

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda inspiratuar kas eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkisi: sistematik bir derleme



The effect of inspiratory muscle training on functional exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review

Öz

Amaç: Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında, hastalığın erken dönemlerinde semptomlar eforla ortaya çıkarken, hastalığın ileri evrelerinde dinlenme durumunda da gözlemlenebilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları için optimize edilmiş tıbbi tedavi bulunmasına rağmen, çoğu pulmoner arteriyel hipertansiyon hastası düşük egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinden şikayetçidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavi parametrelerinden biri pulmoner rehabilitasyondur. Pulmoner rehabilitasyon multidisipliner bir yaklaşımdır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon için en önemli bileşeni fizyoterapi programıdır. Kişiyi özel fizyoterapi programları egzersiz eğitimi, solunum kas eğitimi, hasta eğitimi bileşenlerinden oluşmaktadır. Solunum kas kuvveti eğitimi daha çok spesifik olarak inspiratuar kas eğitimi şeklinde uygulanmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalar için inspiratuar kas eğitimi uygulamasının genel etkilerini araştıran ve konu alan çalışma sayısı azdır. Bu çalışmanın amacı "Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda inspiratuar kas eğitimi hastanın fonksiyonel egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmada etkili midir?" sorusunu cevaplamaktır.

Yöntemler: Ocak 2022 tarihinden önce PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Springer Link olmak üzere dört ana veri tabanında arama yapıldı. Arama son 5 yılda yayınlanan randomize kontrollü prospektif çalışmalar olacak şekilde sınırlandırıldı.

Bulgular: Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda inspiratuar kas eğitimi uygulanan çalışmalar dahil edildi. Tam metinler okunduktan sonra dahil edilme kriterlerine uygun iki çalışma bulundu. Bu yayınların tümü randomize kontrollü prospektif çalışmalardı.

Sonuç: Çalışmalar incelendiğinde, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda inspiratuar kas eğitimi uygulamasının, fonksiyonel egzersiz kapasitesini ve inspiratuar kas kuvvetini arttırdığı ancak yaşam kalitesini arttırmadaki etkinliğinin belirsiz olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Egzersiz testi; pulmoner arteriyel hipertansiyon; rehabilitasyon; solunum kasları; yaşam kalitesi

Abstract

Aim: Patients with pulmonary arterial hypertension, symptoms occur with exertion in the early stages of the disease, can also be observed at rest in the advanced stages of the disease. Although there is optimized medical treatment for patients with pulmonary arterial hypertension, most patients with pulmonary arterial hypertension complain of low exercise capacity and quality of life. One of the treatment parameters for pulmonary arterial hypertension is pulmonary rehabilitation. The most important component for pulmonary arterial hypertension is the physiotherapy program. Personalized physiotherapy programs consist of exercise training, respiratory muscle training and patient training components. Respiratory muscle strength training is more specifically applied as inspiratory muscle training. The number of studies investigating and discussing the general effects of inspiratory muscle training for patients with pulmonary arterial hypertension is scarce. For this reason, the application of inspiratory muscle training is recommended for patients with pulmonary arterial hypertension. The aim of this study was 'Is inspiratory muscle training effective in increasing the functional exercise capacity and quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension?' is to answer the question.

Methods: Before January 2022, four main databases were searched: PubMed, Web of Science, Cochrane Library and Springer Link. The search was limited to randomized controlled prospective studies published in the last 5 years.

Results: Studies involving inspiratory muscle training in patients with pulmonary arterial hypertension were included. After reading the full texts, two studies were found that fulfil the inclusion criteria. These publications were all randomized controlled prospective studies.

Conclusion: It has been reported that inspiratory muscle training application increases functional exercise capacity and inspiratory muscle strength in patients with pulmonary arterial hypertension. However, its effectiveness in improving quality of life was unclear.

Keywords: Exercise test; pulmonary arterial hypertension; quality of life; rehabilitation; respiratory muscles

Zeynep Betül Özcan¹,
Esra Pehlivan²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, Fizyoterapi ve
Rehabilitasyon Anabilim
Dalı, İstanbul

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Fizyoterapi ve
Rehabilitasyon Bölümü,
İstanbul

Geliş/Received : 09.02.2022

Kabul/Accepted: 26.03.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1071003

Corresponding author/Yazışma yazarı

Zeynep Betül Özcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Selimiye Mah. Atölyeler Cad. No:4 34668 Üsküdar, İstanbul
E-posta: zbetulozcan@gmail.com

ORCID

Zeynep Betül Özcan: 0000-0003-1788-7755

Esra Pehlivan: 0000-0002-1791-5392

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), ortalama pulmoner arter basıncında (oPAB) oluşan artış olarak tanımlanır. Pulmoner dolaşım düşük basınçlı bir sistemdir ve sağlıklı bireylerde oPAB yaklaşık 14 mmHg'dir ve 3 mmHg standart sapmaya sahiptir. Bu nedenle birçok çalışmada PH, oPAB 20 mmHg'nin üzeri olarak tanımlanmıştır (1).

Pulmoner hipertansiyon genellikle sol kalp hastalığı veya kronik akciğer hastalığının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Nadiren, distal pulmoner arteriollerin belirgin vaskülopatisinden kaynaklanır, bu durumda pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olarak adlandırılır (2).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında hastalığın ilk evrelerinde nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, angina, senkop, kuru öksürük, egzersizle ortaya çıkan mide bulantısı ve kusma gibi semptomlar gözlenirken hastalığın ilerleyen evrelerinde bronşiyal arterlerin yırtılmasına bağlı hemoptizi, sinir veya hava yolu basısı nedeniyle ses kısıklığı ya da hırıltı, sağ ventrikül yetmezliğinin ilerlemesiyle karında şişlik ve ayak bileğinde ödem gelişebilir (3).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları için optimize edilmiş tıbbi tedavi bulunmasına rağmen, çoğu PAH hastası hala var olan semptomlardan, hastalık ilerlemesinden, düşük egzersiz kapasitesinden ve yaşam kalitesinden şikayetçilerdir. Genellikle uygulanan ilaç tedavisi sağ ventrikül disfonksiyonunu tamamen durduramaz veya tersine çeviremez. Ayrıca Pulmoner vasküler direnci normal sınırlarında tutmaz. Sonuç olarak, farmakolojik olmayan, yüksek kaliteli tedavilere duyulan ihtiyaç hızla artmaktadır (4).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda inspiratuar ve ekspiruar kas disfonksiyonu görülmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun hastalarda kas anormallikleri; dispne, yorgunluk ve egzersiz kısıtlamasına neden olduğu düşünülmektedir (5). Pulmoner rehabilitasyon bileşenlerinden biri olan İnspiratuar Kas Eğitimi (İKE) yıllardır kronik akciğer hastalıklarında tedavi bileşeni olarak kullanılmaktadır (6).

İnspiratuar kas eğitimi yoluyla inspiratuar kas gücünün artırılması, solunum kas zayıflığı ile ilişkili anormallikleri dengeleyebilir ve ilerleyen süreçte kronik kalp yetmezliği hastalarında azalan egzersiz kapasitesini iyileştirmede rol oynadığı literatürde ka-

bul görmüştür (7). Ancak PAH' lı hastalar için rutin kullanımını destekleyen kesin kanıtlar eksiktir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında uygulanan pulmoner rehabilitasyon programının hastalık semptomlarını azaltabildiği bilinmektedir (8).

Bu çalışmanın amacı İKE' nin yaşam kalitesi ve fonksiyonel egzersiz kapasitesi üzerine etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Springer-Link olmak üzere dört ana veri tabanı, Ocak 2022' ye kadar "Inspiratory Muscle Training" ve "Pulmonary Arterial Hypertension" anahtar kelimeleri kullanılarak arandı. Son beş yılda, randomize kontrollü prospektif olan çalışmalar dahil edildi. Arama; başlık, özet ve anahtar kelime alanlarını inceledi.

Dâhil edilme kriterleri

Son 5 yıl içerisinde, Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalar üzerinde yapılmış olan, İKE uygulamasını konu alan randomize kontrollü çalışmalar dâhil edildi.

Dâhil edilmeme kriterleri

Pulmoner arteriyel hipertansiyon dışındaki patolojileri konu alan ve İKE uygulanmayan pulmoner rehabilitasyon çalışmaları hariç tutuldu.

BULGULAR

Toplamda 44 makale bulundu. Aynı olan çalışmalar çıkarıldıktan sonra 40 makale tarandı. Tam metinler okunduktan sonra dahil edilme kriterlerini sağlayan iki makale çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmaların tümü randomize kontrollü prospektif çalışma idi. Çalışmaların ikisi de fonksiyonel egzersiz kapasitesini ölçmek için 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) ve solunum kas gücünü ölçmek için Maksimum İnspiratuar Basınç (MİB) ve Maksimal Ekspiratuar Basınç (MEB) değerlerini kullanmaktaydı. Çalışmalardan biri fiziksel aktivite ölçümü için International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF), yaşam kalitesi değerlendirmek için Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) anketlerini uygulamıştı. İki çalışmadan elde edilen sonuçlar gösterildi (Tablo 1).

Tablo 1. Dâhil edilen çalışmalar

| Kaynak | Çalışma Tasarımı | Müdahale | Ana Bulgular |
|------------------------------|---|--|--|
| Tran ve arkadaşları 2021(6) | Yaş ortalamaları 60±14 (2 erkek, 10 kadın) olan hastalar; İKE grubu (1 erkek, 5 kadın) (5 PAH, 1 KPET) ve kontrol grubu (1 erkek, 5 kadın) (5 PAH, 1 KPET) olarak ayrılan randomize kontrollü prospektif çalışma | İKE grubu, 8 hafta boyunca haftada 5 gün MİB'in %30-40'ında 30 nefeslik iki döngü gerçekleştirdi. | 6DYT(m): İKE Grubunda 495,3±154,4 m, Kontrol Grubunda 549,5±61,5 m idi. İKE grubunda 24,5 m arttı (p=0,02) ve kontrol grubunda 12 m azaldı (p=0,39). Gruplar arası değişiklik farkı 36,5 m idi. (p=0,03) MİB (cmH ₂ O): İKE Grubunda 78.2 cmH ₂ O, Kontrol Grubunda 67.3 cmH ₂ O idi. İKE grubunda 30.8 cmH ₂ O Kontrol Grubunda 10.3 cmH ₂ O arttı (p=0,02). Gruplar arasında fark 20,5 (3,9- 37,1) cmH ₂ O idi. (p=0,02) Tepe VO ₂ (mL/kg/dk): İKE Grubunda 14.4 mL/kg/dk, Kontrol Grubunda 13.8 mL/kg/dk idi. İKE grubunda 1,9 mL/kg/dk, Kontrol grubunda 1.5 mL/kg/dk arttı. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,77) Spirometre ölçüm değerlerinde, akciğer hacimlerinde ve DL _{CO} değerlerinde başlangıçta ve müdahaleden sonra anlamlı farklılık yoktu. |
| Aslan ve arkadaşları 2020(7) | Yaş ortalamaları 47,2 ± 13,26 olan 15 hasta TİKE Grubu (2 erkek, 13 kadın) (10 PAH,5 KPET), 50,58± 16,93 olan 12 hasta (2 erkek, 10 kadın) (10PAH,2 KPET) Plasebo Grubu olarak ayrılan randomize kontrollü prospektif çalışma | TİKE grubu, MİB'in %30'u ayarlandı. Haftada bir kez MİB ölçülüp yeniden ayarlandı. Plasebo grubu, eşik basınç yükü en düşük basınca ayarlandı. Eşik basınçta değişiklik yapılmadı. Her iki grupta da 8 hafta boyunca haftada 5 gün 15 dk iki döngü gerçekleştirdi. | MİB: TİKE Grubu 55,67±14,5 cm H ₂ O idi 73,47±29,92 oldu (p=0,001). Plasebo Grubu 55,42±12,04 cm H ₂ O idi 60,83± 13,45 oldu (p=0,041). İki grup arasında müdahale sonrasında anlamlı fark vardı (p=0,023). 6DYT: TİKE Grubu 419,07±104,19 m idi 442,67±90,53 m oldu (p= 0,096). Plasebo Grubu 425,83±67,7 m idi 426,83±60,04 m oldu (p=0,889). İki grup arasında müdahale sonrasında anlamlı fark yoktu (p = 0,250). IPAQ-SF: TİKE Grubu 1070,73±1625,93 idi 1227,73±1493,06 oldu (p=0,272). Plasebo Grubu 650,5±679,12 idi 627,75±670,34 oldu (p=0,799). İki grup arasında müdahale sonrasında anlamlı fark yoktu (p=0,678). MLHFQ: TİKE Grubu 16, ±12,31 idi 12,93±11,72 oldu (p=0,073). Plasebo Grubu 22±12,79 idi 16,08±11,85 oldu (p=0,002). İki grup arasında müdahale sonrasında anlamlı fark yoktu (p=0,240). MLHFQ Fiziksel alt puan TİKE Grubu 6,33±6,07 idi 5,46 ±6,67 oldu (p=0,341). Plasebo Grubu 8,66±4,29 idi 5,75±4,53 oldu (p=0,008). İki grup arasında müdahale sonrasında anlamlı fark yoktu (p=0,081). MEB, FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, MLHFQ Fiziksel alt puan, Adım sayısı, Fiziksel Aktivite Süresi, Harcanan Toplam Enerji değerlerinde müdahale öncesi ve sonrası gruplar içinde ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. |

6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi; DLCO: Akciğerin Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi; FEV₁: Bir Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim; FVC: Zorlu Vital Kapasite; İKE: İspiratuar Kas Eğitimi; IPAQ-SF: İnternational Physical Activity Questionnaire-Short Form; KPET: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon; MİB: Maksimal İspiratuar Basınç; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure; PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon; TİKE: Threshold İspiratuar Kas Eğitimi

2021 yılında yapılan randomize kontrollü prospektif çalışmada Tran ve Arkadaşları (9), 40 seanslık bir İKE programının (30 nefeslik iki döngü, haftada 5 gün, 8 hafta) ardından 6DYT mesefesinin ve MİB değerinin arttığını bulmuşlardır. Denekler iki gruba randomize olarak ayrılmıştır. İKE grubu MİB'in %30-40'ında 30 nefeslik iki döngü gerçekleştirmiştir.

2020 yılında Aslan ve ark.'ın (10), yaptığı randomize kontrollü prospektif çalışmada 40 seanslık bir İKE programının (15 dk iki döngü, haftada 5 gün, 8 hafta) ardından müdahale grubunda MİB' deki değişiklikler, Plasebo grubuna göre daha yüksektir ve anlamlı farklılık tespit edilmiştir. MEB, 6DYT, IPAQ-SF, MLHF, Zorlu Vital Kapasite (FVC), Bir Saniiyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim (FEV₁) parametrelerinde değişiklikler gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Denekler iki gruba randomize olarak ayrılmıştır. Threshold İspiratuar Kas Eğitimi grubunda MİB'in %30'u tercih edilmiştir. Ayrıca haftada bir kez MİB ölçülüp yeniden ayarlama yapılmıştır. Plasebo grubunda ise eşik basınç yükü en düşük basınca ayarlanmış, eşik basınçta değişiklik yapılmamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda hastalığın patolojisine yönelik semptomatik tedavi yapılmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde temel hedef hastalığın son evresindeki mortaliteyi geciktirmek, erken tanı ve hedefe yönelik terapötik kriterlere ulaşılması olarak tanımlanmaktadır. Bunlar, oPAB ile ilgili klinik risklerin belirlenmesi, klinisyen farkındalığını artırmak, risk faktörü modifikasyonu sağlamak ve egzersiz eğitimi gibi farmakolojik olmayan müdahaleleri de kapsamaktadır (11).

Farmakolojik olmayan müdahale hedeflerinden birkaçı fonksiyonel egzersiz kapasitenin artırılması ve nefes darlığı gibi semptomların iyileştirilmesidir. Diğer önemli hedefler ise hastalığın ilerlemesini ve hastaneye yatış, akciğer nakli veya atriyal septostomi ihtiyacını önlemektir (2,12). Fiziksel aktivite ve rehabilitasyon, kondisyon ve kas gücünü korumak için dengeli bir yaklaşımdır. Yararlıdır ve mümkün olduğunca teşvik edilmelidir (13).

Egzersiz intoleransı, pulmoner hipertansiyonun ana özelliğidir. Fonksiyonel egzersiz kapasitesinin

belirlenmesi hastaların değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Altı Dakika Yürüme Testi ile ölçülen mesafenin sağ kalımın önemli belirteçlerinden biri olduğu bildirilmiştir. (14). Aynı zamanda ölçülen mesafe hastalık risk değerlendirmesi ve tedavi etkinliğinin belirlenmesi için de önem taşımaktadır (15).

Pulmoner rehabilitasyon bileşenlerinden biri olan İKE kronik akciğer hastalıklarında önerilmektedir ve inspiratuar kas gücü değerlendirilmelidir (16). Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda inspiratuar kas gücünün azaldığı bildirilmiştir (17). Solunum kas eğitimi ve egzersiz eğitimi ile PAH' lı hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin arttığına dikkat çekilmiştir (18,19). Ayrıca egzersiz eğitiminin PAH' lı hastalarda güvenli olduğu randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Yapılan egzersiz eğitimi sonucunda 6DYT mesafesinin, yaşam kalitesi anketi sonucunun, tüketilen maksimum oksijen miktarının ve Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması derecelerinin önemli ölçüde iyileştiği bulunmuştur (18,20).

Egzersiz eğitimi ile birlikte uygulanan İKE, 6DYT mesafesindeki artış miktarını yükseltmektedir (21). Bununla birlikte izole İKE'nin 6DYT mesafesindeki artışını inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Yapılan iki çalışmada da literatürde belirtilen ve kabul edilen minimum artış miktarları göz önüne alındığında İKE ile 6DYT mesafesinde anlamlı artış bulunmuştur (22).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında izole İKE uygulamasının inspiratuar kas gücüne etkisini inceleyen çalışmaların toplam sayısı üçtür. Bu çalışmalardan ikisi yukarıda sonuçları verilen çalışmalardır. Bu çalışmaların bulgularına dayanarak izole olarak uygulanan İKE' nin PAH' lı hastaların inspiratuar kas gücünde artışa neden olduğunu bilinmektedir (23). Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda izole İKE uygulamasının yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelendiği çalışma sayısı azdır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalar ve sağlıklı kontrollerle yapılan tanımlayıcı bir çalışmada inspiratuar kas kuvveti ile yaşam kalitesi korale bulunmamıştır (24). Bizim incelediğimiz çalışmaya göre izole İKE uygulaması inspiratuar kas gücünü arttırmaya rağmen yaşam kalitesi üzerinde anlamlı etki göstermemiştir. Bahsi geçen iki çalışmada da MLHF anketi kullanılmıştır. Bu anket pulmoner hipertansiyon hastalarında yaşam kalitesini

değerlendirmek için kullanılan geçerli, tutarlı ve doğru yanıt veren bir ankettir. Ayrıca PAH'lı hastalarda sonuçların önemli bir öngörücüsü olarak bildirilmiştir (25). Özetle PAH'lı hastalarda izole İKE uygulamasının ve inspiratuar kas gücünün yaşam kalitesiyle anlamlı ilişkisi olmadığı söylenmiştir. Ancak çalışma sayısının az ve yetersiz olduğu unutulmamalıdır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalara önerilen egzersiz eğitimi uygulanmadan izole uygulanan İKE'nin, hastaların genel sağlık durumlarını kötüleştirmese bile olumlu yönde etkileyeceği kanısı mevcuttur. Bu durum tek başına uygulanan İKE'nin etkilerinin belirlenmesini engellemektedir. Ancak yine de egzersiz eğitimine katılmayan ya da katılmak istemeyen PAH'lı hastalar için İKE uygulaması değerlidir. Konu ile alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda İKE uygulamasının, fonksiyonel egzersiz kapasitesini ve inspiratuar kas kuvvetini arttırdığı bildirildi. Ancak yaşam kalitesini arttırmadaki etkinliği belirsizdi.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-94.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):177.
- Milne ENC. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: The plain chest radiograph. *Radiographics*. 2012;32(4):1085-7.
- Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(2):1800332.
- Panagiotou M, Peacock AJ, Johnson MK. Respiratory and limb muscle dysfunction in pulmonary arterial hypertension: A role for exercise training? *Pulm Circ*. 2015;5(3):424-34.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-e64.
- Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: A review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(2):161-77.
- Talwar A, Sahni S, Verma S, Khan SZ, Dhar S, Kohn N. Exercise tolerance improves after pulmonary rehabilitation in pulmonary hypertension patients. *J Exerc Rehabil*. 2017;13(2):214-7.
- Tran D, Munoz P, Lau EMT, et al. Inspiratory Muscle Training Improves Inspiratory Muscle Strength and Functional Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Randomised Controlled Study. *Heart Lung Circ*. 2021;30(3):388-95.
- Aslan GK, Akıncı B, Yeldan I, Okumus G. A randomized controlled trial on inspiratory muscle training in pulmonary hypertension: Effects on respiratory functions, functional exercise capacity, physical activity, and quality of life. *Heart Lung*. 2020;49(4):381-7.
- Maron BA, Abman SH, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: Diagnosis, treatment, and novel advances. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;15;203(12):1472-87.
- Patel R, Aronow WS, Patel L, et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Med Sci Monit*. 2012;18(4):31-9.
- Fox BD, Kassirer M, Weiss I, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail*. 2011;17(3):196-200.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-63.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889.
- Holland AE, Singh SJ, Casaburi R, et al. Defining modern pulmonary rehabilitation: An official American thoracic society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):12-e29.
- Naeije R. Breathing more with weaker respiratory muscles in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25(1):6-8.
- Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and qu-

- ality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114(14):1482-9.
19. Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2011;81(5):394-401.
 20. Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD011285.
 21. 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. *Eur Heart J*. 2016;37(1):35-44.
 22. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;86(5):428-33.
 23. Saglam M, Arikan H, Vardar-Yagli N, Calik-Kutukcu E, Inal-Ince D, Savci S, et al. Inspiratory Muscle Training in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;12(2):699-705.
 24. Aslan GK, Akinci B, Yeldan I, Okumus G. Respiratory muscle strength in patients with pulmonary hypertension: The relationship with exercise capacity, physical activity level, and quality of life. *Clin Respir J*. 2018;12(2):699-705.
 25. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J*. 2006;28(4):808-15.