

13. Pulmoner Hipertansiyonda Egzersiz ve Rehabilitasyon

Doç. Dr. Hülya ŞAHİN

SBÜ, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pulmoner Rehabilitasyon Ünitesi, İzmir

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncında (PAB) ve pulmoner vasküler dirençte (PVD) ilerleyici artışlar ile karakterize, sonunda sağ ventrikül yetmezliğine ve ölüme yol açan nadir ve yıkıcı bir hastalıktır. Artan egzersiz intoleransı ile birlikte ilerleyici dispne ve yorgunluk en önemli semptomlardır. Hastalığa özgü tıbbi tedaviye rağmen, hastaların çoğu semptomlardan, düşük egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinden, hastalığın ilerlemesinden muzdariptir. Uzun yıllar boyunca PH hastalarında egzersiz eğitimi, hastalığın kötüleşmesi, sağ ventrikül dekompanseasyonu ve ani kardiyak ölüm riski nedeniyle kontrendike kabul edilmiştir. Ancak son zamanlarda PH hastalarında egzersiz eğitiminin güvenliğini ve etkinliğini gösteren umut verici bir literatür ortaya çıkmıştır. Hangi etyolojiye sahip olursa olsun, her evredeki PH hastasına yapılan bireyselleştirilmiş rehabilitasyon programının yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde ve hatta hemodinamide önemli iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Egzersiz eğitimi; uzman merkezlerde, multidisipliner ve deneyimli bir ekip tarafından yüksek düzeyde denetlenen, spesifik ilaç tedavisi altında ve klinik olarak stabil PH hastalarına uygulanmalıdır. Özellikle ileri evredeki hastalar için, eğitimden saatler sonra olumsuz olaylar meydana gelebileceğinden, yatan hasta ortamında egzersizin başlatılması önemlidir. Dekondüsyonu olan ve egzersiz yapma yeteneğine sahip stabil PH hastalarına, ilaç tedavisine ek olarak pulmoner rehabilitasyon (PR) programı uygulanması önerilmektedir.

GİRİŞ

PH, yüksek PAB ve PVD ile karakterize, sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ve sağ kalp yetmezliğine yol açan bir grup patofizyolojik sendromdan oluşur. Sol kalp hastalığı, parankimal akciğer hastalığı, kronik tromboembolik hastalık, hematolojik bozukluklar gibi çeşitli etyolojilere bağlı olabileceği gibi idiyopatik nitelikte de olabilir. Etiyolojisi ne olursa olsun PH'un bütün formlarında hastalar, ilerleyici dispne ve artan egzersiz intoleransı ile başvururlar (1). PAB ve PVD arttıkça kalp debisini korumak için sağ ventrikül,

kontraktilitesini arttırır ve bu nedenle PH'un erken evrelerinde semptomlar görülmez (2). Tanı anında hastaların çoğu New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıf II-III'dedir (1). Ancak PVR daha da arttığında sağ ventrikül kalp debisini korumada başarısız olur, akciğerleri perfüze edemez ve sistemik oksijen dağıtımını oksijen ihtiyacına göre karşılayamaz hale gelir (3). Hastalarda nefes darlığı daha da artar, yorgunluk ortaya çıkar, daha sonra senkop ve angina görülür (2,4). Bu semptomlar hastaların egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin düşmesine

neden olur (1,5). PH'lu kişilerde, egzersiz sırasında, kardiyak debide pik oksijen taşınmasını önemli ölçüde azaltan künt bir artış olur (6). PH ile KOAH ve kronik kalp yetmezliği arasında birçok benzerlik vardır; çoğu zamanda bir arada bulunurlar (7). KOAH'ta PH varlığı, egzersiz kapasitesini bozan bağımsız bir faktördür (8). Hastalığa spesifik ilaçlarla tedavi, semptomlarda iyileşme ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlama gösterse de PH'a bağlı hem mortalite hem de morbidite yüksek olmaya devam etmektedir (2,9). Çoğu durumda farmakolojik tedavi sağ ventrikül disfonksiyonunu tamamen durduramaz veya tersine çeviremez veya PVD'yi normaleştiremez. Sonuç olarak, nonfarmakolojik, yüksek kaliteli tedavilere ihtiyaç hızla artmaktadır (10).

PH'DA FONKSİYONEL DEKONDÜSYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

PH'da en sık görülen semptomlar olan yorgunluk, nefes darlığı ve egzersiz intoleransının etyolojik faktörleri hem merkezi hem de periferik kökenlidir. Merkezi fonksiyonel dekondüsyon, sağ ventrikül sistolik ve sol ventrikül diastolik bozukluğunun bir araya gelmesi ve yetersiz kalp debisi nedeniyle gelişir. Bir yandan sertleşmiş pulmoner yatak, diğer yandan basınç aşırı yükselmesine sekonder azalmış sol ventrikül dolumu kalp debisini azaltır. Kronik hipoperfüzyon, tıpkı kronik kalp yetmezliğinde olduğu gibi, iskelet ve solunum kaslarının fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Hastalar daha zayıf bir inspiratuar kapasite ile daha yüksek ventilasyon talebini karşılamaya çalıştığından erken yorgunluk ve nefes darlığı ortaya çıkar (2,3).

PH'da kas tutulumuna neden olan birçok farklı patofizyolojik mekanizma vardır. İnflamatuvar aktivasyon öncelikle ilgili olarak kabul edilir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin iskelet kası üzerine zararlı etkisi vardır çünkü kontraktıl proteinlerin aktivitesine zarar verirler ve onların proteolizini hızlandırırlar. İnterlökin 1 (İL-1), İL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi dolaşımdaki proinflamatuvar mediyatörlerin yüksek seviyeleri PH'lu hastalarda gösterilmiş ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (2,11).

Pulmoner vazokonstriksiyonun pulmoner hipertansif sürecin erken bir bileşeni olduğuna inanılmaktadır. Aşırı vazokonstriksiyon potasyum kanallarının ekspresyonu ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Endotel disfonksiyonu, endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin aşırı ekspresyonu ile birlikte nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatörlerin üretimini kronik olarak bozulmasına yol açar. Bu anor-

malikler, vasküler tonusun yükselmesine ve vasküler yeniden şekillenmeye neden olur (12).

Kalp debisini ve sistemik arteriyel basınç seviyelerini düzenlemek amacıyla adaptif bir yanıt olarak sempatik sinir sisteminin kalıcı aktive olması "kas hipotezi" olarak adlandırılır (2,3,11). Ancak uzun süreli sempatik hiperaktivitenin zararlı etkileri vardır ve hastalığın progresyonunu hızlandırır. Artan sempatik aktiviteye ek olarak parasempatik aktivitede azalma gözlenir (13,14). Otonomik dengesizlik, PH hastalarında egzersiz intoleransı ve solunum yetersizliğinin yanı sıra barorefleks duyarlılık bozukluğu ile ilişkilidir (15).

Hipoksemi, akciğer ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve katekolamin aşırı çalışması PH'da hiperventilasyona ve ardından hipokapniye neden olur. PH'lu olan hastalar hem istirahat halinde hem de egzersizde hiperventilasyon yapar (2). PH'da artan hipokapni inspiratuar kaslar tarafından sağlanan daha yüksek ventilasyon talebinin bir işaretidir; ayrıca son zamanlarda kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmiştir (16).

PH'da kas disfonksiyonuna neden olan bir başka mekanizma; protein sentezini teşvik etmek ve kas proteininin bozulmadan korumak için gerekli olan hormonal/anabolik yolların inhibisyonudur. Kronik inflamasyon nedeniyle salınan TNF- α ile İL-6'nın insülin sinyalini azalttığı düşünülmektedir. Son zamanlarda, PH'da artan bir insülin direnci prevalansı bildirilmektedir (17).

PH'li hastalarda iskelet kası mikrosirkülasyonu bozulmuştur. Bozulmuş kas perfüzyonu, mitokondri sayısında ve boyutunda azalmaya, oksidatif enzimlerde azalmaya ve elektrolit bozukluklarına neden olur (18). PH'lu olan farelerde yapılan gastroknemius kas biyopsilerinde mitokondriyal biyogenez ve solunum kapasitesi anormallikleri belgelenmiştir. Aynı çalışmada plantaris kas biyopsisinde düşük mitokondriyal adenozin difosfat duyarlılığı ve bozulmuş mitokondriyal solunum fonksiyonu bulunmuştur (17). Fonksiyonel sınıf II/III olan hastaların kuadriseps kas biyopsileri, aerobik enerji metabolizmasına kıyasla anaerobik metabolizma için daha yüksek enzim oranları ortaya çıkarmıştır (19). Aerobik kapasitede azalma ve erken laktik asidoz egzersiz dispnesinin iyi bilinen bir başka nedenidir (3). Ayrıca, PH'li hastaların kuadriseps kasında kapiller yoğunlukta bir kayıp bildirilmiştir (10). Kastaki en küçük kasılma birimleri olan sarkomerlerin disfonksiyonu kısmen de olsa periferik kas güçsüzlüğünden sorumludur (20).

Kuadriseps kas biyopsisi yapılan bir çalışmada, dirençli tip I liflerinde azalma, kolayca yorulabilen tip IIa liflerinde artış olduğu görülmüş, hastalık süresi ile tip I lif oranı arasında negatif bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Kuadriseps kas kuvveti egzersiz kapasitesi ile pozitif korelasyon gösterir (19). PH'lu hastalarda ön kol kas kuvveti (el kavrama) sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde azalmıştır. El kavrama kuvveti ile 6 dakika yürüme mesafesi ile değerlendirilen hastalığın fonksiyonel şiddeti arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır. İskelet kas gücündeki azalma, inspiratuar ve ekspiratuar kas disfonksiyonu ile paraleldir (21). Periferik kaslarda görülen hızlı miyozin izoformlarından, yavaş miyozin izoformlarına ters dönüşüm, kas lifi değişiklikleri, azalmış oksidatif kapasite, uzun süreli hareketsizlik durumlarında görülenlerle benzerdir (2). Özetle, artmış inflamatuvar yanıt, bozulmuş insülin/anabolik sinyalleşme, düşük aerobik enzim aktivitesi, kronik hipoksemi, azalmış kas kılcal yoğunluğu, mitokondriyal fonksiyondaki anormallikler, azalmış kasılma ve kas atrofisi periferik kas disfonksiyonuna neden olur (17,22).

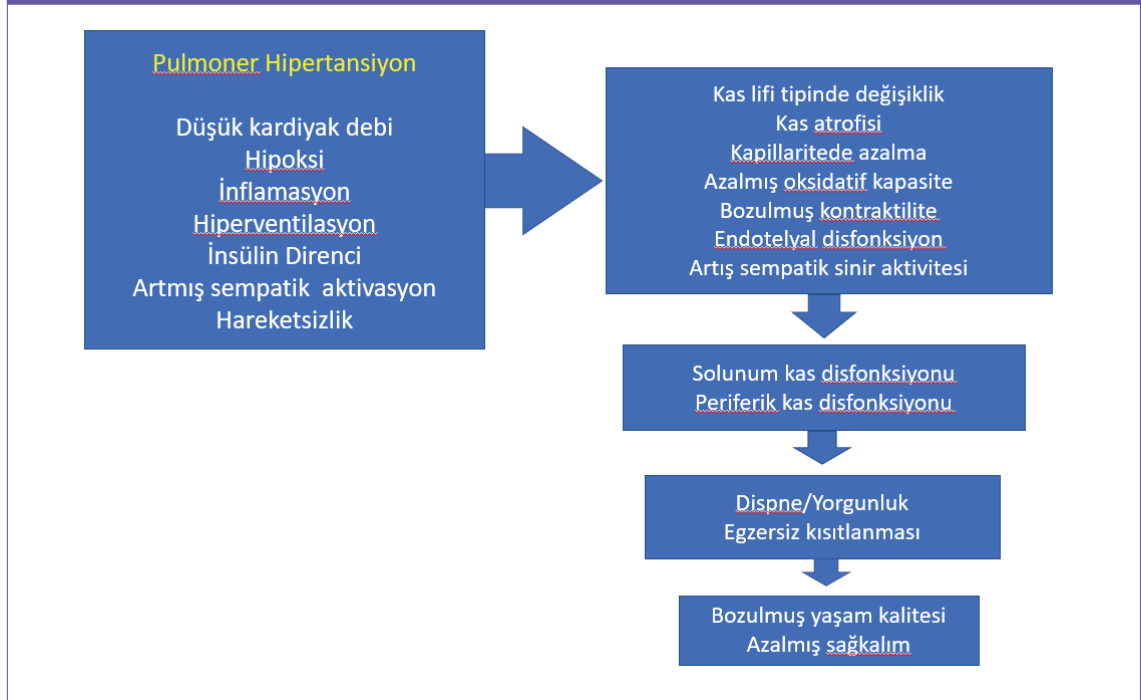
Solunum kas güçsüzlüğü, PH'daki genel iskelet kas zayıflığının bir parçası olduğu kabul edilir (3) ve genelleştirilmiş miyopati olarak tanımlanır (21). İnspiratuar kasların hem hiperventilasyona bağlı kronik aşırı yüklenmesi hem de kronik hipoperfüzyona bağlı

hücrel değişiklikler solunum kası disfonksiyonuna neden olur (2,3). Bu değişiklikler ağırlıklı olarak en önemli inspiratuar kas olan diyafragma görülür (2). PH'lı hastalarda diyafram kas lifi fonksiyonunu araştıran ilk çalışmada, periferik kaslardan farklı olarak; hem tip I, hem de tip II kas liflerinin atrofişi, kılcal yoğunlukta, oksidatif enzim aktivitesinde ve protein sentezinde önemli bir değişiklik olmadığı, proteolizin arttığı görülmüştür (23). Başka bir çalışmada ise diyafragma kas zayıflığının sarkomerik disfonksiyondan kaynaklandığı belirtilmiştir (24). Bu farklılıklar diyafragma kas disfonksiyonunun, genelleştirilmiş miyopatinin bir parçası olmadığını, diyafragmaya özgü lokal değişiklikler olduğunu düşündürmüştür (23). PH hastalarının hem istirahat hem de egzersiz sırasında yaşadıkları hiperventilasyona bağlı sürekli kas aktivitesi, enerji talebini artırır ve kuvvet üretme kapasitesini azaltır; bu nedenle, solunum kas eğitiminin hastaların aerobik kapasitesinde ve fonksiyonelliğinde bir gelişme olacağı sonucunu çıkarmak mümkündür (Şekil 1) (25).

PH'DA EGZERSİZ EĞİTİMİ

Uzun yıllar boyunca PH hastalarına, hastalığın kötüleşmesi, sağ ventrikül dekompanasyonu ve ani kardiyak ölüm riski nedeniyle fiziksel aktivitelerini kısıtlamaları tavsiye edildi. Ancak bu durum,

Şekil 1. Pulmoner hipertansiyonda kas disfonksiyonuna yol açan faktörler ve mekanizmalar (11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).



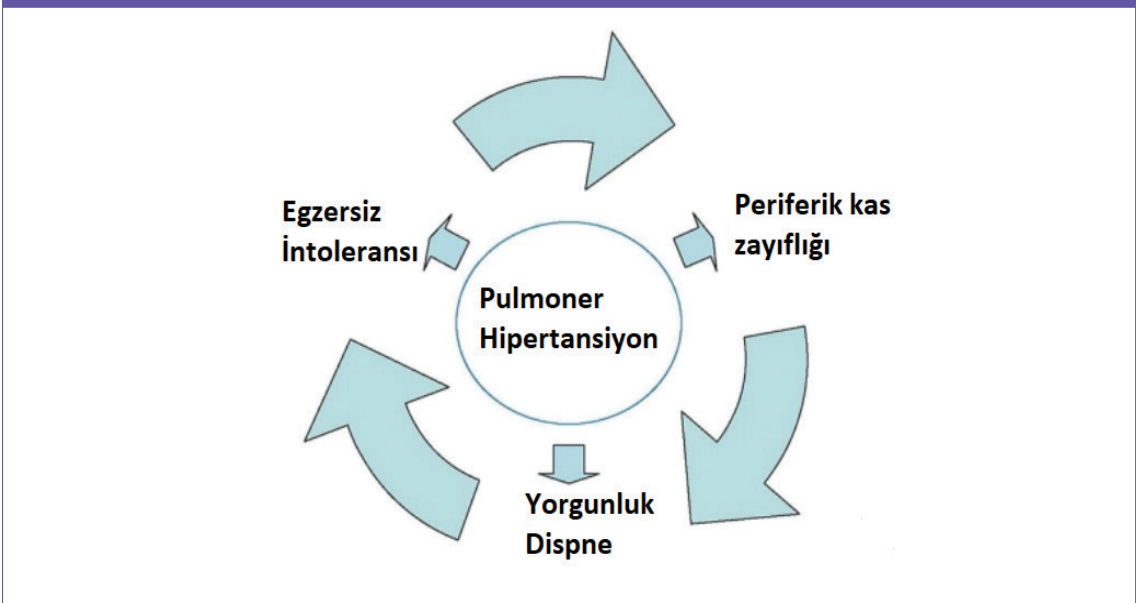
kas zayıflığının ve egzersiz intoleransının daha da artmasına neden oldu (Şekil 2) (26). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda; uzman merkezlerde, yüksek düzeyde denetlenen, uygun rehabilitasyon programının, hastalığın ilerlemesine dair bir kanıt olmaksızın, semptomlarda, yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde ve hatta hemodinamide olumlu gelişmelere yol açtığı gösterilmiştir (22,27-30). Egzersiz eğitiminin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan sonuç ölçütleri: semptomlar, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi, periferik kas gücü ve biyobelirteçlerdir (1). Egzersiz kapasitesini değerlendirmenin birçok yolu vardır. En sık uygulanan testler 6 dakika yürüme testi ve mekik testidir. PH'da yürüme mesafeleri hemodinamik fonksiyondan ziyade fonksiyonel sınıf ve prognozla daha yakın ilişkilidir (3). En kapsamlı test ise kardiyopulmoner egzersiz testidir (KPET). VO_2 max, azalmış kalp hızı yanıtı ve düşük kan basıncı yanıtı bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir (10). Pulmoner hipertansiyonun tanı ve tedavisine yönelik Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Solunum Derneği (ERS) Kılavuzları, tıbbi tedavi altında pulmoner hipertansiyonu olan fiziksel olarak depresif hastalarda denetimli egzersiz eğitiminin düşünülmesi gerektiğini belirtmiştir (30). PH'da ilaç tedavisine ek olarak rehabilitasyon programı 2013'te PH Dünya Sempozyumu'nda 1A tavsiyesi almıştır (2). 2022 ESC/ERS rehberinde grup 3 PH'da uygulanması önerilmektedir (31). Egzersiz eğitiminin; egzersiz

kapasitesi, yaşam kalitesi, hemodinami, kas fonksiyonu ve inflamatuvar yanıt üzerine birçok olumlu etkisi vardır (1).

Egzersiz Eğitiminin Egzersiz Toleransı, Yaşam Kalitesi ve Sağkalım Üzerine Etkisi

PH hastalarında egzersiz eğitiminin, egzersiz kapasitesi, VO_2 max ve yaşam kalitesi üzerinde yararı olan güvenliğini ve etkinliğini gösteren umut verici çalışmalar ortaya çıkmıştır (30). Bu alanda yapılan ilk prospektif randomize çalışmada; şiddetli ve semptomatik PH hastaları, egzersiz eğitimi ve solunum eğitimine alınmıştır. Egzersiz eğitimi iyi tolere edilmiş, eğitim sonrası yürüme mesafesi ortalama 111 metre artmıştır. PH'da yürüme mesafesinin minimal klinik anlamlılık değerinin 33 metre olduğu dikkate alınırsa (32), egzersiz kapasitesindeki artış oldukça fazladır. Ayrıca, yaşam kalitesi, fonksiyonel sınıfı, VO_2 max, anaerobik eşikte oksijen tüketimi ve elde edilen iş yükü puanlarının iyileştiği görülmüştür (33). Farklı etyolojilerde, fonksiyonel sınıf II-IV olan, en az iki ay boyunca stabil ve optimize edilmiş tıbbi tedavi alan PH hastalarının egzersiz eğitimine alındığı bir başka çalışmada, fonksiyonel sınıflarının olumlu yönde değiştiği, ortalama VO_2 max değerinin arttığı ve yaşam kalitesinin iyileştiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın ilginç yanı, yürüme mesafesindeki artışın IV. fonksiyonel sınıftaki hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulunmasıdır (34). PH hastalarına uygulanan egzersiz eğitimi sonrası koşu bandı hızının ve süresinin

Şekil 2. Hareketsizliğin pulmoner hipertansiyonda neden olduğu kısır döngü (26 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).



arttığı belirtilmiş ve egzersiz kapasitesini geliştirmek için PH tanımlı hastaların PR programına katılmaları önerilmiştir (35). Koşu bandı yürüyüşünden oluşan egzersiz programından sonra, PH'lu hastaların yürüme mesafesi, egzersiz intoleransına kadar geçen süre, kardiyopulmoner koşu bandı testinden elde edilen en yüksek çalışma hızı artış göstermiş, yaşam kalitesi iyileşmiştir (36). Hastalık hedefli ilaçlarla stabil, fonksiyonel sınıf III-IV, inoperabl kronik tromboembolik PH (KTEPH) hastalarına uygulanan düşük doz egzersiz eğitiminden sonra altı dakika yürüme mesafesi ve yaşam kalitesi iyileşmiştir (37). Benzer şekilde, invaziv olarak doğrulanmış inoperabl veya rezidüel KTEPH'li hastaya uygulanan egzersiz eğitimi sonrasında altı dakika yürüme mesafesinde, yaşam kalitesinde, VO_2 max ve maksimum iş yükünde iyileşme, bir, iki ve üç yıllık sağkalım oranlarında artış gözlenmiştir. Ayrıca, bozulmuş kardiyak fonksiyonu saptamak için kullanılan NT-proBNP düzeyinin de iyileştiği saptanmıştır (38). KTEPH hastalarının, pulmoner endarterektomiden kısa bir süre sonra takip tedavisi olarak, 19 haftalık denetimli egzersiz eğitimine alındığı başka bir çalışmada; yürüme mesafesi, yaşam kalitesi ve oksijen saturasyonunda önemli ölçüde iyileşmeler kaydedilmiştir (39). Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PH olan hastalarda tıbbi tedaviye ek olarak uygulanan egzersiz eğitiminin kısa ve uzun vadeli etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, altı dakika yürüme mesafesi, istirahat kalp hızı, VO_2 max, oksijen saturasyonu iyileşmiş ve bir, iki ve üç yıllık sağ kalım oranları artış göstermiştir (40). İnvaziv olarak doğrulanmış konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PH'lu olan hastalarda 15 haftalık egzersiz eğitimi sonrası; altı dakika yürüme mesafesi, yaşam kalitesi, VO_2 max ve maksimum iş yükü önemli ölçüde iyileşmiş, bir ve iki yıllık sağkalım oranları %100 bulunmuştur (41). Başka bir çalışmada, egzersiz eğitimi alan PH'lu hastalar bir-üç yılda daha iyi sağkalım oranlarına ve ölüm, akciğer nakli, hastane yatışı gibi daha az kötüleşen olaylara sahipti. Bu durum iki yıllık süre içinde tahmini sağlık bakım maliyetlerinin azalmasına neden olmuştur (42).

Egzersiz Eğitiminin Vasküler ve Sağ Ventrikül Yeniden Şekillenmesi Üzerine Etkileri

Küçük periferik pulmoner arterlerdeki yapısal yeniden şekillenme, tüm PH formlarında ortak bir özelliktir. Düz kas hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofi PVD'te ilerleyici bir artışa yol açar, sağ ventrikül art yükü artar, sağ ventrikül yeniden şekillenir ve sonuçta sağ kalp yetmezliği gelişir (1). KTEPH hastalarına cerrahi müdahaleyi takiben uygulanan düşük yoğun-

luklu egzersiz sonrası; ekokardiyografi ile ölçülen sağ kalp boyutunda, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen kalp debisinde ve ortalama pulmoner arter basıncında iyileşme saptanmıştır (39). İnoperabl KTEPH'lu olan hastalarda egzersiz eğitimi ile dinlenme ve egzersiz sırasındaki kardiyak indeks, ortalama PAB ve PVD iyileşmiştir (37). Egzersiz eğitimi; KTEPH tanısı olan, kondüsyonsuz ve orta riskli hastalarda en etkili ve güvenli görünmektedir (10). Etiyolojisinde bağ dokusu hastalığı olan PH hastalarında rehabilitasyon programı ile sistolik PAB ve diyastolik sistemik kan basıncı önemli ölçüde iyileşmiştir (40). Stabil ve progresif PH'lu olanlar olarak iki ayrı grupta verilen egzersiz sonrasında stabil PH'lu olan farelerin egzersiz toleransının belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Bu durum kapiller yoğunluğunda önemli bir artış ile ilişkilendirilmiştir (43). Solunum ve aerobik egzersizin kombine verildiği PH hastalarında, akciğer perfüzyonunun arttığı MRG ile belirlenmiştir (44). Hafif PH'lu olan farelerde bir gruba sürekli egzersiz eğitimi diğer gruba ise yüksek yoğunluklu interval eğitimi verilmiştir. Her iki grupta maksimum aerobik kapasite artarken, yüksek yoğunluklu interval egzersiz eğitimi uygulanan grupta sağ ventrikül sistolik basıncının, sağ ventrikül hipertrofinin ve toplam pulmoner direncin düştüğü ve sağ ventrikül fonksiyonunun iyileştiği bulunmuştur. Ayrıca, hem küçük çaplı hem de orta çaplı damarlarda pulmoner arter duvar kalınlığı azalmıştır. PH'da hemodinamik ve uyumsuz RV hipertrofini iyileştirmede yüksek yoğunluklu interval egzersiz eğitiminin, sürekli egzersiz eğitiminden üstün olabileceği sonucuna varılmıştır (45). Yine PH'lu farelerde, erken ve geç evrede uygulanan aerobik egzersiz sonrasında, her iki evrede de egzersiz toleransının ve sağ kalımın arttığı, sağ ventrikül aşırı yüklenmesine rağmen kardiyak fonksiyonun iyileştiği ancak erken evrede daha fazla kazanım elde edildiği, kardiyoprotektif etkinin arttığı görülmüştür (46). Egzersiz eğitimi ve sildenafil kombinasyonu, sadece sildenafil ile tedaviye göre; küçük pulmoner arter muskularizasyondaki artış üzerinde daha önemli bir inhibitör etkiye sahiptir. Bireyselleştirilmiş günlük egzersiz, hipoksiye bağlı PH'da vasküler yeniden şekillenmeyi önleyebilir (47).

Egzersiz Eğitiminin Kas Fonksiyonu Üzerine Etkileri

PH'da fonksiyonel aerobik kapasitenin kas gücü ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir (25). Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda; PH'lu olan hastalara uygulanan rehabilitasyon programlarının, kas dokusunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Egzersiz eğitiminin kuadriseps fonksiyonu ve morfo-

lojisi üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışmada; idyopatik PH hastalarına uygulanan denetimli egzersiz programından sonra kuadriseps kas biyopsileri alınmıştır. Histolojik analizler, kuadriseps kapilerizasyonu, oksidatif enzim aktivitesi ve aerobik kapasitede (hipertrofi veya fiber tipi değişiklik olmaksızın) artışı ortaya koymuştur. Kuadriseps kas dayanıklılığında büyük bir gelişme, kas kuvvetinde küçük ama önemli bir artış bulunmuştur (29). Başka bir çalışmada, egzersiz eğitiminden sonra, kuadriseps kasında morfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Periferik kaslar için kuvvet ve dayanıklılık eğitimi içeren rehabilitasyon programından sonra yapılan kuadriseps kas biyopsisinde; hem tip I kas liflerinin yüzey alanının hem de kapiller/kas lifi oranının arttığı, Tip IIa kas liflerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda yürüme mesafesinin artması, Tip IIa kas lifi oranının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (48). PH'da artan dispne ve azalmış egzersiz kapasitesi kısmen solunum kas fonksiyonunun bozulmasına bağlıdır (1). Altı dakika yürüme mesafesi, maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınç değerleri ile ilişkili bulunmuştur (25). PH'lu hastalarda egzersiz ve solunum eğitimi birlikte verildiğinde solunum kas gücü ve egzersiz kapasitesi önemli oranda artış göstermiştir (49). Ancak egzersiz eğitiminin, solunum eğitimi olmadığında, solunum kas fonksiyonunu iyileştirip iyileştirmediği bilinmemektedir (1). Maksimum inspiratuar basıncın %30'luk yükleri kullanılarak inspiratuar kas eğitimi verilen PH hastalarında; solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite artmış, günlük aktiviteler esnasında nefes darlığı ve yorgunluk azalmıştır (50). Benzer bir çalışmada, inspiratuar kas eğitimi; nefes darlığı, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşmeler sağlamıştır (51).

Egzersiz Eğitiminin İnflamatuvar Yanıt ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri

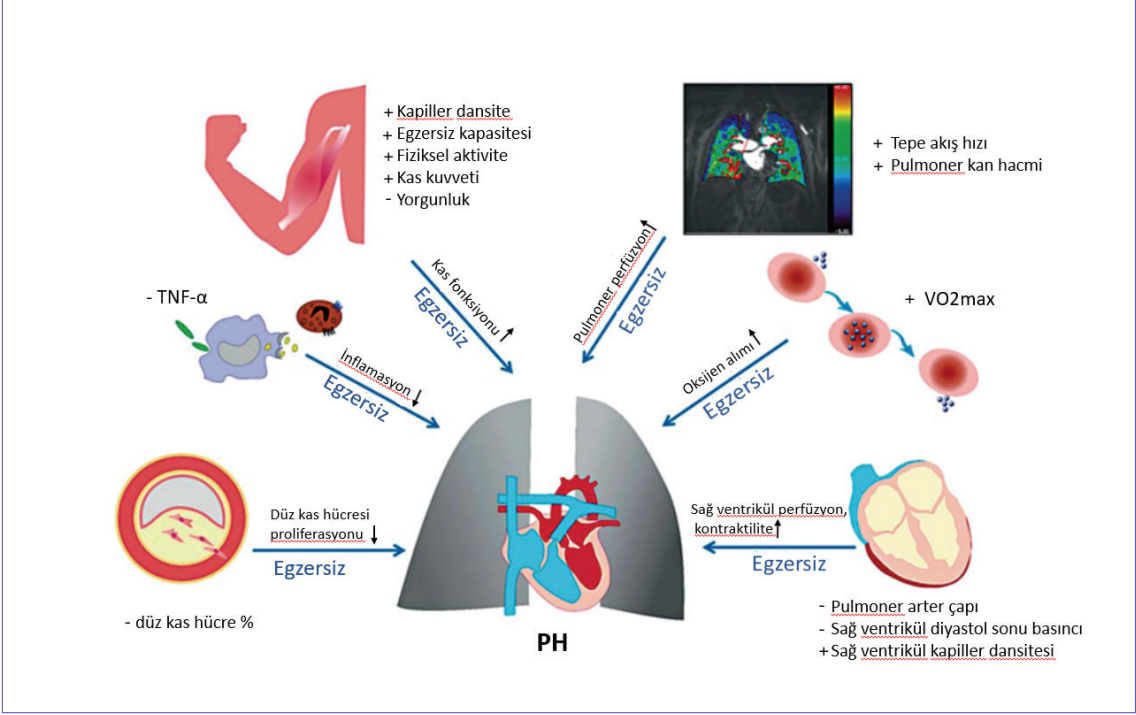
İskelet kası, egzersiz performansının önemli bir bileşenidir. Sadece enerjisi kuvvete çeviren bir organ olarak değil aynı zamanda bir salgı organı olarak da tanımlanır. Vücuttaki en büyük organdır ve farklı mediyatörler salgılayarak parakrin, otokrin ve endokrin etkiler gösterir (22). Sitokinler (interlökinler ve tümör nekrozis faktörü) ve hücreler bağışıklık (T lenfositler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar) ile ilgili karmaşık değişiklikler PH'un kısmen inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (52). Proinflamatuvar sitokin seviyeleri PH'da mortalite ile ilişkili bulunmuştur (53). Bir çalışmada PH hastalarına bir kez KPET yapılmış ve periferik kan mononükleer hücrelerinin ve dolaşımdaki sitokinlerin fe-

notipik karakterizasyonu, egzersizden önce, hemen sonra ve 1 saat sonra değerlendirilmiştir. Egzersizin, Th17 lenfositlerinde ani bir nispi azalmaya, IL-1 ve IL-6'da sürekli bir azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, IL-6'daki düşüş ne kadar yüksekse, hastaların VO_2 max değerinin o kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir (54). Hafif PH'lu olan farelerde uygulanan yüksek yoğunluklu interval eğitiminin sağ ventrikülde antiinflamatuvar mediyatör olan apelin seviyesini arttırdığı bulunmuştur (45). Progresif PH'lu olan farelerde, egzersiz eğitiminin sağ ventriküle yaygın lökosit infiltrasyonunu indüklediği gözlenerek, egzersiz eğitiminin progresif PH'da zararlı olduğu sonucuna varılmıştır (42). Erken evre PH'da uygulanan aerobik egzersizin inflamatuvar yanıtı düzenlediği gösterilmiştir (46). PH, bir oksidan/antioksidan dengesizliği olarak tanımlanan oksidatif stres ile karakterizedir (55). Oksidatif stres PH'da inflamasyon ve vasküler yeniden şekillenme ile ilişkilidir. Pulmoner arter düz kas hücreleri, oksidatif strese yanıt olarak doğrudan çoklu inflamatuvar mediyatörler üretir. Düşük mediyatör düzeyleri anjiyogenezi teşvik edebilir ancak aşırı miktarda mediyatör salınımı oksidatif stresi güçlendirebilir ve patolojik anjiyogeneze neden olabilir (56). Aerobik egzersiz pulmoner fizyolojik anjiyogenezi teşvik eder ve sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirebilir (1). Hidrojen peroksit, hücre içi sinyalleşmeyi artırarak anjiyogenezi indükleyen ana mediyatördür. PH'lu olan farelerde egzersiz sırasında hidrojen peroksit konsantrasyonunu düzenleyerek anjiyogenezi ve pulmoner rezervi artırır (57). PH'lu sıçanlarda egzersiz eğitimi, hidrojen peroksit konsantrasyonlarını ve sonuç olarak sağ ventrikülde apoptotik sinyalleşmeyi azaltarak faydalı bir yanıt destekler (58). Yine PH'lu farelerde, egzersiz eğitiminin gastrocnemius kasında, oksidatif hasarı önleyen etkili bir antioksidan adaptasyonu sağladığı gösterilmiştir (59).

HASTA SEÇİMİ

Rehabilitasyona alınacak olan hastalar iki ay boyunca PH'a özgü tedavi değişiklikleri olmaksızın klinik olarak stabil bir durumda olmalıdır (10). Hastalarda de-kondüsyonun varlığı ve egzersiz yapma yeteneğinin olması programa yanıt için gereklidir (27). Ne yazık ki PH genellikle ileri aşamada teşhis edilir. Bu noktada hastaların semptomlarını ve prognozunu belirleyen birincil parametre kardiyak rezervdir (60). Egzersiz eğitimi; korunmuş kardiyak debisi olan PH'da iyi tolere edilirken, ilerleyici ve sağ ventrikül rezervi azalmış PH'da sağkalımı olumsuz etkilemiştir (43). PH'lu olan hastalara egzersiz eğitimini vermeden önce, fonksiyonel durumu, istirahatte ekokardiyografinin yanı sıra

Şekil 3. Pulmoner hipertansiyonda egzersize bağlı değişiklikler (28 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).



egzersiz esnasında ekokardiyografi, KPET ve mümkünse MRG gibi objektif yöntemlerle değerlendirmek büyük önem taşımaktadır (2). Egzersiz eğitiminin optimal zamanlaması belirsizdir (10), ancak erken evrede uygulamak, kazanımları ve sağkalımı artırmak, morbiditeyi azaltmak için önemlidir (2).

Sağ ventrikül işlevini ve özellikle kontraktil rezervinin korunup korunmadığını değerlendirmek egzersiz eğitiminden fayda görebilecek hastaları ve konservatif tedavi gerektiren hastaları ayırt edebilmek için çok önemlidir. Bu açıdan ekokardiyografi tanısal rolünün yanısıra önemli ve doğru bir prognostik araçtır. Sağ ventrikül Tei miyokardiyal indeksi, yani izometrik kasılma ve gevşeme zaman aralığının ejeksiyon zaman aralığına oranı, hem sağ ventrikül işlevi hem de prognoz için iyi bir belirteçdir. Artmış bir Tei indeksi, sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir (61). Kardiyak debi ve pulmoner arter sistolik basıncını ölçebilen egzersiz ekokardiyografisi, PH'lu hastalarda egzersiz sırasında pulmoner dolaşımın ve sağ kalbin adaptasyonunu doğrulamak için mükemmel bir noninvaziv yöntemdir (62). KPET ile değerlendirilebilen egzersize bağlı pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB) değişiklikleri sağ ventrikül kontraktil rezervinin bir ölçüsüdür. Egzersiz sırasında > 30 mmHg sPAB artışı bağımsız bir prognostik belirteçdir (63).

Sağ kalp, egzersiz esnasında artan ard yükün kontraktil gereksinimlerini karşılayamazsa, sağ ventrikül basınçlarını, PAB'ını ve kardiyak debiyi artırmada başarısız olur. Bu durum zayıf egzersiz kapasitesi ve kötü prognozla ilişkilidir. Egzersiz esnasında sağ ventrikül ard yükünü değerlendirmenin en iyi yolu; manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile ölçülen, basınç akış ilişkisi olarak adlandırılan, PAB ile kardiyak debi oranıdır. Bu ilişki egzersiz toleransını açıklama potansiyeline sahiptir. Bu nedenle egzersiz esnasında MR ile basınç/akış ilişkisi ve sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, hastaların semptomlarını, prognozunu ve tedaviye yanıtını belirlemek için mükemmel bir fırsat verir (64).

EGZERSİZ EĞİTİMİNİN YAPILANDIRILMASI

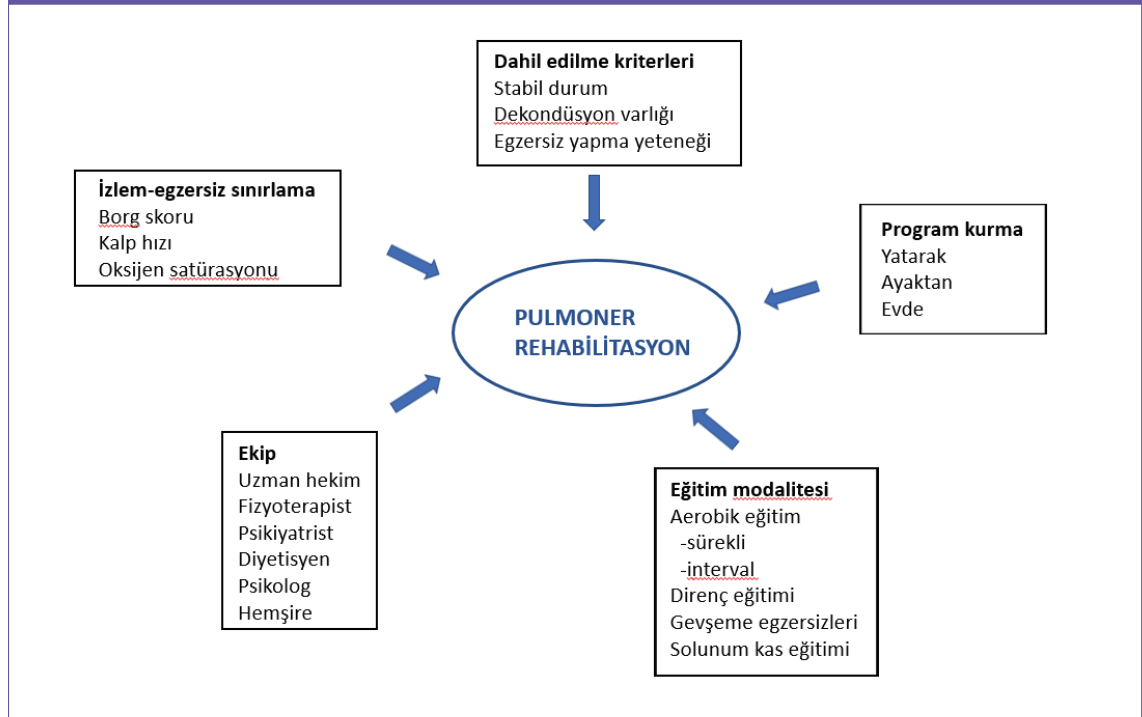
Pulmoner rehabilitasyon programlarına yönlendirilen en büyük hasta grubu olduğundan, pulmoner rehabilitasyondaki kanı ve deneyimin çoğu KOAH'lı hastalardan kaynaklanmaktadır. PAH hastalarına yönelik rehabilitasyon programı, bu yaygın programlardan açıkça ayırt edilmeli ve özel ihtiyaçları olan bu nadir hasta grubuna özel olarak uyarlanmalıdır (22). PAH eğitim programları, merkezler arasında farklılık gösterebilen, aerobik ve direnç eğitiminden oluşur (28). Yapılan çalışmaların çoğunda, egzersiz eğitimi, bir rehabilitasyon hastanesinde üç hafta yatarak te-

davi ile başlayan “Heidelberg” eğitim programına, 12 haftalık ev tabanlı bireyselleştirilmiş eğitim programının eklenmesiyle oluşturulmuştur (29,33-35,37-42). Hastane içi program; göğüs hastalıkları uzmanı, kardiyolog, fizyoterapist, psikolog, hemşire, diyetisyenden oluşan multidisipliner bir ekiple gerçekleştirilir. Eğitimin izlenmesinde tipik olarak Borg skoru, kalp hızı ve oksijen saturasyonuna dikkat edilir. Bu parametreler hem egzersizin güvenliğini sağlamak hem de yoğunluğunu belirlemek için önemlidir (27). < %85-90 oksijen desaturasyonu, > 120 atım/dakika kalp hızı temel olarak egzersiz yoğunluğunu ayarlamak için sınırlayıcı kriter olarak kullanılmıştır (28). Eğitimin çok düşük iş yükleriyle (en yüksek egzersiz kapasitesinin %40-80’i arasında) başlatılması çok önemlidir (22). Program sırasında iş yükü sürekli olarak yeniden değerlendirilir ve artırılır. Düşük ve orta yoğunlukta egzersiz yaptırılır, ağır egzersizden kaçınmak gerekir (32). İlk bölüm özel bir rehabilitas-

yüş eğitimi olarak tanımlanan, fiziksel sınırlarını ve optimal hızlarını algılama konusunda eğitilmelidirler. Özel hazırlanan el kitabına göre, gün aşırı 15-30 dakika solunum egzersizleri ve dambıl eğitimine devam etmeleri istenmelidir. Dambıl eğitimi sadece tek kas gruplarını içeren düşük ağırlıklarla yapılmaktadır. Ayrıca haftada iki kez yürümeleri önerilir. Evde eğitim her iki haftada bir fizyoterapistler ve/veya doktorlar tarafından yapılan telefon görüşmeleri denetlenir. Evde solunum ve egzersiz eğitimi sırasında tüm hastalardan, eğitim programının hekimleri ile yakın temas halinde olmaları istenir. Bu tasarım iyi bir uyum oranı sağlar (22,28).

Çalışmalarda düşük yoğunlukta direnç eğitimi yaygın olarak kullanılmasına rağmen (27) yüksek yoğunluklu interval eğitiminin sürekli eğitime göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (45). Egzersiz eğitimine gevşeme terapisi ve solunum kas eğitimi nadiren eklenmiştir (27). Oysa ki egzersiz eğitimine inspiratuar kas

Şekil 4. Pulmoner hipertansiyon rehabilitasyon programının özellikleri (27 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).



yon kliniğinde gerçekleştirildikten sonra, tüm hastalara evde kullanım için bir bisiklet ergometresi verilir ve haftada beş gün boyunca 15-30 dakika boyunca hedef kalp hızlarına yakın bisiklet egzersiz eğitimine devam etmeleri istenir. Hastalar ayrıca özel olarak eğitilmiş fizyoterapistler yardımıyla, zihinsel yürü-

eğitiminin eklenmesi, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi iyileştirdiği gibi solunum kas kuvvetini de artırır (49). İspiratuar kas eğitiminin tek müdahale olarak kullanıldığı iki çalışmada diğer kazanımlara ek olarak nefes darlığı ve bacak yorgunluğunda azal-

ma sağlanmıştı (50,51). Sadece 10 haftalık tempolu koşu bandı yürüyüşünden oluşan egzersiz eğitiminin de PH'da etkili olduğu gösterilmiştir (5,32).

Sonuçta, PH hastalarında farklı eğitim modelleri araştırılmıştır. Düşük ila orta yoğunluklu sürekli veya yüksek yoğunluklu interval egzersiz eğitimi, multidisipliner ve deneyimli bir ekip tarafından, yakın gözetim ve izlem ile uygulanmalıdır. Aerobik egzersiz direnç ve gevşeme egzersizi ile birlikte solunum kas eğitimi eklenmesi kazanımları daha da artırır (27).

OLUMSUZ ETKİLER

Yayınlanmış çalışmalarda, deneyimli ekibin gözetimi altında, uzman merkezlerde uygulanan egzersiz eğitiminde, olumsuz olaylar nispeten nadir görülmüştür. Bu alanda yapılan en büyük çalışmada, katılımcıların %13.6'sında olumsuz olaylar kaydedilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında antibiyotiklerle tedavi edilmesi gereken ve eğitim programının aralıklı olarak kesilmesini gerektiren akut solunum yolu enfeksiyonları gelişmiştir. Diğer olaylar presenkop, senkop, supraventriküler taşikardi ve hemoptizi olmuştur (34). Bazı çalışmalarda baş dönmesi, çarpıntı, hipotansiyon ve oksijen desatürasyonu da bildirilmiştir. Bu olumsuz olaylar hastaların %5'inden azında meydana gelmiştir (65).

Olumsuz olayları en aza indirmek için, herhangi bir PH hastası bir fiziksel eğitim programına başlarken bazı güvenlik önlemleri uygulanmalıdır. PH hastasının, uzman gözetimi altında en az iki ay boyunca optimize edilmiş PH hedefli ilaçlarla klinik olarak stabil durumda olması bir ön koşuldur (28). Ek olarak, rehabilitasyon programının hem eğitim sırasında yakın gözetimin hem de eğitimden sonra gözlemin mümkün olduğu, özellikle fonksiyonel sınıf III-IV'teki hastalar için, eğitimden saatler sonra olumsuz olaylar meydana gelebileceğinden, yatan hasta ortamında başlatılması şiddetle tavsiye edilir. Uzman merkezlerde, hastaların sınırlarını algılamayı ve kendilerini yeterli şekilde hızlandırmayı öğrendikleri zihinsel yürüyüş eğitimi, bireysel seanslarda verilmelidir (22).

SONUÇ

Optimize edilmiş tıbbi tedavi ile stabil durumda olan PH hastalarına; deneyimli ve multidisipliner bir ekip tarafından yüksek düzeyde denetlenen, bireysel olarak ayarlanmış, uzman merkezlerde gerçekleştirilen pulmoner rehabilitasyon programları güvenli ve etkilidir. Egzersiz kapasitesinde, semptomlarda, kas fonksiyonunda, yaşam kalitesinde, sağ ventrikül fonksiyonunda ve pulmoner hemodinamide önemli

gelişmeler sağlar. PH hastalarında, egzersiz eğitimi, tıbbi tedavinin yanında, umut verici yardımcı bir müdahaledir.

KAYNAKLAR

1. Zhang X, XU D. Effects of exercise rehabilitation training on patients with pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation* 2020; 10: 2045894020937129.
2. Dalla Vecchia LA, Bussotti M. Exercise training in pulmonary arterial hypertension. *Journal of thoracic disease* 2018; 10: 508-21.
3. Naeije R. Breathing more with weaker respiratory muscles in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2005; 25: 6-8.
4. Chaouat A, Sitbon O, Mercy M, et al. Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2014; 44: 704-13.
5. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2013; 107: 778-84.
6. Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 1: CD011285.
7. McGregor G, Powell R, Finnegan S, et al. Exercise rehabilitation programmes for pulmonary hypertension: a systematic review of intervention components and reporting quality. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine* 2018; 4: e000400.
8. Blanco I, Valeiro B, Torres-Castro R, et al. Effects of pulmonary hypertension on exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archivos de Bronconeumología* 2020; 56: 499-505.
9. Holland AE, Wadell K, Spruit MA. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *European Respiratory Review* 2013; 22: 577-86.
10. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019; 53: 2.
11. Panagiotou M, Peacock AJ, Johnson MK. Respiratory and limb muscle dysfunction in pulmonary arterial hypertension: a role for exercise training? *Pulmonary circulation* 2015; 5: 424-34.
12. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 13-24.
13. Pinna GD, Porta A, Maestri R, et al. Different estimation methods of spontaneous baroreflex sensitivity have different predictive value in heart failure patients. *Journal of hypertension* 2017 ;35: 1666-75.
14. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 1747-62.

15. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Katsaros F, et al. Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension: a case control study. *Journal of Cardiac Failure* 2009; 15: 882-9.
16. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2007; 29: 944-50.
17. Marra AM, Arcopinto M, Bossone E, et al. Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2015; 25: 131-9.
18. Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2005; 25: 125-30.
19. Mainguy V, Maltais F, Saey D, et al. Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2010; 65: 113-7.
20. Manders E, Ruiter G, Bogaard HJ, et al. Quadriceps muscle fibre dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2015; 45: 1737-40.
21. Bauer R, Dehnert C, Schoene P, et al. Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 2366-9.
22. Keusch S, Turk A, Saxer S, et al. Rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Swiss Medical Weekly* 2017; 147: w14462.
23. de Man FS, van Hees WH, Handoko ML, et al. Diaphragm muscle fiber weakness in pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183: 1411-8.
24. Manders E, de Man FS, Handoko ML, et al. Diaphragm weakness in pulmonary arterial hypertension: role of sarcomeric dysfunction. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2012; 303: 1070-8.
25. Benavides-Cordoba V, Spruit MA. Muscle training in patients with pulmonary hypertension. a narrative review. *Colombia Médica* 2021; 52: e2015163.
26. Kudelko K. Exercise and Pulmonary Hypertension. https://med.stanford.edu/wallcenter/patient_care/patient-resources/articles-external-and-videos/exercise-and-pulmonary-hypertension.html
27. Johnson MK, Peacock AJ. Treating pulmonary arterial hypertension with exercise: the role of rehabilitative medicine. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2019; 18: 56-62.
28. Marra AM, Egenlau B, Bossone E, et al. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. *Respiration* 2015; 89: 265-73.
29. De Man F, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2009; 34: 669-75.
30. Leggio M, Fusco A, Armeni M, et al. Pulmonary hypertension and exercise training: a synopsis on the more recent evidences. *Annals of Medicine* 2018; 50: 226-33.
31. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2022;00: 1-114.
32. 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: 428-33.
33. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-9.
34. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2012; 40: 84-92.
35. Talwar A, Sahni S, Verma S, et al. Exercise tolerance improves after pulmonary rehabilitation in pulmonary hypertension patients. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2017; 13: 214-7.
36. Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 333-43.
37. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, 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: 35-44.
38. Nagel C, Prange F, Guth S, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One* 2012; 7: e41603.
39. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, et al. Supervised exercise training in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy: a prospective cohort study. *Respiration* 2020; 99: 577-88.
40. Grünig E, Maier F, Ehlken N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14: 1-10.
41. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 375-81.
42. Ehlken N, Verduyn C, Tiede H, et al. Economic evaluation of exercise training in patients with pulmonary hypertension. *Lung* 2014; 192: 359-66.
43. Handoko ML, De Man FS, Happe CM, et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. *Circulation* 2009; 120: 42-9.
44. Ley S, Fink C, Risse F, 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: 324-31.
45. Brown MB, Neves E, Long G, et al. High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2017; 312: 197-210.

46. Moreira-Gonçalves D, Ferreira R, Fonseca H, et al. Cardioprotective effects of early and late aerobic exercise training in experimental pulmonary arterial hypertension. *Basic Research in Cardiology* 2015; 110: 1-15.
47. Weissmann N, Peters DM, Klöpping C, et al. Structural and functional prevention of hypoxia-induced pulmonary hypertension by individualized exercise training in mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2014; 306: 986-95.
48. Mainguy V, Maltais F, Saey D, et al. Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2010; 30: 319-23.
49. Kabitz HJ, Bremer HC, Schwoerer A, et al. The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Lung* 2014; 192: 321-8.
50. Saglam M, Arıkan H, Vardar-Yagli N, et al. Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2015; 35: 198-206.
51. Laoutaris ID, Dritsas A, Kariofyllis P, Manginas A. Benefits of inspiratory muscle training in patients with pulmonary hypertension: A pilot study. *Hellenic journal of Cardiology* 2016; S1109-9666(16)30155-5.
52. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018;360:j5492.
53. Cracowski JL, Chabot F, Labarère J, et al. Proinflammatory cytokine levels are linked to death in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2014; 43 :915-7.
54. Harbaum L, Renk E, Yousef S, et al. Acute effects of exercise on the inflammatory state in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulmonary Medicine* 2016; 16: 1-11.
55. Villegas LR, Kluck D, Field C, et al. Superoxide dismutase mimetic, MnTE-2-PyP, attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension, pulmonary vascular remodeling, and activation of the NALP3 inflammasome. *Antioxidants & Redox Signaling* 2013; 18: 1753-64.
56. Costa J, Zhu Y, Cox T, et al. Inflammatory response of pulmonary artery smooth muscle cells exposed to oxidative and biophysical stress. *Inflammation* 2018; 41: 1250-8.
57. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, et al. Exercise training contributes to H2O2/VEGF signaling in the lung of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Vascular Pharmacology* 2016; 87: 49-59.
58. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, et al. Aerobic exercise promotes a decrease in right ventricle apoptotic proteins in experimental cor pulmonale. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2015; 66: 246-53.
59. Becker CU, Sartório CL, Campos-Carraro C, et al. Exercise training decreases oxidative stress in skeletal muscle of rats with pulmonary arterial hypertension. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2020; 1-9.
60. Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 191: 1050-7.
61. Vonk MC, Sander MH, Van Den Hoogen FHJ, et al. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *European Journal of Echocardiography* 2007; 8: 317-21.
62. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, et al. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33: 1662-6.
63. Grünig E, Tiede H, Enyimayew EO, et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013; 128: 2005-15.
64. Gerche AL, Claessen G, Van de Bruaene A, et al. Cardiac MRI: a new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2013; 6: 329-38.
65. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Efficacy and safety of exercise training in chronic pulmonary hypertension: Systematic review and meta-analysis. *Circulation Heart Failure* 2015; 8: 1032-43.