sigara bırakma oranını %50-70 oranında arttırdığını göstermiştir (59, 70). Bupropion ve vareniclinin de benzer etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. İhtiyaç halinde kombinasyon tedavileri kullanılabilir (59).

2.2.3.9 Diyabet kontrolü

Kardiyak rehabilitasyona yönlendirilen hastaların %26'sında diyabet mevcudiyeti gösterilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda ek risk faktörü bulunmakta (%34 obezite, %40 aşırı kilo, %51 hiperkolestrolemi, %16 sigara, %54 hipertansiyon) ve hastalar görece yüksek risk profiline sahiptirler (71). Diyabet tedavisi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranları azaltılabilir. Diyet ve farmakolojik ajanların yardımıyla HbA1c konsantrasyonunu %7'nin altında tutmak amaçlanmaktadır (59).

2.2.3.10 Psikososyal destek

Kalp hastaları genellikle psikolojik ve sosyal problemlerle karşı karşıyadır. Depresyon, anksiyete ve inkâr %20 oranında bulunur. Psikososyal stres kan basıncını, kan şeker-lipit düzeylerini artırarak ve kilo alımına neden olarak kardiyovasküler hastalık sürecini etkiler. Ateroskleroz, inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda artışa neden olur (72). İnterheart çalışmasında stresin koroner risk faktörleri arasında lipit ve sigaradan sonra 3. sırayı aldığını göstermiştir (73).

Bu yüzden kardiyak rehabilitasyon programı stres faktörlerinin tanımlanması, stresten kaçınma ve stresle baş etme konusunda hastalara rehberlik etmektedir. Aerobik egzersizler, gevşeme teknikleri, yoga ve nefes egzersizleri gibi yöntemler de psikososyal stresin azalmasına yardım etmektedir. Medikal, sosyal ve psikolojik girişimlerin bireysel problemlerin çözülmesine yardımcı olarak prognozu iyileştirdiği gözlenmiştir (74). Tüm bileşenlerin iyi yönetimi klinik stabilite ve semptom kontrolüne yardımcı olmakta, kardiyovasküler riskleri azaltmakta, ilaç uyumunu ise artırmaktadır.

2.2.4 Kardiyak rehabilitasyon fazları

Kardiyak rehabilitasyon geleneksel olarak 4 faza ayrılır. Güncel rehberlerde bu fazlar önemini yitirmektedir. Ayrıca kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gibi kronik hastalıklarda faz yaklaşımı mümkün olmamaktadır. Daha çok akut miyokard enfarktüsü sonrası uygulanmakta olan fazlar aşağıda özetlenmiştir.

Faz 1: Hastane İçi Dönem: Akut gelişen hastalıklarda klinik durumun stabil hale gelmesi ile başlar. Bu fazda erken mobilizasyon ile hastanın kendi bakım aktivitelerini yapabilecek düzeye erişmesi hedeflenmektedir. Modern kardiyoloji pratiğinde azalan yatış süresi faz 1 uygulamalarını zorlaştırmaktadır. Günümüzde bu faz hasta ve yakınlarının eğitimi, postür ve solunum egzersizlerine ek olarak hastanın mobilizasyonu ile sınırlı kalmaktadır (53). Birinci fazda egzersiz kapasitesi artış hedeflenmez. Pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri (EHA) ile başlanıp daha sonra aktif EHA egzersizlerine geçilir. Erken mobilizasyon venöz tromboemboli riskinin ve ortostatik hipotansiyonun azalmasına yardımcıdır (75).

Faz 2: Taburculuk Sonrası Erken Dönem: Hastanın taburculuğuyla başlayan ikinci faz 3-6 ay arasında sürer. Bu dönemde risk faktörlerinin tespiti ve yaşam stili değişiklikleri ön plandadır. Düşük şiddetle başlayıp kademeli olarak artırılan yürüyüş, bisiklet gibi aerobik egzersizler önerilir. Ağırlık kaldırmadan cerrahi geçiren hastalarda en az 3 ay, miyokard enfarktüsü sonrasında ise 4-8 hafta kaçınılmalıdır (53, 76).

Faz 3: Egzersiz Eğitim Dönemi: Endurans egzersiz eğitiminin ön planda olduğu dönemdir. Hastanede gözlem altında aerobik egzersiz ve agresif risk faktörü azaltılması amaçlanır (53).

Faz 4: İdame Dönemi: Hayat boyu sürmektedir. Faz 3'de yapılan egzersizlerin ev ve/veya spor salonunda yapılacak şekilde tekrar düzenlenir. Risk faktörlerinin azaltılması için gerekli girişimler ve düzenli kontrolleri içermektedir. Bu faz hekim kontrolünün azaldığı, bireyin hastalık takibini kendi eline aldığı dönemdir. Dördüncü faza geçiş hastanın medikal ve sosyal durumuna göre değişiklik gösterir.

2.2.5 Kardiyak rehabilitasyonun faydaları

Kardiyak rehabilitasyon kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi anlamlı derecede azaltmaktadır. Yakın dönemde 21 295 hastanın incelendiği bir meta-analizde 12 aylık izlemde rekürren miyokard enfarktüsünde %17 azalma, 24 aylık izlemde ölüm oranında %43 azalma tespit edilmiştir (77). Başka bir meta- analizde ise 48 randomize çalışmadan toplam 8940 hasta incelenmiş ve kardiyak rehabilitasyonun tüm nedenlere bağlı mortalitede (OR =0.80; %95 CI 0.68 - 0.93) ve kardiyak mortalitede (OR =0.74; %95 CI 0.61-0.96) belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (78).

Kardiyak rehabilitasyon bileşenlerinden egzersiz tek başına mortaliteyi azaltan en önemli bileşendir ve etkinin yaklaşık yarısından sorumludur. Egzersiz tedavisi ile maksimal oksijen tüketimini %16, MET değerinin %33 oranında arttığı gösterilmiştir. Sigaranın bırakılması da bu etkiyi anlamlı ölçüde artırmaktadır (79). Egzersiz, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi semptomların azalması, stresin kontrolü ve psikososyal iyilik halini artırarak yaşam kalitesini de anlamlı derecede artırmaktadır.

Kardiyak rehabilitasyon etkin olmasının yanından ucuz bir tedavi seçeneğidir. Ades ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda kardiyak rehabilitasyonun lipit düşürücü ilaçlar, trombolitik tedavi ve koroner bypass cerrahisinden daha maliyet etkin olduğunu gösterilmiştir.

2.2.6 Kontraendikasyonlar, riskler ve bariyerler

Kardiyak rehabilitasyon düşük riskli bir tedavi protokolü olarak değerlendirilmektedir. 2003 yılında 65 kardiyak rehabilitasyon merkezinden 25000 üzerinde hastanın katılımın ile yapılan çalışmada her 8484 egzersiz testine 1, her 50000 saat aerobik egzersize 1 kardiyak olay ve 1 milyon egzersiz saatine karşılık sadece 1,3 kardiyak arrest gelişmiştir (80). Amerikan kalp derneği ise 2007 yılında yayınladığı makalede kardiyak rehabilitasyonuna bağlı majör kardiyovasküler olay riskini (kardiyak arrest, ölüm veya miyokardiyal enfarktüs) 60000 – 80000 egzersiz saatine karşılık 1 vaka olarak raporlanmıştır (81).

Miyokard iskemisi devam eden, kompleks sol ventriküler aritmileri bulunan, ejeksiyon fraksiyonu %35 altında olan ve NYHA sınıf III veya IV olan hastalar daha fazla risk altındadır. Bu hasta grubunda rehabilitasyonun hekim gözetiminde yapılması daha fazla önem kazanmaktadır.

Rehabilitasyon programında sadece egzersiz bileşeni için kontraendikasyonlar mevcuttur. Diğer bileşenlere tüm hastalarda devam edilmesi gereklidir. Egzersiz tedavisi için kontraendikasyonlar ise unstabil anjina, dekompanse kalp yetmezliği, kompleks ventriküler aritmiler, intrakardiyak trombüs varlığı, ciddi obstruktif kardiyomiyopatiler, tromboflebit, kontrol altında olmayan inflamatuar ve enfeksiyöz patolojiler ve egzersize engel kas iskelet sistemi patolojilerini içerir (82).

Rehabilitasyon merkezlerine yönlendirilen hastaların büyük bölümü tedaviye uygundur (53). Hastaların tedaviye katılmama sebebi kontraendikasyonlardan çok bariyerlerdir. Bu bariyerler hasta ya da sistem kaynaklı olarak ikiye ayrılabilir. Hasta ilişkili bariyerlere örnekler hastanın tedavi reddi, depresyon, sosyal izolasyon, yetersiz finansal kaynaklar ve ulaşım eksikliğidir. Sistem kaynaklı bariyerler ise yakın mesafede kardiyak rehabilitasyon programı uygulanan hastane bulunmaması, yetersiz ulaşım desteği ve sağlık güvencesinin programı desteklememesinden kaynaklanmaktadır (59).

Sonuç olarak modern kardiyak rehabilitasyon; güvenli ve kolay tolere edilebilen, çok düşük majör komplikasyon riski taşıyan bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir (53). Kardiyak rehabilitasyonun, koroner kalp hastalıklarında, kronik kalp yetmezliği, kardiyovasküler cerrahi ve girişimler sonrası, pulmoner hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, yardımcı yapay kalp (VAD) kullanımı gibi birçok hastalıkta faydası gösterilmiştir ve önerilmektedir. Yeni klinik araştırmalar sayesinde her geçen gün kardiyak rehabilitasyon endikasyonları genişlemektedir (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tasarımı

Prospektif randomize kontrollü olarak planlanan çalışmamıza, Aralık 2015 ile Şubat 2019 arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kardiyoloji, göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi klinikleri tarafından multidisipliner şekilde yürütülen pulmoner hipertansiyon polikliniğinde takip edilen ve kardiyak rehabilitasyon programına yönlendirilen hastalar dahil edildi.

Hipotezimizin testi için temel parametremiz 6 Dakika Yürüme Testi mesafesinde değişim olarak belirlendi. Örneklem büyüklüğü hesaplanırken PH tedavisinde egzersiz etkinliğinin gösterildiği, 469 hastadan oluşan meta-analiz referans olarak kullanıldı. Bu çalışmada ortalama 6DYT 416.9±37 metredir (12). 2012 yılında Gabler ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde ise PAH hastalarında 6DYT için minimal anlamlı klinik değişiklik 41,8 metre bulunmuştur (83). Bu değerler ışığında yapılan analizde %5 hata payı ve %80 güç öngörüldüğünde her iki gruba 14'er hasta almanın yeterli olduğu hesaplandı.

Hasta alımı öncesinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındı (Etik Kurul Onay Tarihi:04.11.2016, Protokol Kodu:09.2016.562) (Ek-1). Araştırmanın kapsam ve amacı hakkında ön bilgi verildikten sonra katılmayı kabul eden hastaların öncelikle sözel onamı sonrasında ise "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yazılı onamları kayıt altına alındı. Gönüllü Onam Formu Ek-2'de sunulmuştur. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kurallarına bağlı kalındı.

3.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Pulmoner hipertansiyon tanısı ile Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Pulmoner Hipertansiyon Polikliniği'nde takip edilen 18-80 yaşları arası, son 3 ayda medikal tedavisinde değişiklik olmayan ve stabil seyreden hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenler dahil edildi.

3.3 Araştırmadan dışlanma kriterleri:

Son 6 ayda herhangi bir egzersiz rehabilitasyonu programıma katılan, santral sinir sistemini tutan ve fonksiyonel performansı etkileyebilecek hastalık öyküsü olan, kooperasyonu iyi olmayan, egzersiz programına katılmayı kabul etmeyen, 6DYT'ni tamamlayamayacak durumda, akut enfeksiyonu olan ve hamile olan ya da hamilelik planlayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Rehabilitasyon programı süresince medikal tedavisinde değişiklik olan hastaların çalışmadan çıkarılması planlandı.

3.4 Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil olan hastaların adı, soyadı, yaşı, medeni hali, eğitim durumu, mesleği, vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi, kullandığı ilaçlar, sigara kullanım öyküsü, şikayetlerinin süresi, ek hastalıkları, istirahat kan basıncı ve istirahat kalp hızları kaydedildi.

Hastaların fiziksel fonksiyonları 6DYT ve bisiklet ergometre ile submaksimal egzersiz tolerans testi ile ölçüldü. Nefes darlığı ve yorgunluk düzeyi BDS ve BYS ile değerlendirildi. Tüm hastalar kardiyolog tarafından ekokardiyografileri ile değerlendirildi. Yaşam kalitesini değerlendirmek için kısa form 36 uygulandı. Hastaların NYHA'ya göre nefes darlığı derecesi sınıflandırıldı. Yorgunluk etkisinden kaçınmak için 6 dakika yürüme testi ve egzersiz tolerans testi farklı günlerde yapıldı. Tüm hastalara kardiyak rehabilitasyonun standart protokolleri uygulandıktan sonra gruplara randomize edildi. 10. Hafta sonrasında testler tekrarlanarak değişkenler analiz edildi. Standart değerlendirme formu Ek-3'de sunulmuştur.

3.5 Çalışmada Kullanılan Değerlendirme Parametreleri

3.5.1 Altı dakika yürüme testi

Hastalık aktivitesi hakkında laboratuvar testlerinden daha iyi fikir veren, ucuz, uygulaması basit, tekrarlanabilir ve hastalar tarafından iyi tolere edilen submaksimal bir egzersiz testidir (84). Hasta eforuna bağımlı olması ve test esnasında gaz değişimi, ventilasyon parametrelerinin ölçülememesi ise dezavantajlarıdır. 6DYT yaş, boy,

cinsiyet, etnik köken, komorbid durumlar, oksijen desteği, hastanın duygu durumu, bilişsel fonskiyonları ve uygulayıcının hastayı teşvik etme düzeyine göre değişiklik gösterebilir.

Çin, Fransa, İspanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda PAH hastalarında ortalama 6DYT mesafesi 329-378 metre arasında bulunmuştur (85). 6DYT fonksiyonel egzersiz kapasitesinin tayini, tedavi etkinliği, prognoz tahmini ve rehabilitasyon programının düzenlenmesi için kullanılmaktadır. PAH hastalarında bir yıllık ölüm riski değerlendirildiğinde, 165 metre altı kötü prognoza (>%10), 165-440 metre arası orta prognoza (%5-10) ve 440 metre ve üzeri mesafeler ise iyi prognoza (>%10) işaret etmektedir (86). PH hasta grubunda minimal önemli klinik değişiklik ise farklı çalışmalarda 33 ile 4.18 metre arasında bulunmuştur (86, 87).

6DYT birçok çalışmada birincil değerlendirme parametresi olarak kullanılmasına rağmen PH hastalarında bazı limitasyonları bulunmaktadır. Gaine ve arkadaşları, uzun mesafe yürüyebilen ve hafif semptomları olan hastalarda azalmış sensiviteye sahip olduğunu (tavan etkisi) belirtmişlerdir. Bu hasta grubunda tedavi etkinliğini 6DYT ile göstermek güç olabilir (88). 6DYT'nin diğer bir zayıf yönü ise egzersiz kısıtlanmasının nedeni hakkında bilgi vermemesidir (86).

Çalışmamızda araştırmaya alınan hastalara testin uygulanma ve değerlendirme aşamalarında 2002 yılında Amerikan Toraks Derneği tarafından oluşturulan 6DYT standartları gözetildi (89). Test öncesinde en az 10 dakika dinlenen hastalarda kan basıncı, nabız ve oksijen saturasyonu ölçüldükten sonra, test öncesi ve sonrasında Borg skalası ile yorgunluk ve dispne düzeyleri kaydedildi. Test kapalı ortamda 42 metre uzunluğundaki koridorda uygulandı.

3.5.2 Borg dispne skalası (BDS)

1970 yılında Borg tarafından geliştirilen bu skalada, nefes darlığı şiddetini sözel olarak belirten hastanın ifadesi 0 ile 10 arasındaki değerlerin bulunduğu skalaya uyarlanır. 0 hiç nefes darlığı olmadığını, 10 ise maksimum nefes darlığını tarifler. Fakat artış lineer değildir. Orta şiddette nefes darlığı 3 puana karşılık gelir. Kolay uygulanabilirliği,

tekrarlanabilir olması ve cihaz gerektirmemesi avantajlarıdır. İstirahat ve efor dispnesi mevcudiyetinde ölçeğin güvenilir olduğunu ve solunum fonksiyon testleri ile orantılı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (90).

3.5.3 Borg Yorgunluk Skalası (BYS)

Borg Dispne skalasına benzer bir şekilde hastanın istirahat halinde ve efor sonrası sözel olarak belirttiği yorgunluk düzeyinin ölçeğe uyarlanmasıdır. Ölçek 6 ile 20 arasındadır. 6 hastanın hiç yorgunluk veya zorlanma hissetmediğini gösterirken, 20 ise en yüksek yorgunluk düzeyine denk gelmektedir.

3.5.4 Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf (DSÖ-FS)

DSÖ-FS, PH hastaları için 1998 yılından itibaren günlük pratikte ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadır (17). Hastalar fonksiyonel olarak I ve IV arasında 4 gruba ayrılırlar (Tablo 3). DSÖ-FS ile prognoz arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir ve tedavi süresinde değişimi anlamlıdır (84). Çalışmamıza alınan hastaların fonksiyonel durumları ise tedavi öncesi ve sonrasında DSÖ-FS ile tespit edildi.

3.5.5 Egzersiz tolerans testi (ETT)

Tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi için ETT'nin rehabilitasyon öncesi ve sonrasında yapılması büyük önem taşımaktadır. ETT ile kardiyovasküler sistem üzerinde zorlanma oluşturarak vücudun verdiği tepkiler, fiziksel performans ve kardiyovasküler sağlık için ana belirteç olan V02max ölçülür (91).

Bu amaçla altın standart olarak kabul edilen kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ile V02max dışında maksimal kalp hızı, maksimal yük, anerobik eşik ve laktat eşiği gibi diğer birçok önemli klinik parametre direk olarak ölçülebilir. Fakat KPET maksimal efor gerektirdiği için özellikle hasta bireylerde yüksek riske sahip olması ve çok sayıda ekipman gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte nadir olarak

kullanılmaktadır (92). Bu limitasyonlar, daha kolay uygulanabilen ve daha az teçhizat gerektiren, geçerlilik ve güvenilirliği yüksek testlere ihtiyaç duyulmasına sebep olmuş ve VO2max tahmini için uygulanabilirliği daha kolay olan çok sayıda farklı submaksimal test tanımlanmıştır. Bu testlerin hemen tamamı; kalp hızı ile güç üretimi arasındaki lineer ilişkinin varlığı ve güç üretiminden oksijen tüketiminin tahmini prensibine dayanır (91). En büyük avantajları kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmalarıdır. Klinik pratikte en sık statik bisiklet ergometresi ve koşu bandı, daha nadir olarak da kol ergometresi ile yapılan submaksimal testler kullanılmaktadır. Bisiklet ergometresi ile harici iş miktarının belirlenebilmesi, EKG, ventilasyon ve gaz değişim sinyallerinin kaydı sırasında hareket kaynaklı parazitin az olması gerekli durumlarda arteriyel kan örneği alınabilmesi, daha az yer gereksinimi, sessiz olması ve görece ucuz olması bu testi diğerlerine göre bir adım daha öne geçirir. Fakat daha az kas grubu kullanıldığı için V02max'ın daha düşük hesaplanması, erken dönem bacak yorgunluğunun testin erken sonlandırılmasına sebep olması ve öğrenme etkisi testin dezavantajlarındandır. Özellikle yaşlılık ve ortopedik problemler nedenli yürüme güçlüğü olanlarda, performans kapasitesi ve hareket kabiliyeti düşük olan kilolu ve ağır hastalarda bisiklet uygun bir seçenektir. Bu yüzden klinik araştırmalarda ve tedavi takibinde bu testi 6DYT ile kombine etmek faydalı olacaktır. Bu testler nadir de olsa senkop, miyokard enfarktüsü ve ölüm gibi istenmeyen olaylara neden olabileceği için kontraendikasyonlara dikkat etmek gereklidir. Stuart ve Ellestad yaptıkları çalışmada 500 000 egzersiz testi analiz etmişler ve her 10000'de 3,5 oranında miyokard enfarktüsü, 10 000'de 4,8 aritmi ve 10 000'de 0,5 ölüm olduğunu bulmuşlardır (93). ETT için kontraendikasyonlar aşağıda tanımlanmıştır (94, 95).

Mutlak kontraendikasyonlar

Miyokard enfarktüsü sonrası erken dönem (ilk 3-5 gün)

Unstabil anjina pektorisi

Semptomatik ve hemodinamik bozulmaya sebep olan aritmi varlığı

Aktif endokardit

Akut miyokardit veya perikardit varlığı

İleri dereceli ve semptomatik aort stenozu

Dekompanse kalp yetmezliği

Akut pulmoner emboli

Pulmoner enfarktüs varlığı
Egzersizle artış gösterebilecek tirotoksikoz, böbrek yetmezliği ve enfeksiyon gibi klinik tablolar

Göreceli kontraendikasyonlar

Sol ana koroner arterde daralma veya eşdeğeri patoloji
Orta dereceli valvüler darlık
Sıvı ve elektrolit bozuklukları
Ağır arteriyel hipertansiyon (SKB>200mmHg, DKB>120mmHg)
Taşiaritmi veya bradiaritmiler
Hipertrofik kardiyomiyopati
Yetersiz kooperasyon
İleri dereceli artriyoventriküler blok
Derin ven trombozu

Çalışmamızda hastalara bisiklet ergometre ile submaksimal egzersiz tolerans testi uygulandı. Test sırasında Ergoline bisikletli (Ergoselect 2 model 600) ergometre sistemi ile Opticare yazılım programı kullanıldı.

Hastalara egzersiz testinden 3 saat önce yemek yemeyi bırakmaları, teste rahat kıyafet ile gelmeleri, sigara kullanımı mevcut olan hastaların test günü sigara içmemeleri ve ilaç kullanımında değişiklik yapmamaları istendi. Hastalar öykü veya fizik muayenede egzersiz testi açısından kontraendikasyon varlığı durumunda veya bisiklet ergometreye uyum sağlayamayacak patolojileri mevcutsa teste alınmadı.

Test öncesinde oturma yüksekliği, ayaklar pedalda en aşağı pozisyondayken dizlerde en fazla 5 derece fleksiyon olacak şekilde ayarlandı. Mevcut pozisyonda rahatsızlık tarifliyen hastaların sele pozisyonu hasta konforuna uygun olarak değiştirildi. Test başlangıç yükü ve yük artırımı kişinin önceki aktivite durumu, yaşı, cinsiyeti göz önüne alınarak ve testin 10 dakikadan kısa sürmesi için hastaya özel olarak ayarlandı.

Hedef kalp hızı maksimum kalp hızının %60-85'i olarak belirlendi Başlangıç direnci hastaya göre değişmekle beraber 10 – 30w arasında belirlendi. Direnç hasta performansına göre her iki 2 dakikada bir 10 veya 15 w artırıldı. Başlangıç yükü hasta tarafından tolere edilemediği durumlarda daha düşük yükle başlanarak test tekrarlandı. Pedal sıklığı test boyunca dakikada 55-65 arasında tutuldu. Test sırasında oksijen saturasyonu %90 altına düşen hastalara nazal kanül ile oksijen desteği verildi. Hastalar tedavi öncesinde ve sonrasında aynı güç protokolü ile test edildi.

Test sonucunda cihaz tarafından ölçülen "watt" cinsinden maksimum güç, kg başına dakikada maksimal güç (W/kg), cihaz tarafından hesaplanan MET değeri, kilogram başına ve toplam maksimal oksijen tüketimi (V02max/kg/dk ve V02max/kg) değerleri kaydedildi. Veriler kardiyak rehabilitasyon grubundaki hastaların tedavi programını düzenlemekte ve her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değişimi değerlendirmek amacı ile kullanıldı.



Şekil 2. A) Bisiklet ergometresi ile submaksimal egzersiz tolerans testi
B) Pnömotograf ile kardiyopulmoner egzersiz testi

3.5.6 Kısa Form-36 (SF-36)

Jenerik özelliğe sahip ve birçok parametrede ölçüme imkana veren Kısa Form-36, 1992 yılında Rand Corporation tarafından geliştirilmiştir. 36 sorudan oluşan bu anket herhangi bir yaşa, hastalık grubuna veya tedavi çeşidine özgü değildir. Birçok dilde

200'den daha fazla hastalığa ait 4000'ün üzerinde yayında kullanılmıştır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği ise Koçyiğit ve ark. tarafından gösterilmiştir (96).

36 maddeden oluşan ankette dört ve beşinci maddeler evet/hayır biçiminde, diğer maddeler ise Likert tipi (üçlü ve altılı) değerlendirilmektedir. Her madde için 0 ile 100 arasında puan alınmakta, 0 kötülük halini belirtirken 100'e doğru artan puanlar ise iyilik halini temsil etmektedirler. Ölçek son 4 haftayı değerlendirmekte ve sekiz alt parametreden oluşmaktadır. Bu parametreler fiziksel fonksiyon (10 madde), fiziksel rol güçlüğü (4 madde), emosyonel rol güçlüğü (3 madde), enerji-vitalite (4 madde), mental (ruhsal) sağlık (5 madde), sosyal işlevsellik (2 madde), ağrı (2 madde), genel sağlık algısıdır (5 madde). Ölçek ayrıca tablo 6daki gibi 2 ana başlıkta da değerlendirilebilir (97).

Tablo 6. Kısa Form 36 alt başlıkları (97)

Fiziksel Sağlık Grubu	**Mental Sağlık Grubu**
Fiziksel fonksiyon	Enerji/vitalite
Fiziksel rol güçlüğü	Sosyal işlevsellik
Ağrı	Emosyonel rol güçlüğü
Genel sağlık algısı	Mental(ruhsal) sağlık

3.5.7 Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan kontrol ve tedavi grubundaki hastalara başlangıçta ve 10. haftada uzman kardiyolog tarafından Epiq 7 (Philips Medikal Sistemleri, Andover, MA, ABD) ekokardiyografi cihazı ile 3,5 MHz S5-1 transduser kullanılarak ekokardiyografik inceleme uygulandı. Renk doygunluğu için gain ayarları, filtreler ve nabız tekrarlama frekansları ayarlandı. Ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre gerçekleştirildi (98).

3.6 Rehabilitasyon Süreci

Hastalar Pulmoner Hipertansiyon Polikliniği'nde uzman kardiyolog tarafından Kardiyak Rehabilitasyon ünitesine yönlendirildikten sonra burada fiziyatrist tarafından değerlendirilip hastane içi egzersiz grubu ve ev egzersizi grubu olarak 2 gruba randomize edildi. Tüm hastalar kardiyak rehabilitasyon sürecinin başında risk faktörleri açısından sorgulandı ve var olan risk faktörlerinin modifikasyonu için ilgili branşlara yönlendirildi. Her iki gruba egzersiz tedavisi dışındaki kardiyak rehabilitasyon bileşenleri aynı şekilde uygulandı.

3.6.1 Hastanede egzersiz süreci

Başlangıç ETT sonuçlarına göre hastaya özel egzersiz programı hazırlandı. Test sırasında tolere edilen maksimal yük 1 kg/watt altında olan hastalar aralıklı eğitim programına, 1 kg/watt üzerinde ise sabit kalp hızı ile eğitim programına alındı. Egzersiz tedavisi başlangıcında 5 dakika ısınma ve bitiminde 5 dakika soğuma dönemi tüm hastalara uygulandı. Aralıklı eğitim programı ısınma süresinin ardından 1 dakika düşük, 1dakika yüksek yoğunlukla toplam 20 dakika olacak şekilde planlandı. Sabit kalp hızı ile egzersiz programına dahil edilecek hastalar için ise rezerv kalp hızının %60-80'i arasında bir hedef kalp hızı (HKH) belirlendi. Hastalar ısınma periyodu sonrasında HKH'ında sabit yükle 20-30 dakika devam ettikten sonra 5 dakikalık soğuma periyodu ile seans bitirildi. Haftalık olarak egzersiz programları güncellendi.

3.6.2 Ev egzersizi grubu

Hastalara aerobik egzersizin önemi, çeşitleri, teknikleri ve egzersiz temposunun ayarlanması için konuşma testi öğretildi. Solunum egzersizleri uzman fizyoterapist tarafından gösterildi. Egzersiz kapasitelerine göre haftada en az 3 gün 30-45 dakika arası orta tempoda yürüyüş, germe ve solunum egzersizlerinden oluşan ev egzersiz programını düzenli olarak yapmaları önerildi. Yürüyüş temposunun hasta tarafından konuşma testi ile belirlenmesi önerildi. Hastalar belirli aralıklarla aranarak egzersiz için teşvik edilmeye çalışıldı. Kontrol vizitinde hastaların egzersiz uyumu sorgulandı. Hastalara aerobik egzersize uyum açısından 0 ile 3 arasında puan verildi (Tablo 7).

Tablo 7. Ev grubunda egzersiz uyumunun değerlendirilmesi

Egzersiz Uyumu	Orta tempoda yürüyüş
0	Haftalık ortalama 30 dakika ve altı
1	Haftalık ortalama 30 – 60 dakika arası
2	Haftalık ortalama 60 – 90 dakika arası
3	Haftalık 90 dakika ve üzeri

3.7 Kardiyak Rehabilitasyon Bariyerler Skalası

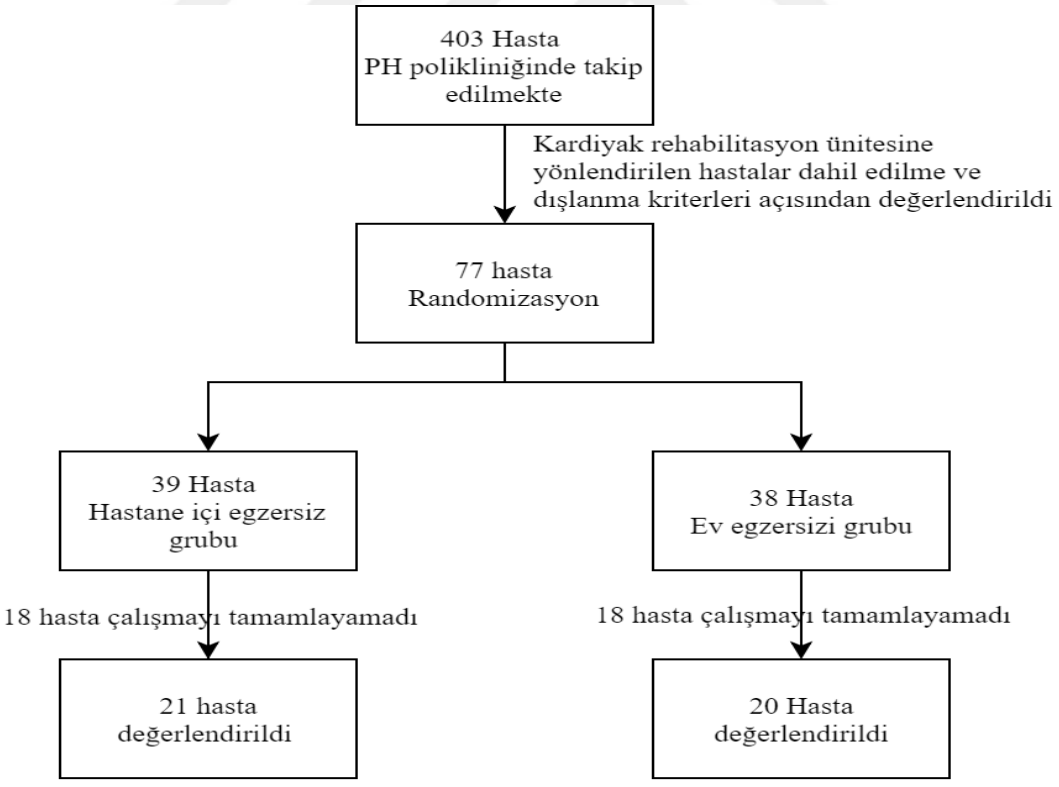
Yirmi bir sorudan oluşan Likert tipi (beşli) anket hasta tarafından doldurulmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Keniş Coşkun ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılmıştır.

3.8 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n ve % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama ± Standart sapma ve medyan interquartile range (25-75 persentil) değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve fisher testleri kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrov-Smirnov testleri ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testleri ile kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplarda T testi ve eşleştirilmiş gruplarda T testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Pulmoner hipertansiyon polikliniğinde takip edilen 403 hastadan, kardiyak rehabilitasyon ünitesine yönlendirilen ve dahil edilme, dışlama kriterlerine uygun olan 77 hasta çalışmaya alındı. 39 hasta, hastane içi egzersiz grubuna dahil edilirken 38 hasta ise ev egzersiz grubuna dahil edildi. Hastane grubunda 18 hasta tedaviyi tamamlamadı. Bu hastaların 4 tanesi kas iskelet sistemi ağrılarını, 3 tanesi ulaşım problemini, 3 tanesi ailevi nedenleri, 2 tanesi egzersiz esnasında yorulduğunu, 1 tanesi egzersize ihtiyacı olmamasını, 1 tanesi ise ortamdan memnuniyetsizliğini gerekçe olarak gösterdi. 4 hasta ise medikal sebeplerden (1 hasta üst ekstremite fraktürü, 1 hasta hipermenore, 1hasta pnömoni, 1 hasta variköz ven rüptürü) çalışmaya devam edemedi. Ev egzersizi grubuna alınan hastalardan 18 tanesi ise telefonla iletişim kurulamaması veya kontrole gelmemeleri nedenli çalışma dışı kaldı. Hastane içi egzersiz grubunda 21, ev egzersiz grubunda 20 hasta ile çalışmayı tamamlandı (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışma Dizaynı

4.1 Demografik Özellikler

Çalışma, 31 kadın 10 erkek olmak üzere 41 hasta ile tamamlandı. Çalışmayı tamamlayan katılımcıların %75'i kadın, ortalama yaş 52±15,32, VKİ 30,1±8,28 kg/m^{2}dir. Hastaların sadece %14,6'sı çalışırken büyük kısmı iş hayatına aktif olarak katılmamaktadır. %63,4 ü ilkokul veya altı öğrenim düzeyine sahipken, %36,6'sı ortaokul veya üzeri eğitim durumuna sahiptir. Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri her iki grupta benzerdir (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma gruplarına göre sosyodemografik özellikler

		Çalışma grubu		P
		Ev egzersiz	**Hastane içi egzersiz**	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	3 (15,0)	7 (33,3)	0,227 [a]
	Kadın	17 (85,0)	14 (66,7)	
Yaş (yıl)*		48,5 ± 15,0	55,3 ± 15,2	0,156 [b]
Boy (cm)*		159,1 ± 7,0	160,5 ± 7,4	0,533 [b]
Kilo (kg)*		73,1 ± 15,1	82,6 ± 15,1	0,051 [b]
VKİ-Tedavi öncesi		29,3 ± 7,3	32,2 ± 6,0	0,174 [b]
VKİ-Tedavi sonrası		29,2 ± 7,4	32,1 ± 6,1	0,168 [b]
Sigara	Evet	2 (10,0)	0 (0,0)	0,232 [a]
	Hayır	18 (90,0)	21 (100,0)	
Medeni durum	Bekâr veya dul	4 (20,0)	1 (4,8)	0,184 [a]
	Evli	16 (80,0)	20 (95,2)	
İş	Emekli veya çalışmıyor	2 (10,0)	3 (14,3)	>0,999 [a]
	Ev hanımı	15 (75,0)	14 (66,7)	
	Çalışan**	3 (15,0)	4 (19,0)	
Öğrenim durumu	Okuryazar değil	3 (15,0)	2 (9,5)	0,907 [a]
	İlkokul veya ortaokul	11 (55,0)	13 (61,9)	
	Lise veya üniversite	6 (30,0)	6 (28,6)	

[a]Fisher testi, [b] Bağımsız gruplarda T testi,
* Ölçümsel verilerde ortalama ± standart sapma gösterilmektedir. *Memur veya masa başı çalışan

4.2 Tedavi Öncesi Klinik Özellikler

Çalışmaya katılan hastalarda ortalama 6DYT mesafesi 414 ± 104 metre olarak bulunmuştur. PH klinik sınıflandırmasına göre hastaların 23 tanesi (%56) Grup 1, 16 tanesi (%39) Grup 4, 1 tanesi Grup 5, 1 tanesi ise Grup 3'tür.

Çalışma grupları klinik özellikler açısından kıyaslandığında, ev egzersiz çalışma grubunda endotelin reseptör antagonisti kullanımı olanların oranı hastane içi egzersiz grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,002). Diğer klinik özellikler ise her iki grupta benzerdir (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma gruplarına göre klinik özelliklerin dağılımı

		Çalışma grubu				P
		Ev egzersiz		**Hastane içi egzersiz**		
		N	(%)	n	(%)	
PH alt grubu	PAH (Grup I)	13	(68,4)	10	(50,0)	0,242 [a]
	KTEPH (Grup IV)	6	(31,6)	10	(50,0)	
Diyabet	Evet	3	(15,0)	4	(19,0)	>0,999 [b]
	Hayır	17	(85,0)	17	(81,0)	
Sistemik hipertansiyon	Evet	4	(20,0)	9	(42,9)	0,116 [a]
	Hayır	16	(80,0)	12	(57,1)	
İskemik kalp hastalığı	Evet	1	(5,0)	1	(4,8)	>0,999 [b]
	Hayır	19	(95,0)	20	(95,2)	
Endotelin reseptör antagonisti kullanımı	Evet	12	(60,0)	3	(14,3)	**0,002 [a]**
	Hayır	8	(40,0)	18	(85,7)	
Guanilat siklaz kullanımı	Evet	5	(25,0)	7	(33,3)	0,558 [a]
	Hayır	15	(75,0)	14	(66,7)	
Beta blokör kullanımı	Evet	1	(5,0)	6	(28,6)	0,093 [b]
	Hayır	19	(95,0)	15	(71,4)	
ETT sırasında oksijen ihtiyacı	Hayır	18	(90,0)	18	(85,7)	>0,999 [b]
	Evet	2	(10,0)	3	(14,3)	

[a]Kikare testi, [b]Fisher testi

4.3 Egzersiz Uyumu ve Rehabilitasyon Bariyerlerinin Değerlendirilmesi

Ev grubundaki hastaların sadece %20'si egzersizleri önerilen sürede yaptıklarını ifade ederken %80'ni egzersiz önerilerine yeterince uymamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Ev grubu egzersiz uyumu

		Sıklık	Yüzde
Uyum	0	11	55
	1	4	20
	2	1	5
	3	4	20

4.4 Kan Basıncı ve Kalp Hızı Değerlendirilmesi

Çalışma başlangıcında her iki grup, istirahat kalp hızı ve kan basıncı değerleri açısından benzerdir (p>0,005). Grup içi değişim miktarları incelendiğinde hastane içi egzersiz grubunda istirahat kalp hızı 87,1'den 82,2'ye düşerek anlamlı derecede azalmıştır (p:0,006). Hastane grubunda diğer parametrelerde tedavi ile anlamlı değişik saptanmazken, ev egzersizi grubunda tüm parametreler tedavi öncesi ve sonrasında benzerdir (p>0,005) (Tablo 11)

Tablo 11. Kalp hızı ve kan basıncı değerlerinde değişimin incelenmesi

	Çalışma grubu		p[1]
	Ev egzersiz	**Hastane içi egzersiz**	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
İstirahat kalp hızı			
Tedavi Öncesi	82,1 ± 13,5	87,1 ± 12,9	0,223 [a]
Tedavi Sonrası	82,4 ± 10,7	82,2 ± 10,9	0,974 [a]
Değişim*	3,0 ((-8,0)-10,5)	-5,0 ((-9,0)-0,0)	0,103 [b]
p[2]	0,940 [c]	**0,006** [c]	
Sistolik kan basıncı (mmHg)			
Tedavi öncesi	113,9 ±18,8	122,0 ±16,2	0,147 [a]
Tedavi sonrası	119,7 ±14,5	125,0 ±15,4	0,264 [a]
Değişim*	4,5 ((-2,0)-14,0)	0,0 ((-4,0)-10,0)	0,482 [a]
p[2]	0,065[c]	0,255[c]	
Diyastolik kan basıncı (mmHg)			
Tedavi öncesi	72,6 ±12,5	76,6 ±11,3	0,286 [a]
Tedavi sonrası	74,4 ±9,7	75,4 ±9,0	0,740 [a]
Değişim*	1,0 (-3,5-(-8,0))	0,0((- 10,0)-4,0)	0,273 [b]
p[2]	0,520[c]	0,541[c]	

SS: Standart Sapma, [a]Bağımsız gruplarda t testi, [b]Mann Whitney u testi, [c] Eşleştirilmiş gruplarda t testi, p[1] gruplar arası değerlendirme, p[2] grup içi değerlendirme,
*Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Ortanca (Interquartile Range) değerleri sunulmaktadır.

4.4 Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi 6DYT sonuçları her iki grupta benzerken (p>0,05) tedavi ile birlikte 6DYT mesafesindeki artış miktarı hastane içi egzersiz grubunda evde egzersiz grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir (p:0,002). Grup içi değerlendirmeler incelendiğinde hastane içi egzersiz grubunda 6DYT anlamlı düzeyde (p:0,003) artarken evde egzersiz grubunda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (p:0,304) (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası 6DYT sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu		p[1]
	Ev egzersiz	**Hastane içi egzersiz**	
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
6DYT*			
Tedavi Öncesi	411,3 ± 120,6	417,3 ± 89,7	0,857 [b]
Tedavi Sonrası	398,9 ± 139,1	453,9 ± 80,9	0,135 [b]
Değişim	-15,5 (-30,0-18,0)	30,0 (12,0-72,0)	**0,002[a]**
p[2]	0,304 [c]	**0,003** [c]	

IQR: Interquartile Range (25-75 persantil), [a]Mann Whitney u testi, [b]Bağımsız gruplarda t testi, [c]Wilcoxon testi, p[1] gruplar arası değerlendirme, p[2] grup içi değerlendirme
*Normal dağılım gösteren değişkenlerde Ortalama ±Standart Sapma değerleri sunulmaktadır.

6DYT'de tedavi başarısına göre PAH ve KTEP hastaları karşılaştırılmıştır (>30 metre artış başarılı olarak kabul edilmiştir). Gerek tüm hasta popülasyonu gerekse sadece hastane grubu kendi içinde değerlendirildiğinde PH alt grubu ile tedavi başarısı arasında ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde DSÖ-FS ile tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (p>0,05) (Tablo 13 ve Tablo 14).

Tablo 13. 6DYT'de tedavi başarısına göre PH alt grupları ve DSÖ-FS karşılaştırılması

		Tedavi başarısı		P
		Başarılı	**Başarısız**	
		N (%)	N (%)	
PH alt grubu	PAH	9 (39,1)	14 (60,9)	0,918 [a]
	KTEPH	6 (37,5)	10 (62,5)	
Tedavi öncesi DSÖ-FS*		2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,947 [b]
Tedavi sonrası DSÖ-FS*		2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,231 [b]

* Ölçümsel verilerde ortanca interquartile range (25-75 persantil) verileri sunulmuştur.
[a]Kikare testi, [b]Mann Whitney u testi,

Tablo 14. Hastane içi egzersiz grubunda PH alt grupları ve DSÖ-FS'nin tedavi başarısına göre karşılaştırılması

		Tedavi başarısı		p
		Başarılı	**Başarısız**	
		n (%)	n (%)	
PH alt grubu	PAH	7 (70,0)	3 (30,0)	0,370 [a]
	KTEPH	4 (40,0)	6 (60,0)	
Tedavi öncesi DSÖ-FS*		2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,605 [b]
Tedavi sonrası DSÖ-FS*		2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	>0,999 [b]

* Ölçümsel verilerde ortanca interquartile range (25-75 persantil) verileri sunulmuştur.
[a]Fisher testi, [b]Mann Whitney u testi,

4.5 Borg Dispne ve Borg Yorgunluk Skalası Değerlendirilmesi

BDS ve BYS değerlerindeki grup içi değişimler incelendiğinde; evde egzersiz grubunda, tedavi sonrası ile başlangıç değerleri kıyaslandığında gerek test öncesi gerekse test sonrası BDS'de anlamlı düzeyde azalma gerçekleşmiştir (sırasıyla p: 0,012 ve p: 0,043). Evde egzersiz grubunun BYS değerleri ile hastane içi egzersiz grubunun BDS ve BYS değerlerinde ise anlamı bir değişim gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi öncesi ve sonrası BDS ve BYS sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu		p^1
	Ev egzersiz	Hastane içi egzersiz	
	Ortanca (IQR)	Ortanca(IQR)	
BDS			
Tedavi öncesi-Test Öncesi	1,5 (0,8-2,0)	1,0 (0,5-2,0)	0,502 [a]
Tedavi sonrası-Test Öncesi	0,8 (0,0-1,5)	0,5 (0,0-2,0)	0,733 [a]
Tedavi öncesi-Sonrası fark	0,0 ((-1,0)-0,0)	-0,5 ((-1,0)-0,0)	0,915 [a]
p^2	**0,012**[c]	0,164 [c]	
Tedavi öncesi-Test Sonrası	7,0 (3,0-8,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,106 [a]
Tedavi sonrası-Test Sonrası	3,0 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,573 [a]
Tedavi öncesi-Sonrası fark	0,0 ((-3,5)-0,5)	-1,0 ((-1,0)-0,0)	0,701 [a]
p^2	**0,043**[c]	0,189[c]	
BYS			
Tedavi öncesi-Test Öncesi	9,0 (6,0-10,0)	9,0 (7,0-11,0)	0,535 [a]
Tedavi sonrası-Test Öncesi	9,0 (6,0-9,0)	8,0 (7,0-10,0)	0,831 [a]
Tedavi öncesi-Sonrası fark	0,0 ((-2,0)-2,0)	0,0 ((-1,0)-0,0)	0,637 [a]
p^2	0,833[c]	0,150[c]	
Tedavi öncesi-Test Sonrası	14,0 (12,5-17,5)	13,0 (13,0-16,0)	0,568 [a]
Tedavi sonrası-Test Sonrası	13,5 (12,0-15,0)	13,0 (12,0-15,0)	0,607 [a]
Tedavi öncesi-Sonrası fark	-1,0 ((-2,5)-0,5)	-1,0 ((-2,0)-0,0)	0,937 [a]
p^2	0,100[c]	0,143[c]	

IQR: Interquartile Range (25-75 persantil), [a]Mann Whitney u testi, [b]Bağımsız gruplarda t testi, [c]Wilcoxon testi, p^1 gruplar arası değerlendirme, p^2 grup içi değerlendirme
*Normal dağılım gösteren değişkenlerde Ortalama ±Standart Sapma değerleri sunulmaktadır.

4.6 Bisiklet Ergometre ile Egzersiz Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bisiklet ergometre ile her iki grupta hastaların MET, kg başına maksimum O_2 tüketimi, maksimum O_2 tüketimi, kg başına iş ve maksimum iş değerleri incelenmiştir. Tedavi öncesi bu parametrelerin tamamı her iki grupta benzerdir ($p<0,005$). Grup içi değişim incelendiğinde ise hastane grubunda 5 parametrede de tedavi öncesine göre anlamlı yükselme mevcutken ($p<0,001$), ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrasındaki değerler benzerdir ($p>0.05$). Her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim miktarları kıyaslandığında, tüm parametrelerde hastane grubundaki değişim ev grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla p:0,008, p:0,005, p:0,015, p:0,002, p: 0,002) (Tablo 16)

Tablo 16. Çalışma gruplarına göre ETT sonuçlarının değerlendirilmesi

	Çalışma grubu		p^1
	Ev egzersiz	**Hastane içi egzersiz**	
	Ortalama±SS	Ortalama± SS	
MET değeri			
Tedavi Öncesi*	3,1 (2,4-4,6)	3,3 (3,0-4,3)	0,792[b]
Tedavi Sonrası*	3,7 (2,3-4,5)	4,1 (3,3-5,1)	0,247[b]
Değişim*	-0,1 ((-0,3)-0,4)	0,8 (0,2-1,0)	**0,008**[b]
p^2	0,722[d]	**0,001**[d]	
Kg başına maksimal O_2 tüketimi (ml)			
Tedavi Öncesi*	11,0 (8,4-16,1)	11,8 (10,3-15,0)	0,857[b]
Tedavi Sonrası*	12,9 (8,1-15,6)	14,3 (11,6-17,7)	0,224[b]
Değişim*	0,7 ((-1,4)-1,3)	2,6 (0,8-3,3)	**0,005**[b]
p^2	0,827[d]	**0,001**[d]	
Maksimum O_2 tüketimi (litre)			
Tedavi öncesi	0,9 ±,3	1,0 ±0,2	0,085[a]
Tedavi sonrası	1,1 ±1,0	1,2 ±0,3	0,713[a]
Değişim*	0,0 (0,1-(-0,1))	0,2 (0,1-0,3)	**0,015**[b]
p^2	0,300[c]	**<0,001**[c]	
Kg başına iş (watt)			
Tedavi öncesi	0,7 ±0,4	0,7 ±0,3	0,981[a]
Tedavi sonrası	0,8 ±0,5	1,0 ±0,4	0,191[a]
Değişim*	0,0 (0,1-(-0,1))	0,2 (0,1-0,3)	**0,002**[a]
p^2	0,586[c]	**<0,001**[c]	
Maksimum iş (watt)			
Tedavi öncesi	50,8 ±26,0	60,2 ±18,1	0,198[a]
Tedavi sonrası	52,3 ±29,6	76,2 ±26,4	**0,011**[a]
Değişim*	2,0 ((-6,0)-9,0)	18,0 (5,5-26,0)	**0,002**[b]
p^2	0,660[c]	**<0,001**[c]	

SS: Standart Sapma, [a]Bağımsız gruplarda t testi, [b]Mann Whitney u testi, [c]Eşleştirilmiş gruplarda t testi, p^1 gruplar arası değerlendirme, p^2 grup içi değerlendirme, *Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Ortanca (Interquartile Range) değerleri sunulmaktadır.

4.7 Ekokardiyografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarına sPab ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesinde her iki grup arasında anlamlı fark yoktur (p>0,05). Çalışma gruplarında tedavi sonrası grup içi sPab ve EF değerlerinin değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 17. Çalışma gruplarına ekokardiyografik değerlerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu				p[1]
	Ev egzersiz		**Hastane içi egzersiz**		
	Ortanca (IQR)		Ortanca (IQR)		
sPab (mmHg)					
Tedavi öncesi	51,2	(41,4-65,0)	42,2	(33,7-50,6)	0,110 [a]
Tedavi sonrası	47,3	(33,3-66,0)	39,0	(30,0-44,0)	0,292 [a]
Değişim	-5,1	((-17,4)-2,0)	0,0	((-5,7)-3,7)	0,171[a]
p[2]	0,163[b]		0,683 [b]		
EF (%)					
Tedavi öncesi	63,5	(62,1-67,3)	64,2	(60,5-66,2)	0,642 [a]
Tedavi sonrası	65,4	(63,2-67,1)	62,0	(60,4-63,2)	**0,002 [a]**
Değişim	0,1	((-1,9)-3,2)	-0,9	((-3,5)-0,5)	0,151[a]
p[2]	0,394 [b]		0,173 [b]		

IQR: Interquartile Range (25-75 persantil), p[1] gruplar arası değerlendirme, p[2] grup içi değerlendirme
[a] Mann Whitney u testi, [b]Wilcoxon testi

4.8 Hayat Kalitesi Değişiminin Değerlendirmesi

Her iki grupta hayat kalitesi değişimi kısa form 36 (SF-36) alt parametreleri değerlendirilerek incelenmiştir. SF-36'nın sekiz alt parametresi incelendiğinde; tedavi başlangıcında hastane ve ev egzersizi grupları arasında hiçbir parametrede anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Tedaviyle meydana gelen değişim incelendiğinde ise hastane grubunda fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve enerji alt ölçeklerindeki artış miktarı evde egzersiz grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p:0,013 p:0,009, p:0,007, p:0,001). Ağrı, genel sağlık algısı ve mental sağlık alanlarındaki değişim miktarları ise ev egzersizi ve hastane gruplarında benzerdir (p>0,05) (Tablo 18 ve Tablo 9).

SF-36 skorlarındaki grup içi değişimler incelendiğinde ise hastane içi egzersiz grubunda fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü alt ölçek skorlarında anlamlı düzeyde artış bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p:0,002, p<0,001, p<0,007, p <0,001). Hastane için egzersiz grubundaki diğer alt ölçeklerde ve evde egzersiz grubundaki ölçeklerin tamamında tedavi sonrası değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 18 ve Tablo 19).

Tablo 18. Çalışma gruplarına göre SF-36 fiziksel sağlık grubu puanlarının dağılımı

	Çalışma grupları		p[1]
	Ev egzersiz	Hastane içi egzersiz	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Fiziksel Fonksiyon			
Tedavi Öncesi	47,0 ± 25,7	33,6 ± 19,2	0,065 [a]
Tedavi Sonrası	50,3 ± 24,1	54,5 ± 19,7	0,538 [a]
Değişim*	0,0 ((-12,5)-17,5)	20,0 (5,0-30,0)	**<0,001** [b]
p[2]	0,516 [c]	**<0,001** [c]	
Fiziksel Rol Güçlüğü			
Tedavi Öncesi*	50,0 (0,0-100)	0,0 (0,0-50,0)	0,111 [b]
Tedavi Sonrası *	12,5 (0,0-100)	100,0 (25,0-100,0)	**0,047** [b]
Değişim*	0,0 ((-25,0)-0,0)	25,0 (0,0-75,0)	**0,013** [b]
p[2]	0,285 [d]	**0,002** [d]	
Ağrı			
Tedavi Öncesi	62,6 ± 27,6	65,8 ± 22,8	0,687 [a]
Tedavi Sonrası	60,8 ± 25,1	67,7 ± 22,5	0,352 [a]
Değişim*	0,0 ((-15,0)-6,3)	0,0 ((-10,0)-10,0)	0,441 [b]
p[2]	0,770 [c]	0,560 [c]	
Genel Sağlık Algısı			
Tedavi Öncesi	38,5 ± 23,8	35,0 ± 16,7	0,587 [a]
Tedavi Sonrası	38,5 ± 18,4	45,2 ± 20,0	0,269 [a]
Değişim*	0,0 ((-10,0)-10,0)	5,0 ((-5,0)-15,0)	0,387 [b]
p[2]	>0,999 [c]	0,109 [c]	
Fiziksel Sağlık Grubu			
Tedavi Öncesi	49,22 ± 23,1	40,45 ± 16,4	0,167 [a]
Tedavi Sonrası	47,38 ± 22,2	59,43 ± 18,8	0,068 [a]
Değişim*	-1,6 ((-10,3)-3,4)	18,8 (5,0-30,0)	**0,001** [b]
p[2]	0,698 [c]	**<0,001** [c]	

SS: Standart Sapma, p[1] gruplar arası değerlendirme, p[2] grup içi değerlendirme

[a] Bağımsız gruplarda T testi, [b] Mann Whitney U testi, [c] Eşleştirilmiş gruplarda T testi, [d] Wilcoxon testi

*Normal dağılım göstermeyen verilerde ortanca Interquartile Range (25-75 persantil) değerleri sunulmaktadır

Tablo 19. Çalışma gruplarına göre SF-36 mental sağlık grubu puanlarının dağılımı

	Çalışma grupları		p[1]
	Ev egzersiz	Hastane içi egzersiz	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Sosyal İşlevsellik			
Tedavi Öncesi	56,9 ± 33,6	47,6 ± 27,6	0,339 [a]
Tedavi Sonrası	58,1 ± 31,5	77,4 ± 16,6	**0,018** [a]
Değişim*	0,0 ((-12,5)-25,0)	25,0 (0,0-50,0)	**0,009** [b]
p[2]	0,854 [c]	**<0,001** [c]	
Mental (ruhsal) Sağlık			
Tedavi Öncesi	58,4 ± 19,7	56,2 ± 18,1	0,710 [a]
Tedavi Sonrası	55,0 ± 19,5	65,0 ± 17,5	0,093 [a]
Değişim*	-4,0 ((-10,0)-6,0)	4,0 ((-8,0)-20,0)	0,104 [b]
p[2]	0,289 [c]	0,065 [c]	
Emosyonel Rol Güçlüğü			
Tedavi Öncesi*	33,3 (0,0-100)	33,3 (0,0-66,7)	0,936 [b]
Tedavi Sonrası *	33,3 (0,0-83,3)	100,0 (66,6-100,0)	**0,016** [b]
Değişim*	0,0 (0,0-0,0)	33,3 (0,0-33,3)	**0,007** [b]
p[2]	0,496 [d]	**0,007** [d]	
Enerji (Vitalite)			
Tedavi Öncesi	49,5 ± 27,3	39,8 ± 21,7	0,212 [a]
Tedavi Sonrası	47,3 ± 24,8	64,0 ± 20,7	**0,024** [a]
Değişim*	0,0 ((-12,5)-7,5)	20,0 (10,0-35,0)	**0,001** [b]
p[2]	0,574 [c]	**<0,001** [c]	
Mental Sağlık Grubu			
Tedavi Öncesi	52,44 ± 23,8	47,40 ± 20,4	0,470 [a]
Tedavi Sonrası	49,68 ± 24,4	69,85 ± 19,2	**0,005** [a]
Değişim*	-1,3 ((-12,6)-6,3)	19,1 (6,8-27,6)	**0,001** [b]
p[2]	0,488 [c]	**<0,001** [c]	

SS: Standart Sapma, p[1] gruplar arası değerlendirme, p[2] grup içi değerlendirme

[a] Bağımsız gruplarda T testi, [b] Mann Whitney U testi, [c] Eşleştirilmiş gruplarda T testi, [d] Wilcoxon testi

*Normal dağılım göstermeyen verilerde ortanca Interquartile Range (25-75 persantil) değerleri sunulmaktadır

5 TARTIŞMA

Egzersizin kardiyovasküler sistem üzerine başlıca olumlu etkileri, ventriküler kontraktilitenin artması, endotelyal disfonksiyonun azalması ve kas kan akımının artmasıdır. Sağlıklı bireylerde ve miyokard enfarktüsü başta olmak üzere sol kalp hastalıklarında egzersiz tedavisinin faydasını açıkça gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen sağ ventrikül (SğV) patolojilerine yönelik literatür net değildir. Kalbin fonksiyonel olarak sağ ve sol olmak üzere 2 farklı pompadan oluştuğunu ve kalp atım hacminin belirleyicisinin her zaman zayıf ventrikül olacağı unutulmamalıdır. Bu yüzden SğV fonksiyonunun, pulmoner hipertansiyon gibi pulmoner damar patolojilerinde yaşam beklentisi üzerinde kritik rol oynaması şaşırtıcı değildir (99). Egzersizin her iki ventrikül üzerinde farklı etkileri olduğu için sol ventrikül üzerine kanıtlanmış olan faydalarını sağ ventriküle uyarlamak mümkün değildir.

PH hastalarında egzersizin etkilerini tartışabilmek için öncelikle egzersiz esnasında normal SğV fonksiyonu ile pulmoner vasküler fizyolojik mekanizmaları ve bunların sol ventrikül fonksiyonundan hangi aşamalarda farklılaştığını anlamak gereklidir (100). Pulmoner dolaşım düşük direnç ve yüksek kompliyansa sahip olup, dinlenme koşullarında kanın akciğerlere çok düşük bir enerjiyle transferi mümkündür. Sistemik dolaşımda ise daha uzun damarlar daha fazla vasküler dirence ve sol kalbin daha fazla iş yapmasına sebep olmaktadır. Bu yüzden istirahat esnasında sağ ventrikül sola göre daha az stres altındadır. Egzersizle beraber sistemik ve pulmoner dolaşımın her ikisinin aynı miktarda kalp debisi artışı meydana getirmesi gerekecektir. Basit aktiviteler sırasında kalp debisinin 2 katına çıkması gerekirken dirençli egzersizler de ise bu oran 3-5 kat arasındadır. Egzersiz esnasında pulmoner dolaşımdaki yüksek kompliyans direncin minimal azalmasına neden olurken, sistemik dolaşımda özellikle musküler arterlerdeki vazodilatasyon dirençte belirgin düşmeye neden olmaktadır. Ayrıca sol ventrikül ard yükünü esas olarak sistemik vasküler direnç belirlerken sağ ventrikülün ard yükünü hem pulmoner vasküler direnç hem de sol ventrikül dolum basıncı etkilemektedir. Bu yüzden egzersiz esnasında sağ ventrikül sol ventriküle göre daha fazla stres ile baş etmek zorunda kalmakta ve sağ kalp kontraktilitesinin sol ventriküle göre çok daha fazla artması gerekmektedir (100).

Sağlıklı SğV egzersiz sırasında artan pulmoner basınca uyum sağlayabilecek kasılma rezervine sahiptir. Buna rağmen uzun süreli, çok şiddetli ve tekrarlı egzersiz, sağlıklı bireylerde dahi SğV disfonksiyonuna sebep olabilmektedir. Hatta bazı çalışmalarda miyokardiyal hasar belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (Kardiyak troponin ve B-tipi natriüretik faktör) (101). Sağlıklı bireylerde bu hasarın geçici ve günler içinde normalize olduğu bilinmekle birlikte tekrarlayan yoğun egzersizin bazı koşucularda kronik sağ ventrikül hasarına ve aritmilere sebep olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Heidbuchel ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, koşucularda gözlenen aritmilerin hemen her zaman SğV kaynaklı olduğunu ve bunun sıklıkla hafif yapısal ve fonksiyonel anomali ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (102).

Primer ya da sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyon formlarında vasküler remodelling sonucunda damar genişleme kapasitesinde azalma ve kollateral damarlanmanın azalması kalp debisinde düşmeye neden olur. Egzersiz esnasında pulmoner tansiyon daha fazla artar. Artan pulmoner tansiyona cevap veremeyen sağ kalp ise bu basınç artışı ile baş edemez. Sonucunda oksijenizasyonda azalma, buna yanıt olarak pulmoner vazokonstrüksiyonda daha fazla artma ve son olarak da dolaşım yetersizliği nedeniyle kas yorgunluğuna neden olur. Tüm bu fizyopatolojik değişiklikler hastaların egzersizden kaçınmasına neden olur.

Monokrataline ile pulmoner hipertansiyon oluşturulan bir fare modeli araştırmasında ise egzersizin ilerlemiş pulmoner hipertansiyonda zararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (103).

Bu ve benzeri hipotezler nedeniyle uzun yıllar boyunca egzersiz tedavisinin PH hastalarında hemodinamiyi bozarak sağ kalp fonksiyonlarında daha fazla bozulmaya yol açacağına ve ani kardiyak ölüm de dahil olmak üzere bir takım yan etkilere neden olacağından korkulmuştur. 2000'li yılların sonuna dek özellikle ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastaların fiziksel aktiviteden uzak durması önerilmekteydi (6) (104).

Egzersizin PH üzerine etkilerini araştıran ilk randomize kontrollü çalışma 2006 yılında Mereles ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışma ile egzersizin tedavisinin faydalı ve güvenilir olduğu, hayat kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (9).

Bunun üzerine 2009 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Rehberi'nde hastaların sıkıntı verici semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktiviteden kaçınmaları önerilirken fiziksel kondisyonu zayıf olan hastalara da gözlem altında rehabilitasyon önerilmiştir. Sınıf IIa düzeyinde olan bu öneri sadece Mereles ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya dayandırılmaktaydı. Takip eden yıllarda birkaç randomize kontrollü çalışma daha yapılmış olsa da örneklem sayıları azdır. 2015 ESC/ERS kılavuzunda da gözetim altında egzersiz rehabilitasyonu 2009 yılındakine benzer şekilde Sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olacak şekilde önerilmekte olup literatür yeterli olmadığı için yeni randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da ayrıca belirtilmiştir (3).

PH tanılı hastalarda egzersiz rehabilitasyonunun optimum yöntem, yoğunluk ve süresi henüz net olarak tanımlanamamıştır. Ek olarak, gözetimin kapsamı, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel kapasitedeki artış mekanizmaları ve prognoz üzerine etkiler belirsizliğini korumaktadır. Literatürdeki verilerin önemli bir kısmı Heidelberg Üniversitesindeki Alman araştırma grubuna aittir. Bu grup tüm çalışmalarını, yoğun multimodal eğitimin yapıldığı 3 haftalık yatılı tedavi ve arkasından 12 hafta ev egzersizinin takip ettiği tek bir protokole bağlı olarak yapmıştır (9, 10, 105-107). Fakat yatılı tedavi gerektiren ve yoğun kaynak kullanımına yol açan bu yöntem birçok ülkede sağlık sistemi tarafından karşılanamamakta ayrıca hastaların büyük bir kısmı tarafından da tercih edilmemektir. Ayaktan tedavi ise daha gerçekçi ve uygulanabilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmasına rağmen bu tarz bir yaklaşımın etkisi ve güvenilirliğiyle ilgili mevcut olan az sayıda kanıt yeterli değildir.

Ülkemizde de PH hastalarında egzersiz tedavisinin etkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile ülkemiz koşullarında, özellikle ayaktan egzersiz tedavisinin pulmoner hipertansiyon hastalarında etkinliği ve uygulanabilirliğinin gösterilmesi ve dünya literatürüne bu konu ile ilgili katkı sağlamayı amaçladık.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında çalışmaya başlarken hipotezimizi "PH tanısı ile kardiyak rehabilitasyon programına dahil edilen hastalarda egzersiz tedavisi, fiziksel fonksiyonellik ve hayat kalitesinde artma sağlamaktadır" olarak belirledik. Çalışmamızda egzersiz tedavisinin aerobik egzersiz kapasitesi, solunum sıkıntısı,

yaşam kalitesi ve ekokardiyografik bulgular üzerine olumlu etkilerini göstermek, ayrıca hastanede düzenli egzersiz programı ile ev egzersiz programının etkinliğinin kıyaslanması hedeflenmiştir.

Bu amaçla Marmara Üniversitesi Pulmoner Hipertansiyon Polikliniği'ne düzenli olarak takibe gelen hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Çalışma planlanırken belirli bir alt grup için dışlama kriteri olmadığı halde bu polikliniikte özellikle PAH ve KTEP hastaları takip edilmektedir. Hasta seçiminde bu yönde herhangi bir müdahalede bulunulmamasına rağmen hastalarımızın tamamına yakınının (%95) Grup I ve IV olması daha homojen bir hasta grubu ile çalışmamızı sağladı. Literatüre baktığımızda da pulmoner hipertansiyon ve egzersiz ilişkisini araştıran çalışmaların çok büyük kısmının bu iki hasta grubuna ait olduğunu gözlemekteyiz.

Çalışmamıza katılan hastaların demografik özelliklerine baktığımızda katılımcıların %75'inin kadın olduğunu görmekteyiz. Pulmoner hipertansiyon kadınları erkeklerden 1,8 kat daha fazla etkilediği için gönüllülerimizin kadın ağırlıklı olması beklediğimiz bir durumdu (3). Hastalarımızın ortalama yaşı 52±15,32 olup literatürle benzerlik göstermektedir. Daha önceden sigara içimi mevcut olsa da şu an sigara içen sadece 2 hastamız bulunmamaktadır. Bu hastalar göğüs hastalıkları uzmanına sigarı bıraktırılması için yönlendirildi. Hastane ve ev grubu arasında demografik özellikler arasında fark bulunmamıştır.

Kardiyak rehabilitasyon programlarının ana bileşenini egzersiz oluşturmasına rağmen literatürde bu hastalara uygulanacak egzersiz programına dair ortak bir görüş bulunmamaktadır. Literatür taramamızda pulmoner hipertansiyon hastalarında egzersiz etkilerinin değerlendirildiği 19 tane çalışmaya ulaşabildik. Çalışmalarda klinikler genellikle kendi teknik imkanları ve tecrübelerine dayanarak birbirinden çok farklı protokoller uygulamıştır. Egzersiz tedavisin uygulanacağı yer, süresi, sıklığı, çeşidi gibi birçok önemli parametrede uzlaşı bulunmamaktadır. Egzersiz tiplerini incelediğimizde; 2 çalışmada sadece dinamik egzersiz, 5 çalışmada dinamik egzersiz ile güçlendirme egzersizleri kombine edilmiş, 12 çalışmada ise dinamik egzersizler, solunum egzersizleri ve güçlendirme egzersizlerini içeren multimodal egzersiz programı bulunmaktaydı. Birçok çalışmada dinamik egzersiz modalitesi olarak

bisiklet ergometresi seçilmiş olup az sayıda çalışmada ise yürüme ya da merdiven çıkma ile kombine edilmişti (12, 108). Biz de literatüre benzer olarak hastalarımızda egzersiz modalitesi olarak bisiklet ergometresini kullandık. Riskli hasta grubu ile çalışmamız dolayısıyla hastaların saturasyon, kan basıncı ve EKG kaydına izin vermesi ve koşu bandına göre daha güvenli olması bu seçimimizde etkili oldu. Ayrıca kliniğimizde bisiklet ergometre sayısının daha fazla olması grup çalışmalarına izin verdi. Bisiklet ergometresine, hastaların evde ve hastanede yapmış oldukları diyafragmatik solunum, kurbağa solunumu, büzük dudak solunumunu içeren solunum egzersizlerini ekledik.

Literatürde tedavi süresi ve toplam seans sayısı açısından ciddi farklar bulunmaktadır. Hastanedeki tedavi süresi farklı çalışmalarda 3-40 hafta arasında (ortalama 15 hafta) değişmekle birlikte toplam seans sayısı ise 20 ile 48 arasında değişmektedir (12). Bizim egzersiz programımız literatürle kıyasladığında 10 hafta ve 30 seans ile orta derecede yoğun gözükmektedir.

Literatürde PH tanılı hastalarda egzersiz etkisinin araştırıldığı çalışmaların tamamına yakınında ana ölçüt 6DYT'dir. Bu testin hastalığın mortalite ve morbiditesi ile yakın ilişkisi bilindiğinden birincil değişkenimizi başlangıç ve 3. ay kontrollerinde 6DYT'deki değişim olarak belirledik. Hastalarımızın başlangıç 6DYT mesafesi 414 ± 104 metre olarak bulunmuştur. Başlangıç ve 10. hafta kontrollerinde hastane grubunda ortalama 6DYT mesafesi 417 metreden 453 metreye çıkarken ev egzersizi grubunda 411 metreden 399 metreye düşmüştür. 6DYT sonuçları değerlendirildiğinde hastane içi egzersiz programı hastalarda anlamlı fayda sağlamakta ve ev egzersiz grubuna göre üstün bulunmuştur. Ev egzersiz grubundaki 12 metrelik düşüş ise istatiksel olarak anlamlı değildir. Bohannon ve arkadaşları 2017 yılında yayınladıkları derlemede pulmoner hipertansiyon hasta grubunda 6DYT için minimal klinik anlamlı değişikliği 30 metre olarak belirlemişlerdir (109). Hastane grubumuzdaki hastaların 19 tanesinde (%90) 6DYT'de artış gözlenirken, 30 metre ve üzeri artış 15 (%71) kişide gözlenmiştir. Ev grubundaki hastaların sadece 3 hasta (%15) bu artışı göstermiştir.

Ev grubunda saptanan başarısızlığın birçok muhtemel nedeni bulunmaktadır. Motivasyonun artırılması için belirli aralıkla telefon ile hatırlatmalar yapılmasına

rağmen 10. hafta kontrolünde uyguladığımız ankette ev egzersiz programına uyumu %20 olarak bulduk. Anket sadece süre olarak egzersiz uyumunu değerlendirmiş olup egzersiz şiddeti hakkında bize fikir vermemiştir. İşitsel ve görsel hatırlatıcılara rağmen yüksek olan bu uyum sorunu başarısızlığın en önemli sebebi olarak görülmektedir.

Kardiyak rehabilitasyonla ilgili geçmiş dönemde yapılan çalışmalarımızda hastane içerisinde gözetim altında yapılan egzersizin ilerleyen dönemde ev egzersizine uyum sorununu çözmekte etkili olduğunu göstermektedir. Bu yüzden evde egzersiz önerilecek hastaların kısa süreli de olsa hastanede rehabilitasyon sürecine katılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

2015 yılında Pandey ve arkadaşlarının yapmış olduğu, PH ve egzersiz ilişkisinin değerlendirildiği 469 hastalık meta analizde başlangıç 6DYT 416,9 m (SD, 37.0) olarak bulunmuştur (12). Yine bu hasta grubunda tedavi ile 53,3 metrelik (95% CI, 39.5–67.2) artış izlenmiştir. Hem başlangıç değeri hem de kazanım miktarı bizim çalışmamızla benzer görünmektedir.

2013 yılında Chan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma protokol olarak bizim çalışmamıza benzemektedir. Bu araştırmada tedavi grubundaki hastalara 10 hafta toplam 30 seans ayaktan bisiklet ergometresi ile egzersiz tedavisi uygulanmış olup tedavi grubunda 6DYT'de 56+-45 metre kazanım sağlanmıştır (110).

Literatürde egzersizle en fazla 6DYT artışının sağlandığı çalışmanın Mereles ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapıldığını görmekteyiz. Kontrollü prospektif bu çalışmada tedavi grubunda 3. hafta sonunda 6DYT mesafesinde 85±56 metre, 15. haftada ise 96±61 metrelik artış sağlanmıştır. 24 PAH ve 6 KTEP tanılı hastanın alındığı bu çalışmada 21 kadın bulunmakta, ortalama yaş 50±13, başlangıç 6DYT mesafesi 411± 86 metredir (9). Demografik özellikleri benzer olmasına rağmen bu çalışmada 6DYT'de gerek bizim çalışmamızdan gerekse literatür ortalamasından daha fazla artış görülmüştür. Heidelberg Üniversitesi Rehabilitasyon Kliniği'nde bir grup Alman araştırmacı tarafından yapılan bu çalışma pulmoner hipertansiyon ve egzersiz ilişkisini araştırma ilk randomize kontrollü çalışma özelliğini taşımaktadır. Aynı araştırmacı grubu daha sonraki yıllarda bu konudaki çalışmalarına devam etmiş ve günümüz literatürünün önemli kısmına imza atmışlardır. Takip eden yıllardaki

çalışmalarını incelediğimize ise 2011 ile 2013 yılları arasında yaptıkları 4 farklı çalışmada da sırasıyla 91, 84, 71 ve 78 metre ile literatürdeki en fazla kazanımları elde ettiğini görmekteyiz (10, 105, 106, 111). Yayınları detaylı olarak incelediğimizde tüm çalışmalarında metodolojilerinin birbirine çok benzer olduğunu ve PH hastaları için özel olarak hazırlanmış bir egzersiz programı içerdiği fark edilmektedir. 3 hafta boyunca yatarak tedaviye alınan hastalar haftanın 7 günü 1,5 saat/gün bisiklet ergometresine ek olarak haftanın 5 günü ise düşük ağırlık ile üst ekstremite güçlendirme çalışmaları (500-1000 gram), solunum egzersizleri ve postür egzersizlerini yapmaktadırlar. Taburculuğu takiben 12 hafta boyunca evde bisiklet ergometre devam etmektedirler. Bunlara ek olarak program psikososyal ve mental desteği de içermektedir.

Literatürde diğer çalışmalarda bu denli yüksek kazanımın elde edilmemesi yatış esnasında yoğun egzersiz tedavisinin ayaktan tedaviye üstün olduğunu düşündürmektedir. Fakat farklı merkezlerden yatarak tedavi ile ilgili yeterince çalışma mevcut olmadığından böyle bir çıkarım yapmak zordur. Bu konuda yatarak tedavi ile ayaktan tedaviyi kıyaslayan kontrollü çalışmalara gerek vardır. Burada sorgulanması gereken diğer bir konu ise yatarak tedavinin maliyet etkin olup olmadığıdır. Yazılı olarak dökümente etmesek de rehabilitasyon süresince hasta ve hasta yakınlarının yatılı tedaviye sıcak bakmadıklarını fark ettik. Gerek maliyet konusu gerekse hasta tutumları yatılı tedavinin önündeki en önemli engeller olarak görülmektedir.

Egzersiz tedavisi ile 6DYT'nde kötüleşme gördüğümüz tek çalışma ise Martinez ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmıştır. Konjenital kalp hastalığına bağlı 8 hastanın dahil edildiği araştırmada 4 hasta egzersiz, 4 hasta ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Haftada 2 gün 3 ay boyunca bisiklet ergometre ve güçlendirme egzersizlerinin kombine edildiği bu araştırmada 6DYT mesafesi tedavi sonrası 3. ayda 364 metreden 348 metreye gerilemiştir (112). Literatüre zıt sonuç, bu çalışmanın örneklem sayısının az sayıda olmasına ve özel bir hastalık grubu içermesine bağlı gibi görülmektedir.

PH hastalarında en sık gözlenen semptom olan nefes darlığı, çalışmamızda 6DYT'nin bir parçası olarak istirahatte ve efor sonrasında Borg Dispne Skalası (BDS)

ile değerlendirildi. BDS pulmoner hipertansiyon hastalarında klinik araştırmalarda sık kullanılan bir parametre olmasına rağmen minimal anlamlı klinik eşik değer net olarak belirlenmemiştir (113). Bu konu ile ilgili tek çalışma Rubina ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları çalışmada PAH hastalarında BDS için MID 0.9 olarak bulunmuştur (113).

Bizim çalışmamızda ev egzersizi grubunda tedavi sonrasındaki 6DYT öncesi ve sonrası BDS değerleri tedavi öncesi ile kıyaslandığında anlamlı derecede azalmıştır. Hastane grubunda ise tedavi öncesi ve sonrasında herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Ev egzersizi grubunda başka hiçbir parametrede düzelme gözlenmezken sadece BDS'de meydana gelen bu değişiklik, tedavi öncesi ev egzersiz grubuna dahil edilen hastaların daha yüksek dispne skoruna sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Gruplara hastalar ayrıştırılırken dispne skorları dikkate alınmamasından kaynaklanan bu istatiksel verinin anlamlı olmadığını düşünmekteyiz. Sonuçta ev egzersiz programında uygulanan solunum egzersizleri sayesinde her iki grubun dispne skorları çalışma sonrasında aynı seviyeye gelmiştir.

2012 yılında yayınlanan toplam 183 PAH ve KTEPH hastasının başlangıç, egzersiz tedavisi sonrası 3. ve 15. haftalarda 6DYT sonrasında Borg Dispne skoru değerlendirilmiş. Başlangıç değeri 15,6±2 iken 3. Haftada 15,6 ± 2 ve 15. Haftada ise 15,7 +- 2 olarak bulunmuş. Dispne skorunun düşmemesi ise hastaların testte daha fazla yürümelerine ve daha yüksek kalp hızına çıkmalarına bağlanmış. Bizim çalışmamızda hastane grubunda test sonrası BDS skorunda azalma gözükmemesi aynı nedene bağlı olabilir.

Çalışmamızda istirahatte ve test sonrasında değerlendirilen Borg yorgunluk skalalarında da her iki grupta anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların tolere edebildikleri yük değişimi submaksimal bisiklet ergometresi ile değerlendirildi. Hastane grubunda Tedavi öncesinde ortalama 60,2 W iken tedavi sonrasında 76,2 W'a çıktı. Bu değişim hem yüzde olarak hem de istatistiksel olarak 6 dakika yürüme testinden daha anlamlı gözükmektedir. Ev egzersizi grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası arasında yalnızca 2 W'lık bir artış gözükmekle birlikte istatiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda başlangıç değerlendirmemizde kilogram başına maksimal oksijen tüketimi 12.66 ml/kg/dk olarak bulundu. Yapılan bir meta analizde ortalama değerin bizim sonuçlarımızla paralel olarak 12.5 ml/kg/dk olduğu görülmüştür (12). Çalışmamızda oksijen tüketimi değerleri pnömotograf veya kateterizasyon yöntemi ile değil hastaların bisiklet ergometredeki ulaştıkları maksimal yükten hesaplanmıştır. Bu tahmin gerçek VO2max düzeylerinin gösterilmesinde yanılma payına sahip olmasına rağmen tedavi faydasının gösterilmesine engel değildir. Hastane grubunda tedavi ile oksijen tüketimi kg başına 2,6 l/dk artmıştır ve istatiksel olarak anlamlıdır. Ev egzersizi grubunda ise sadece 0,7 l/dk artış gözlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı değildir. Grunig ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları çalışmada egzersiz tedavisi ile oksijen tüketiminde meydana gelen artışın hastaların uzun dönem izlemlerinde kazanımlarının devam ettiğini ve mortalite morbidite üzerine olumlu etkilerini göstermiştir (105). Araştırmamızda oksijen tüketimi ile uzun dönemde mortalite ve morbidite değerlendirilmemiş olmakla beraber literatürden öğrendiklerimiz, elde edilen kazancın mortalite ve morbite üzerine olumlu etkisi olabileceği öngörüsünü vermektedir.

PH sahip hastalar, fiziksel kısıtlanma, gelecek kaygısı, işsizlik, hastalığın mali yükü ve hamilelik gibi çeşitli stres faktörleri ile yüzleşmek durumundadırlar. Bu faktörler şüphesiz ki hastalarının sosyal yaşamını etkilemekte ve hastaların %35'inde anksiyete, panik bozukluklar ve depresyona neden olmaktadır (114). DSÖ-FS III/IV olan hastaların çok daha fazla etkilendiği ve orta-ağır mental bozuklukların yaşam beklentisi üzerine negatif etkisi olduğu bilinmektedir (115). Yapılan çalışmalarda yaşam kalitesinin DSÖ-FS, 6 dakika yürüme mesafesi ve Borg dispne skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116).

PH ve egzersiz ilişkisini araştıran araştırmaların çoğunluğunda genel sağlık ölçütü olarak SF-36 kullanılması, aynı zamanda bu anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin gösterilmiş olması üzerine çalışmamızda bu anketi tercih ettik (117). Başlangıç değerlendirmemizde gönüllülerin orta derecede hastalık aktivitesine sahip olmasına karşın fonksiyonel anlamda ağır etkilenime sahip oldukları görülmektedir. Egzersiz programı bu etkilenimi azaltmakta ve hayat kalitesini arttırmakta oldukça başarılı bulunmuştur. Başlangıç ve onuncu hafta değerlendirmeleri kıyaslandığında

hastane içi egzersiz programı ile SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve enerji (vitalite)'de iyileşme dikkat çekmektedir. Diğer 3 parametrede de olumlu değişiklik gözlenmiş olmakla beraber istatiksel olarak anlamlı değildir. Ev egzersiz grubunda ise hiçbir alt parametrede anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Saptanan bulgular hastane içi egzersiz tedavisinin hayat kalitesini arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır.

Grunig ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları, 58 ciddi kronik PH hastasının dahil edildiği çalışmada egzersiz ve solunum eğitiminin fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vitalite ve mental sağlık kategorilerinde daha anlamlı olmak üzere, sosyal fonksiyonlar, emosyonel rol ve genel sağlık kategorilerinde anlamlı iyileşme gözlendiğini ifade etmişlerdir (105). 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada bağ doku hastalığı ilişkili PH hastalarında egzersizin fiziksel fonksiyon, genel sağlık algısı, sosyal fonksiyonlar, mental sağlık ve vitalite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (10).

Literatürde egzersizle beraber ağrının azaldığını gösteren yayınlar mevcut olsa da bizim hastalarımızda ağrı SF-36 ağrı alt parametresinde anlamlı düzelme gözükmemektedir (118). Aksine bu hastaların bir kısmı özellikle tedavi başlangıcından ağrılarının arttığını ifade etmektedir. Bunun daha önce sedanter yaşayan hastalarda fiziksel egzersize alışma esnasında geçici bir sorun olduğuna inanmaktayız.

Çalışmamızda hastalara tedavi öncesi ve sonrasında istirahat halinde ekokardiyografik değerlendirme yapılmıştır. Ekokardiyografik parametrelerden ejeksiyon fraksiyonu, sistolik pulmoner arter basıncı değişimi değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark izlenmemiştir. Mereles ve arkadaşları tarafından PH hastalarına istirahat halinde ve supin bisiklet ergometresinde stres Doppler ekokardiyografi yapılmıştır. Hastalarda 6 dakika yürüme mesafesi ve oksijen tüketiminde anlamlı artış olmasına rağmen başlangıç, 3 ve 15. haftalarda bakılan istirahat ve egzersiz ekokardiyografisinde sPab 'da tedavi sonrasında anlamlı azalma gözlenmemiştir. Diğer parametrelerde de (ejeksiyon fraksiyonu, Kardiyak indeks, Sağ ventrikül alanı) anlamlı bir fark yoktur (9). 2012 yılında sadece bağ doku hastalığı ilişkili PAH hastalarının dahil edildiği araştırmada ise 3 haftalık yoğun egzersiz

rehabilitasyonu sonrası istirahat sPab değeri 52mmHg'dan 47 mmHg'ya düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (10). 2011 yılında Fox ve arkadaşları tarafından yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 11 hasta tedavi grubuna 11 hasta ise test grubuna alınmıştır. Bu çalışmada istirahat ekokardiyografisinde başlangıç sPab 59 mmHg iken tedavi bitiminde 62 mmHg'ya yükselmiş fakat istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer ekokardiyografik parametrelerde de anlamlı fark yoktur (119). Sonuç olarak literatürde egzersiz tedavisi ile sPab değerinin düştüğünü gösteren çalışmalar nispeten daha fazla sayıda olsa da bu konudaki veriler yeterli değildir (12). Zindelik parametrelerindeki kazanımlar beklenenin aksine ekokardiyografik parametreler ile uyum göstermemektedir. Bu bulgu, egzersiz kapasitesi ve oksijen tüketimindeki artışın endotel disfonksiyonunda azalma, akciğer ve iskelet kaslarında gaz değişim etkinliğinin artması, iskelet kaslarında hipertrofi, inflamatuar ajanlarda azalma gibi diğer etkenlere daha fazla bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bir diğer olasılık ise ekokardiyografide yeterli standardizasyon sağlanamadığı için az sayıdaki hastadaki küçük değişimler anlamlı seviyeye ulaşmamış olmasıdır. Gelecekteki araştırmalar bu konudaki bilgilerimizi netleştirecektir.

Pulmoner hipertansiyon hastalarında egzersiz tedavisinin etkinliği kadar güvenilirliği de uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Biz tedavi veya test süresince hiçbir hastamızda anjina pektoris, presenkop, senkop, sağ kalp yetmezliğine dair bulgularda artma, miyokard enfarktüsü ya da ölüm gibi majör yan etkilerle karşılaşmadık.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbiri istirahat halinde oksijen desteğine ihtiyaç duymuyordu. Egzersiz testi veya tedavi sırasında parmaktan pulse oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonu %90 altına düştüğünde, hastalara ihtiyaç düzeylerine göre nazal kanül ile 2-8 l/dk oksijen desteği verildi oksijen desteği verildi. Hastane grubundan 4 hastamızın, ev grubundan ise 2 hastamızın ETT esnasında oksijen ihtiyacı oldu. Hastane içinde tedaviye devam eden 2 hastamızın ise seanslar sırasında oksijen desteğine ihtiyacı oluyordu. Bu hastalardan birisi ev değişikliği nedenli tedaviyi yarıda bırakmak zorunda kaldı. Diğer hastamıza ise tedavinin ikinci yarısında ihtiyaç duymadığı için nazal oksijen desteği verilmedi.

Hastane içi egzersiz grubundaki bir hastamızda egzersiz tedavisinin on dokuzuncu seansında, son seanstan yaklaşık 24 saat kadar sonra tek taraflı alt ekstremite variköz ven rüptürü gelişti. Aynı gün acile başvuran ve Kalp Damar Cerrahisi bölümüne konsülte edilen hastanın mevcut durumu egzersiz tedavisi ile ilişkilendirilmedi. Fakat egzersiz tedavisine dair çekinceleri olan hasta tedaviyi yarıda bıraktı. Aynı gruptaki diğer bir hastamız, ev ortamında düşme sonucunda meydana gelen üst ekstremite fraktürü sebebi ile yirminci seanstan sonra tedaviyi yarıda bıraktı. Genç kadın hastalarımızdan biri ise rehabilitasyonun dördüncü seansında gelişen anemi nedeniyle tetkik edilmeye başlandı ve tedaviye yarıda bıraktı. İlgili branşların değerlendirmesi sonucu anemi nedeni hipermenoreye bağlandı ve tedavi edildi. Hastane içi egzersiz grubumuzda iki hastamız ise üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile tedaviye ara verdi. Bu hastalardan biri tedaviyi tamamlarken diğeri ise devam etmemiştir. 6 hastamız ise egzersiz tedavisi sırasında ağrı veya zorlanmaya bağlı tedaviyi bırakmıştır. Sonuç olarak hastane içerisinde egzersiz tedavisi programına dahil olan 39 hastadan 18'i (%46) çalışma dışı kalmış olup, bunlar içerisinde egzersiz ile ilişkilendirilebilecek medikal sorunlar ile tedaviyi bırakan hasta sayısı 6'dır (%15). Elimizde kontrol verimiz olmamasına karşın PH hastalarının ünitemizde egzersiz tedavisine aldığımız diğer hasta gruplarına göre daha fazla oksijen desteğine ihtiyaç duyduğunu, tedaviyi medikal veya diğer sebepler nedenli daha fazla yarıda bıraktıkları ve daha fazla motivasyona ihtiyaç duyduklarını gözlemledik.

PH hastalarında egzersizin güvenirliliğine dair literatürü araştırdığımızda 2009 yılında De Mans ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan modelinde egzersizin stabil PH'da zararlı olmadığı gösterilmiştir (7). 2009 yılında 19 klinik olarak stabil pulmoner hipertansiyon hastasında yapılan bir başka çalışmada 12 haftalık egzersiz programı hastalarda enduransı ve kuadriseps kas fonksiyonunu arttırırken herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir (8).

Mereles ve arkadaşları tarafından KTEPH ve PAH'da egzersizin güvenirliğinin araştırıldığı, 183 hastadan oluşan çalışmada, 3 hafta 21 seanslık tedavi süresince yatarak takip edilen hastaları gözlemlemişlerdir. 2 hastada egzersiz esnasında değil ama birkaç saat sonrasında senkop, 5 hastada direk olarak egzersiz tedavisi ile ilişkilendirmeyen presenkop gelişmiştir. 2 hastada ise kendi kendini sınırlayan

supraventriküler taşikardi meydana gelmiştir. 14 hastada ise akut solunum yolu enfeksiyonları nedenli tedaviye bir süre ara verilmek zorunda kalmıştır. Yapılan analizlerde çalışmaya katılan 18 adet DSÖ-FS Evre IV hasta grubunun sınıf II veya III'den daha fazla yan etki gelişmediği gösterilmiştir (105). Aynı araştırmacı grubunun bağ doku hastalıkları ile ilişkili PH hastalarında yaptıkları çalışmada, 21 hasta egzersiz tedavisi programına alınmıştır. Bir hastada gastroenterit ve iki hastada ise solunum yolu enfeksiyonu gelişmiş ve uygun tedavi ile rehabilitasyon programına kaldıkları yerden devam etmişlerdir (10).

Pandey ve arkadaşları tarafından 2015 yılında 16 çalışmadan derlenen, toplam 469 hastanın incelendiği meta analizde egzersiz tedavisinin güvenilirliği incelenmiştir. Hastaların %4,7'sinde baş dönmesi, presenkop, senkop, çarpıntı, hipotansiyon veya oksijen saturasyonunda anlamlı düşme gözlenirken, %6.6'sında ise enfeksiyon nedenli tedaviye ara verilmek zorunda kalmıştır. Hiçbir hastada egzersiz tedavisiyle ilişkilendirilen sağ kalp yetmezliği veya PH'de progresyon, enfarktüs gibi majör yan etki veya ölüm raporlanmamıştır (12).

Sonuç olarak hem kendi tecrübelerimiz hem de diğer merkezlerde yapılan çalışmalar PH hastalarında egzersizin güvenli olduğunu göstermektedir. Egzersiz ile ilişkili olarak tedavi grubumuzda 2 hasta tedaviyi yarım bırakmak zorunda kalmıştır. Bu iki hastada da egzersiz devamı için kontraendikasyon bulunmasa da hastalar tedaviye devam etmek istemedi. Öte yandan bu hasta grubunun diğer hastalara göre minör ve majör yan etkilere daha yatkın olduğu aşikardır. Egzersiz tedavisinin faydaları yadsınamaz olup hastaların gözetim altında ve uzmanlaşmış merkezlerde egzersiz rehabilitasyonuna alınması gerekmektedir.

Araştırmamız bildiğimiz kadarıyla, PH hastalarında egzersiz tedavisinin ve kardiyak rehabilitasyonun etkilerinin araştırıldığı Türkiye'deki ilk, literatürdeki az sayıda randomize kontrollü çalışmalardan birisidir. Çalışmamızın eksik yönü ise çalışma dışı kalma oranın yüksek olmasıdır. Bu hastalığın doğasına ek olarak sunulan sosyal desteğin eksik olmasından kaynaklıyor olabilir. Çalışmayı yarım bırakan hastaların yanı sıra, hastalardaki dikkatimizi çeken bir diğer sorun ise hastaların egzersiz programlarına katılmamak istememeleridir. Tezin çalışma protokolünde

bulunmamasına karşın bu sorunları daha detaylı inceleme amacıyla tedaviye katılmayı reddeden hastalara yönelik kardiyak rehabilitasyon bariyerler anketini doldurduk. Çalışmaya katılmayı reddeden 33 hastadan aldığımız bilgilere göre, tedaviyi baştan reddetmekteki en önemli bariyerlerin ulaşım problemleri (uzaklık, masraf, toplu taşıma yetersizliği vs.) ile ilgili bulundu. Uzun süredir fiziksel aktiviteden uzak olan bu hastalar için egzersizin için acı verici olması ve hastalardaki enerji yetersizliği diğer önemli etkenler olarak saptandı. Çözüm olarak bu hastaların egzersize uyumunu artırmak için daha ayrıcalıklı ve tüm sosyal ihtiyaçlarını gözeten sağlık hizmetlerinin sağlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Bilimsel olarak ise kardiyopulmoner egzersiz testi ile maksimal oksijen tüketiminin direk ölçüldüğü, stres ekokardiyografi veya egzersiz esnasında sağ kalp kateterizasyonu yapıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle sağ ventrikül fonksiyonlarını objektif değerlendiren yöntemlerin incelenmesi bu hasta grubunda egzersizin etkisini göstermeye yardımcı olabilir.

6 SONUÇ

Düşük ve orta dereceli aerobik ve solunum egzersizi eğitimini içeren kardiyak rehabilitasyon programları pulmoner hipertansiyon tanılı hastalarda medikal tedaviye eklenmesi gereken, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyen bir uygulamadır. Egzersiz tedavisi bu hasta grubu için güvenli, etkili bir tedavi yöntemidir. Ayrıca hastanede uygulanan kardiyak rehabilitasyon programı ev egzersizlerine üstündür. Ev egzersizine uyumun düşük olması bunun başlıca nedeni olarak gözükmektedir. Literatürde bundan sonrası için egzersiz tedavisinin özellikle uzun dönem etkilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca kardiyak rehabilitasyonun bu hasta grubunda maliyet-etkinliğini gösteren çalışmalar yol gösterici olacaktır.

7 KAYNAKLAR

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
2. Ebru Öntürk Tekbaş ZAA, İbrahim Sarı. Pulmoner hipertansiyonda tanı algoritmi. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2010:11-24.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2016;37(1):67-119.
4. Herrera S, Gabrielli L, Paredes A, Saavedra R, Ocaranza MP, Sepulveda P, et al. [Survival of patients with pulmonary arterial hypertension after the advent of specific pulmonary vasodilator therapies]. Revista medica de Chile. 2016;144(7):829-36.
5. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, Grace SL, Chaves G, Rac V, et al. Comparative Effectiveness of the Core Components of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of clinical medicine. 2018;7(12).
6. Desai SA, Channick RN. Exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2008;28(1):12-6.
7. Handoko ML, de Man FS, Happe CM, Schalij I, Musters RJ, Westerhof N, et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. Circulation. 2009;120(1):42-9.
8. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal. 2009;34(3):669-75.
9. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation. 2006;114(14):1482-9.
10. Grunig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Arthritis research & therapy. 2012;14(3):R148.
11. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):5s-12s.
12. Pandey A, Garg S, Khunger M, Garg S, Kumbhani DJ, Chin KM, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation Heart failure. 2015;8(6):1032-43.
13. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. The European respiratory journal. 2009;34(4):888-94.
14. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
15. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004;126(1 Suppl):78s-92s.

16. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. Circulation. 1994;90(1):644-5.
17. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004;126(1 Suppl):7s-10s.
18. Hacýyev R, Ünlü S, Yalçýn MR, Taçoy G, Çengel A. Pulmonary hypertension spectrum: 16 years of experience from a single center. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(8):667-74.
19. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal. 2007;30(1):104-9.
20. Mehmet Bilgehan Pektas AP, Sadik Volkan Emren, Mustafa Aldemir, Gulay Ozkececi, Serdar Kula, Ismet Dogan. AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF PULMONARY HYPERTENSION IN TURKISH ADULT POPULATION. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg. (6(24)):24-31
21. Kaymaz C, Mutlu B, Kucukoglu MS, Kaya B, Akdeniz B, Kilickiran Avci B, et al. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiStry on clInical outcoMe and sUrvival in pulmonaRy hypertension Groups (SIMURG). Anatolian journal of cardiology. 2017;18(4):242-50.
22. Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, Lang CC. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. Diseases (Basel, Switzerland). 2018;6(2).
23. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Review. 2017;26(143):160112.
24. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2011;37(5):1096-103.
25. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Annals of internal medicine. 1987;107(2):216-23.
26. Trip P, Nossent EJ, Frances S, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension–patient characteristics and treatment responses. European Respiratory Journal. 2013:erj01844-2012.
27. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. European respiratory journal. 2005;26(5):948-68.
28. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2009;34(6):1219-63.
29. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2007;48(5):680-4.
30. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. Thorax. 2015;70(4):382-7.
31. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. European heart journal. 2007;28(10):1250-7.

32. Mutlu B, Hünük B, Kıvrak T. Pulmoner hipertansiyon tanı ve takibinde pulmoner vazoreaktivite testi. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2010;10.
33. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol. 2006;48(12):2546-52.
34. Kalp A. Davetli Editöryal Yorum/Invited Editorial. Turk Kardiyol Dern Ars. 2016;44(1):4-8.
35. Lowe B, Grafe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, Herzog W, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. Psychosomatic medicine. 2004;66(6):831-6.
36. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. The European respiratory journal. 2012;40(4):881-5.
37. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol. 2006;47(10):2049-56.
38. Valerio CJ, Coghlan JG. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. Vascular health and risk management. 2009;5:607-19.
39. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2013;369(4):330-40.
40. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The New England journal of medicine. 1996;334(5):296-301.
41. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. Journal of the American College of Cardiology. 1998;32(2):297-304.
42. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011;141(3):702-10.
43. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2012;143(4):910-8.
44. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. European journal of preventive cardiology. 2014;21(6):664-81.
45. Report of the World Health Organization Expert Comittee on Disability

Prevention and Rehabilitation: Rehabilitation after cardiovascular disease,

with special emphasis on developing countries. Geneva, Switzerland: World

Health Organization 1993.
46. KÖSEOĞLU F. Kardiyak Rehabilitasyonda Kavramlar. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2008;1(3):1-3.
47. Louis CVMCS. Rusk HA. Rehabilitation Medicine. (4th Edition) ed1977. p. 554-93.
48. Paffenbarger R, Hyde R. Exercise in the primary prevention of ischemic heart disease. Current therapy in sports medicine BC Decker Inc, Toronto, Philadelphia. 1985:76-80.
49. Levine SA, Lown B. The "chair" treatment of acute thrombosis. Transactions of the Association of American Physicians. 1951;64:316-27.
50. Morris JN, Heady JA. Mortality in relation to the physical activity of work: a preliminary note on experience in middle age. British journal of industrial medicine. 1953;10(4):245-54.
51. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL, Jr., Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. Circulation. 1968;38(5 Suppl):Vii1-78.
52. Bethell HJ. Cardiac rehabilitation: from Hellerstein to the millennium. International journal of clinical practice. 2000;54(2):92-7.
53. Mampuya WM. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2012;2(1):38-49.
54. N. B. Kardiyak rehabilitasyon. Gökçe-Kutsal Y BM, editor. Ankara: Günes Kitapevi,; 2000, .
55. HN. G. Miyokard infarktüsü sonrası› egzersiz program› uygulanan hastalar ile sedanter kalanlar arasında karşılaştırmalı bir çalışma. Ankara: Hacettepe Üniv 1977.
56. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. The New England journal of medicine. 2002;346(11):793-801.
57. Jolly MA, Brennan DM, Cho L. Impact of exercise on heart rate recovery. Circulation. 2011;124(14):1520-6.
58. Demirsoy N, Taskiran OO. Yaşlılarda kardiyak rehabilitasyon: Türkiye'ye ve dünyaya genel bir bakış. Turkish Journal of Geriatrics. 2010(2):125-33.
59. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European heart journal. 2016;37(29):2315-81.
60. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. The American journal of cardiology. 1977;39(3):452-8.
61. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968-77.
62. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2010;17(1):1-17.

63. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Lancet (London, England). 2001;357(9261):995-1001.
64. Carroll S, Tsakirides C, Hobkirk J, Moxon JW, Moxon JW, Dudfield M, et al. Differential improvements in lipid profiles and Framingham recurrent risk score in patients with and without diabetes mellitus undergoing long-term cardiac rehabilitation. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2011;92(9):1382-7.
65. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. Jama. 1996;275(20):1557-62.
66. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of hypertension. 2007;25(6):1105-87.
67. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. Chest. 2007;131(2):446-52.
68. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(2):Cd000165.
69. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(4):Cd006103.
70. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:Cd000146.
71. Romon I, Fosse S, Eschwege E, Simon D, Weill A, Varroud-Vial M, et al. Prevalence of macrovascular complications and cardiovascular risk factors in people treated for diabetes and living in France: the ENTRED study 2001. Diabetes & metabolism. 2008;34(2):140-7.
72. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, Cushman M, Seeman T, Jackson SA, et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Archives of internal medicine. 2007;167(2):174-81.
73. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet (London, England). 2004;364(9438):937-52.
74. Collins JA, Rice VH. Effects of relaxation intervention in phase II cardiac rehabilitation: replication and extension. Heart & lung : the journal of critical care. 1997;26(1):31-44.
75. Wenger N. The physiologic basis for early ambulation after myocardial infarction. Cardiovascular clinics. 1978;9(3):107-15.
76. Spencer FA, Salami B, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Goldberg RJ. Temporal trends and associated factors of inpatient cardiac rehabilitation in patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. Journal of cardiopulmonary rehabilitation. 2001;21(6):377-84.
77. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. Annals of internal medicine. 2005;143(9):659-72.
78. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. The American journal of medicine. 2004;116(10):682-92.

79. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2006;13(3):369-74.
80. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet J-Y, Corone S. Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. Archives of internal medicine. 2006;166(21):2329-34.
81. Medicine ACoS, Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, et al. Exercise and acute cardiovascular events: placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2007;115(17):2358-68.
82. Naughton J. Exercise training for patients with coronary artery disease. Cardiac rehabilitation revisited. Sports medicine (Auckland, NZ). 1992;14(5):304-19.
83. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The Minimal Important Difference in the 6-Minute Walk Test for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012;186(5):428-33.
84. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment Goals of Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25, Supplement):D73-D81.
85. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Epidemiology and Registries. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25, Supplement):D51-D9.
86. Demir R, Kucukoglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Anatolian journal of cardiology. 2015;15(3):249-54.
87. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-Minute Walk Distance as a Surrogate End Point in Pulmonary Arterial Hypertension Trials. Circulation. 2012;126(3):349-56.
88. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Review. 2013;22(130):487-94.
89. ATS Statement. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;166(1):111-7.
90. Dilek K, YILDIZ H. Dispne Semptomunun Değerlendirilmesinde Dispne Ölçeklerinin Etkinlikleri ve Kullanım Sıklıkları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013;2(1).
91. Ekblom-Bak E, Bjorkman F, Hellenius ML, Ekblom B. A new submaximal cycle ergometer test for prediction of VO2max. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2014;24(2):319-26.
92. Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, Bond S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence. Expert review of respiratory medicine. 2016;10(3):279-95.
93. Stuart RJ, Jr., Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. Chest. 1980;77(1):94-7.
94. Ceylan E. Cardiopulmonary exercise testing2014.
95. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). J Am Coll Cardiol. 2002;40(8):1531-40.
96. Kocyigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirligi ve gecerliligi. Ilaç ve tedavi dergisi. 1999;12:102-6.

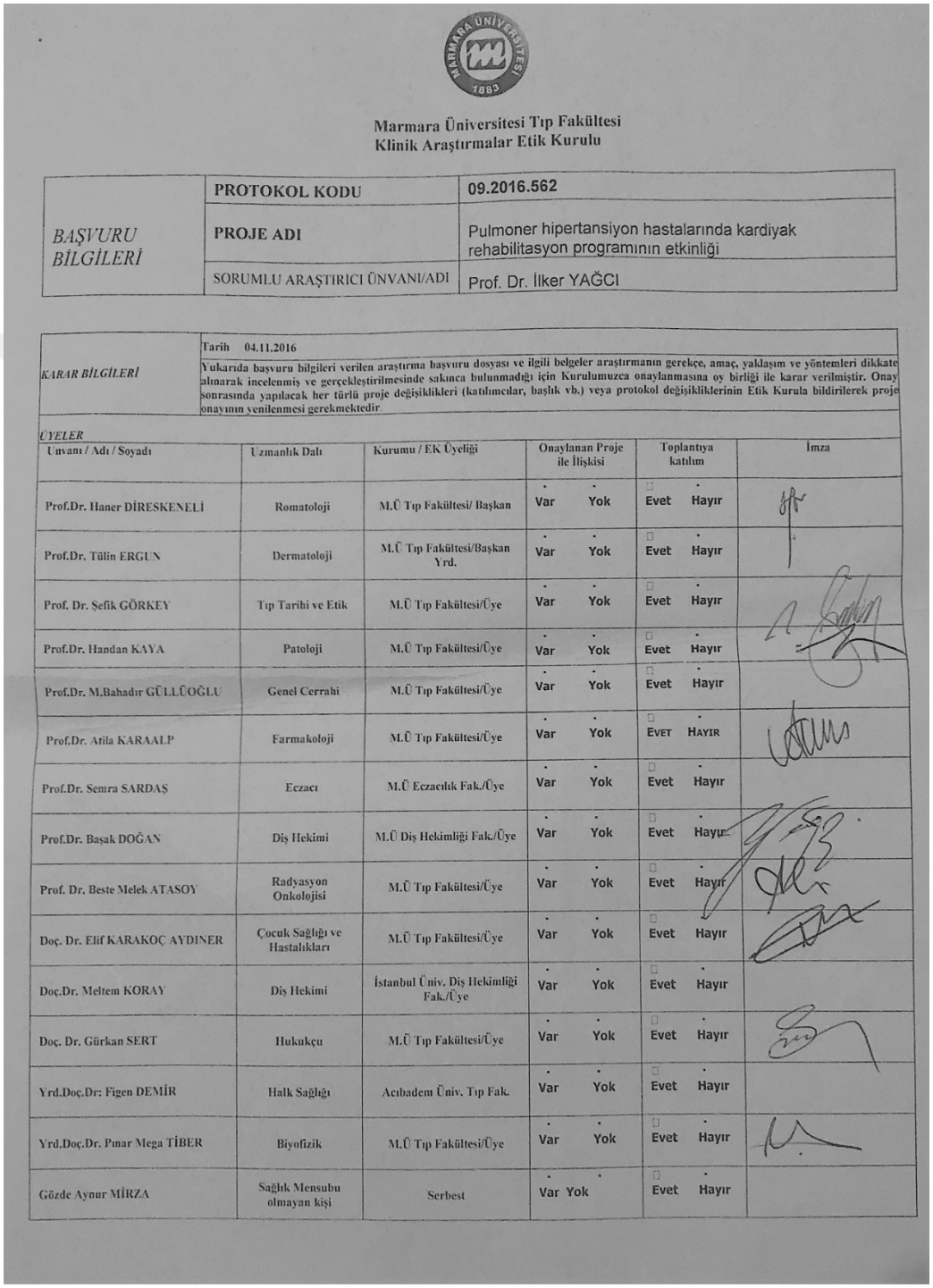
97. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical care. 1992;30(6):473-83.
98. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2005;18(12):1440-63.
99. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Behr ER, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Burden of Sudden Cardiac Death in Persons Aged 1 to 49 Years. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2014;7(2):205-11.
100. La Gerche A, Claessen G. Is exercise good for the right ventricle? Concepts for health and disease. The Canadian journal of cardiology. 2015;31(4):502-8.
101. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu T-T, Yoerger DM, Jassal DS, et al. Myocardial Injury and Ventricular Dysfunction Related to Training Levels Among Nonelite Participants in the Boston Marathon. Circulation. 2006;114(22):2325-33.
102. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, et al. High prevalence of right ventricular involvementin endurance athletes with ventricular arrhythmiasRole of an electrophysiologic study in risk stratification. European heart journal. 2003;24(16):1473-80.
103. Handoko ML, Man FSd, Happé CM, Schalij I, Musters RJP, Westerhof N, et al. Opposite Effects of Training in Rats With Stable and Progressive Pulmonary Hypertension. Circulation. 2009;120(1):42-9.
104. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet (London, England). 1998;352(9129):719-25.
105. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Respiration; international review of thoracic diseases. 2011;81(5):394-401.
106. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2012;40(1):84-92.
107. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, et al. 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. 2016;37(1):35-44.
108. McGregor G, Powell R, Finnegan S, Nichols S, Underwood M. Exercise rehabilitation programmes for pulmonary hypertension: a systematic review of intervention components and reporting quality. BMJ Open Sport & Exercise Medicine. 2018;4(1):e000400.
109. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. Journal of evaluation in clinical practice. 2017;23(2):377-81.
110. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. Chest. 2013;143(2):333-43.
111. Ley S, Fink C, Risse F, Ehlken N, Fischer C, Ley-Zaporozhan J, et al. Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and

blood flow in patients with pulmonary hypertension. European radiology. 2013;23(2):324-31.
112. Martinez-Quintana E, Miranda-Calderin G, Ugarte-Lopetegui A, Rodriguez-Gonzalez F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. Congenital heart disease. 2010;5(1):44-50.
113. Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, Kolb T, Hassoun PM, Mathai SC. The Minimal Important Difference in Borg Dyspnea Score in Pulmonary Arterial Hypertension. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(6):842-9.
114. Wryobeck JM, Lippo G, McLaughlin V, Riba M, Rubenfire M. Psychosocial aspects of pulmonary hypertension: a review. Psychosomatics. 2007;48(6):467-75.
115. Laura Adelaide Dalla Vecchiacorresponding MB. Exercise training in pulmonary arterial hypertension

J Thorac Dis, 10(1): 508-521. 2018.
116. Reis A, Santos M, Vicente M, Furtado I, Cruz C, Melo A, et al. Health-Related Quality of Life in Pulmonary Hypertension and Its Clinical Correlates: A Cross-Sectional Study. BioMed research international. 2018;2018:3924517.
117. Kocyigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirligi ve gecerliligi. Ilac ve Tedavi Dergisi. 1999;12:102-6.
118. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Int J Cardiol. 2013;168(1):375-81.
119. Fox BD, Kassirer M, Weiss I, Raviv Y, Peled N, Shitrit D, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. Journal of cardiac failure. 2011;17(3):196-200.

8 EKLER

8.1 Etik Kurul Onay Formu (EK-1)



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	09.2016.562
	PROJE ADI	Pulmoner hipertansiyon hastalarında kardiyak rehabilitasyon programının etkinliği
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. İlker YAĞCI

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 04.11.2016 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	

8.2 Gönüllü Olur Formu (EK-2)

ARAŞTIRMANIN ADI: Pulmoner hipertansiyon tanılı hastalarda düzenli kardiyopulmoner rehabilitasyonun 3.ay ve 1.yılda egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkisi

Pulmoner hipertansiyon, kalpten akciğere temizlenmesi için kirli kanı götüren atardamarlardaki kan basıncınının sürekli olarak yüksek olmasıdır. Pulmoner hipertansiyon ilerleyici bir hastalıktır. İleri evrelerde kalp ve akciğeri etkileyerek egzersiz kapasitesinde azalma ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Düzenli egzersiz kalp fonksiyonlarını artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı pulmoner hipertansiyon tanılı hastalarda düzenli aerobik egzersiz ile mevcut şikayetlerinizin ne kadar azaldığının gösterilmesidir. Bu çalışma sayesinde pulmoner hipertansiyon tanılı hastalarda düzenli egzersizin etkisi gösterilecektir. Çalışmaya en az 20 hastanın katılması planlanmaktadır.

Daha önce almış olduğunuz medikal tedaviye devam etmeniz önerilmektedir. Yapılacak olan egzersiz testindeki performansınıza göre haftada 3 gün, 12 hafta boyunca Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Kardiyak Rehabilitasyon Ünitesinde egzersiz tedavi programı uygulanacaktır. Egzersiz testi, bisiklet ergometri ile yapılacak ve test boyunca bilgisayar monitöründen kan basıncınız, oksijen saturasyonu ve nabız ölçümü yapılacaktır. Egzersiz testinin kendine ait bazı zorlukları olabilir. Çalışma öncesinde tıbbi olarak değerlendirilerek teste uygunluğunuz belirlenecektir. Test sırasında kan basıncı, kalp ritmi ve oksijen saturasyonu takip edildiğinden beklenmedik bir sıkıntıya anında müdahale şansı vardır. Egzersiz testi sırasında bu sıkıntılar çok nadiren yaşanmaktadır. Aynı şekilde tedavi süresi boyunca da hasta monitorize edilerek egzersiz programı uygulanacaktır. Çalışmaya katılan hastalar, tedavi öncesi, 3. ayda ve 12. ayda değerlendirilecek ve genel sağlık ölçütü değerlendirmeleri yapılacaktır. Bu değerlendirmelerde yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla SF-36 anketi uygulanacaktır. Bu anket fiziksel fonksiyonunuzu, günlük yapabildiğiniz aktiviteleri sorgular. Ayrıca 6 dakikada ne kadar mesafe yürüyebilmenizi ölçtüğümüz 6-minute walk testi, uygulanacaktır. 6 dakika yürüme testi öncesinde ve sonrasında yorgunluk ve nefes darlığı seviyenizi ölçmeye yarayan Borg dispne ve yorgunluk sklası testini

doldurmanız istenecektir. Program öncesi ve sonrası fiziksel muayeneniz yapılacak kan basıncı ve kilonuz ölçülecektir. Her kontrolünüzde ekokardiyografi isimli girişimsel olmayan bir testle kalp ve akciğer fonksiyonlarınıza bakılacaktır. Uygulanacak tedavi yöntemi riski az, güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle herhangi bir sıkıntı yaşanması beklenmemektedir.

Size ait isim, soy isim, adres, telefon gibi bilgiler gizli tutulacak ve araştırmada kimliğiniz yerine bir protokol numarası kullanılacaktır. Protokol numaraları ile kimlik bilgilerini eşleştiren liste yalnızca araştırma sorumlularının kullanımında olacaktır.

Kimlik bilgileriniz bu çalışmaya dayanan bilimsel makalelerin hiçbirinde geçmeyecektir.

Bu çalışmaya katılım gönüllülük esası iledir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilir ya da çalışmadan doktorunuza bilgi vermek kaydıyla istediğiniz anda ayrılabilirsiniz. Bu durum almakta olduğunuz tedavi hizmetlerini riske atmayacaktır. Doktorunuz gerekli gördüğünde sizi araştırmadan çıkartabilir.

Sayın Dr. Fırat Akbaş tarafından Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun 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 girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fırat Akbaş'ı 02166254545 nolu hattın 1611 nolu dahili numarasından arayabileceğimi, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesin 'den ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Bu formda bazı tıbbi terimler kullandık. Bunları ya da varsa başka anlaşılmayan noktaları sormaktan lütfen çekinmeyiniz. Karar vermeden önce bu bilgilendirme formunu dikkatle okuyunuz. Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

8.3 Takip Formu (EK-3)

Hasta No :
Adı-Soyadı :
Tel :
Adres :
Yaş :
Cinsiyet :
Tanı :
İlk tanı tarihi :
İlk semptom tarihi:
Medeni hal : □Evli □Bekar
Meslek : □Ev hanımı □ Öğrenci □ Memur □ İşçi □ Emekli
Öğrenim durumu: □Okur-yazar değil □Okur-yazar □İlkokul □Ortaokul □Lise □Yüksekokul □Üniversite
Sigara kullanımı : paket/yıl
Kullandığı İlaçlar :

Özgeçmiş :

Antropometrik Ölçümler:

Ölçümler	**Tedavi Öncesi**	**3.ay**	**12. ay**
Kilo			
Boy			
BMI			

EKG BULGULARI:

EGZERSİZ TESTİ :

	Tedavi öncesi	3.ay	12.ay
MET			
Vo2 max			
İstirahat kalp hızı			
İstirahat kan basıncı			

Borg Dispne İndeksi

Tedavi öncesi		**3.ay**		**12. ay**	
Test Öncesi	Test Sonrası	Test Öncesi	Test Sonrası	Test Öncesi	Test Sonrası

Borg Yorgunluk İndeksi

Tedavi öncesi		**3.ay**		**12. ay**	
Test Öncesi	Test Sonrası	Test Öncesi	Test Sonrası	Test Öncesi	Test Sonrası

FONKSİYONEL SINIF (WHO)

Sınıf	I	II	III	IV
Tedavi Öncesi				
3.ay				
12.ay				

SF 36:

	Tedavi öncesi	Tedavi hemen sonrası	Postop 3.ay
Fiziksel fonksiyon			
Fiziksel rol			
Ağrı			
Genel sağlık algısı			
Enerji			
Sosyal fonksiyon			
Emosyonel durum			
Mental sağlık			

6 dk yürüme testi:

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası hemen	12.ay
6 dk yürüme testi			

EKO BULGULARI :

	Tedavi Öncesi	**3.ay**
TY max (vol)		
PAB (mmHg)		
TAPSE (cm)		
RV MPI		
RV MPI (TDI)		
RVS (cm3)		
RVD (cm3)		
RV EF (%)		
RV/LV (1.1)		
RA Alanı (18-25cm2)		
PA çapı		
Pulm(105ms)		
Pulmoner VTI		
PYD (>2.2 m/s)		
Post EFF		
IVC çapı		

SF-36

Tablo 8: Genel sağlık ölçütü SF-36

1. **Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz ?**
   a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü
2. **Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda, şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz ?**
   a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi.
   b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi.
   c) Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı.
   d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü.
   e) Bir yıl öncesine göre çok daha kötü.
3. **Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız aktivitelerle ilgilidir. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri kısıtlıyor mu ? Kısıtlıyorsa ne kadar ?**

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz Kısıtlıyor	Hayır, hiç Kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırmak ve taşımak			
Merdivenle çok sayıda kat çıkmak			
Merdivenle bir kat çıkmak			
Eğilmek ve diz çökmek			
Bir-iki kilometre yürümek			
Birkaç sokak öteye yürümek			
Bir sokak öteye yürümek			
Kendi kendine banyo yapmak ve giyinmek			

4. **Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı ?**

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı ?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız ?		
İş veya diğer aktivitelerinizde kısıtlanma oldu mu ?		
İş veya diğer aktiviteleri yaparken güçlük çektiniz mi ? (daha fazla çaba gerektirdi mi)		

5. **Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı ?**

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı ?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız ?		
İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz ?		

12

6. **Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız; aileniz, arkadaşlarınız veya komşularınızla olan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi ?**
   a) Hiç etkilemedi
   b) Biraz etkiledi

c) Orta derecede etkiledi
d) Oldukça etkiledi
e) Aşırı etkiledi

7. **Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu ?**
a) Hiç b) Çok hafif c) hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli

8. **Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev hemde ev dışı işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi ?**
a) Hiç etkilemedi
b) Biraz etkiledi
c) Orta derecede etkiledi
d) Oldukça etkiledi
e) Aşırı etkiledi

9. **Aşağıdaki sorunlar sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi tarifleyen yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önünde bulundurarak seçiniz.**

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi ?						
Çok sinirli bir insan oldunuz mu ?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi ?						
Kendiniz sakin ve uyumlu hissettiniz mi ?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi ?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi ?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi ?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi ?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi ?						

10. **Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi ne sıklıkta etkiledi ?**
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Bazen d) Nadiren e) Hiçbir zaman

11. **Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır ?**
Her bir ifade için en uygun olanı işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.					
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.					
Sağlığım mükemmel.					

BORG Dispne Skalası	
0 : Hiç nefes darlığı yok	
0,5: Çok çok hafif nefes darlığı var	
1 : Çok hafif	
2 : Hafif	
3 : Orta	
4 : Biraz şiddetli	
5 : Şiddetli	
6 :	
7 : Çok şiddetli	
8 :	
9 : Çok çok şiddetli	
10 : Maksimal	

BORG Yorgunluk Skalası	
Skor	Zorlanma derecesi
6	
7	Çok çok hafif
8	
9	Çok hafif
10	
11	Oldukça hafif
12	
13	Biraz zor
14	
15	Zor
16	
17	Çok zor
18	
19	Çok çok zor
20	