



doi • 10.5578/tt.9771

Tuberk Toraks 2015;63(3):178-184

Geliş Tarihi/Received: 05.05.2015 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 21.06.2015

KLİNİK ÇALIŞMA
RESEARCH ARTICLE

Pulmoner hipertansiyonlu KOAH'lı olgularda pulmoner rehabilitasyon etkinliği

İpek CANDEMİR¹
Pınar ERGÜN¹
Dicle KAYMAZ¹
Neşe DEMİR¹
Cennet Filiz TAŞDEMİR¹
Nurcan EGESEL¹
Fatma ŞENGÜL¹

¹ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pulmoner Rehabilitasyon ve Evde Bakım Merkezi, Ankara, Türkiye

¹ Clinic of Pulmonary Rehabilitation and Home Care Unit, Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Hospital, Ankara, Turkey

ÖZET

Pulmoner hipertansiyonlu KOAH'lı olgularda pulmoner rehabilitasyon etkinliği

Giriş: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), en sık sekonder pulmoner hipertansiyon (PH) nedenleri arasındadır. Günümüzde pulmoner rehabilitasyon (PR), KOAH tanılı olguların standart tedavisinde yer alması önerilen yöntemlerdendir. Bu çalışmada, PH olan KOAH tanılı olgularda multidisipliner pulmoner rehabilitasyon etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Hastalar ve Metod: 2008-2013 yılları arasında merkezimize başvuran 88 stabil KOAH tanılı olgu çalışmaya alındı. 2009 ERS/ESC Rehberine göre ekokardiyografik olarak olasılık dışı Grup 1, mümkün ve olası PH olan olgular Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Olguların KOAH dışında pulmoner hipertansiyon nedeni bulunmuyordu. Tüm olgulara kişiye özel multidisipliner, ortalama sekiz hafta süren pulmoner rehabilitasyon (PR) programı uygulandı. PR programı öncesi ve sonrası dispne algıları MRC dispne skalası, sağlıklı ilişkili yaşam kaliteleri S. George yaşam kalitesi anketi (SGRQ), egzersiz kapasiteleri ise Artan Hızda Mekik Yürüme Testi (AHMYT) ve Endurans Mekik Yürüme Testi (EMYT) ile ve vücut kompozisyonları biyoelektriksel impedans yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: Tüm olgularda, PR sonrası vücut kompozisyonları [Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $p=0.013$], yaşam kaliteleri (SGRQ semp., aktivite, total $p<0.001$), dispne algıları (MRC $p<0.001$) ve egzersiz kapasitelerinde (AHMYT, EMYT, VO_2 peak $p<0.001$) istatistiksel anlamlı kazanımlar izlendi. İki grubun kazanımları karşılaştırıldığında Grup 2'nin EMYT kazanımının istatistiksel olarak anlamlı fazla izlendi ($p=0.002$).

Sonuç: Pulmoner rehabilitasyon; PH olan KOAH tanılı olgularda da etkin ve güvenli bir yaklaşımdır. PH'li KOAH'lı olgular direkt gözetimli egzersiz eğitimi ve kronik hastalık yönetimi için pulmoner rehabilitasyon programlarına yönlendirilmeli ve kişiye özel PR programları yapılandırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: KOAH, pulmoner hipertansiyon, rehabilitasyon

SUMMARY

Pulmonary rehabilitation efficiency in COPD patients with pulmonary hypertension

Introduction: COPD is among the most common causes for secondary pulmonary hypertension (PH). Pulmonary rehabilitation (PR) is recommended in the standard treatment of COPD. In this study, efficiency of multidisciplinary PR in COPD patients with PH was examined.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. İpek CANDEMİR

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pulmoner Rehabilitasyon ve Evde Bakım Merkezi, ANKARA - TURKEY

e-mail: ipekcaqli@yahoo.com

Patients and Methods: 88 patients stable COPD patients who applied to our center between 2008-2013 were enrolled. Un-likely PH patients were grouped as Group 1 while possible and likely PH cases were accepted as Group 2. There were no other cause for PH. All the patients received patient-specific, multidisciplinary 8-week PR. Dyspnea perception was assessed via MRC dyspnea scale, health-related quality of life with S. George life quality questionnaire, exercise capacity via incremental shuttle walking test and endurance shuttle walking test and body composition via bioelectrical impedance test before and after PR program.

Results: In all the patients there were significant improvements in body composition (BMI $p=0.013$), quality of life (SGRQ semp., activity, total $p<0.001$), dyspnea perception (MRC $p<0.001$) and exercise capacity (ISWTT, ESWT, VO_2 peak $p<0.001$) after PR program. Improvements in Group 2 were observed to be significantly greater.

Conclusion: PR is an effective and safe option in COPD patients with PH. These patients should be directed to PH programs for supervised exercise training and chronic disease management and patient-specific PR programs should be established.

Key words: COPD, pulmonary hypertension, rehabilitation

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sık alevlenmelerle karakterize, komorbiditelerin eşlik ettiği kısmen geridöndürebilir kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. KOAH'ın prevelansının yüksek olmasına bağlı olarak, KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyon (PH), PH nedenlerinin arasında en sık görülen nedenlerinden biridir (1). Yapılan çalışmalarda, KOAH tanılı olgularda PH prevelansı %30-70 arasında bulunmuştur (2-4). Bu olguların çoğunun, ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) 20-35 mmHg iken, olguların %3-5'inde 35-40 mmHg arasında olduğu görülmüştür (5). PH prevelansı hafif, orta KOAH'ta ise, bilinmemekle beraber, ilerlemiş, hipoksik olgularda daha sık görülmektedir (1).

KOAH'ta PH, fonksiyonel kapasiteyi etkilemesinin yanında, sağkalım öngörücüsüdür (6-8). Ek olarak, akut atak nedeni ile hastaneye yatış belirleyicisi olarak bilgisayarlı tomografide genişlemiş pulmoner arter çapı bulunmuştur (9). Tanısında girişimsel olmayan en iyi test, Doppler ekokardiyografidir. PH tanısı kesinleştirildikten sonra, öncelikli KOAH tedavisi optimize edilmeli, komorbiditeleri ekate edilmeli ve oksijen gereksinimi değerlendirilip pulmoner rehabilitasyon (PR) programlarına yönlendirilmelidir (1).

Bu çalışmada amacımız, 2009 ERS/ESC Rehberinin ekokardiyografik değerlendirmeye göre PH mümkün, olası olan KOAH tanılı olgularda multidisipliner pulmoner rehabilitasyon etkinliğini incelemektir.

MATERYAL ve METOD

2008-2013 yılları arasında merkezimizde PR programını tamamlayan 88 stabil KOAH tanılı olguların verileri, onamları alındıktan sonra retrospektif çalışmaya alınmıştır. Tüm olgularda KOAH dışında pulmoner hipertansiyona neden bulunmamaktadır. Tüm

olgulara ekokardiyografi yapılmıştır. 2009 ERS/ESC Rehberine göre ekokardiyografik olarak olasılık dışı grup 1, mümkün ve olası PH olan olgular Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) alanların sayısı belirlenmiştir. Tablo 1'de olguların demografik özellikleri ve USOT alanların sayısı verilmiştir.

Hariç tutma kriterleri; hipertansiyon, kardiyak ritim bozuklukları, konjatif kalp yetmezliği, kalp kapağı hastalığı, bağ dokusu hastalıkları, intertisyel akciğer hastalıkları, uyku bozuklukları, kronik pulmoner tromboemboli, geçirilmiş tüberküloz öyküsü, pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği (KPFA), kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları olarak belirlenmiştir.

Tüm olguların, PR programı öncesi ve sonrası dispne algıları MRC dispne skalası, sağlıklı ilişkili yaşam kaliteleri S. George yaşam kalitesi anketi (SGRQ), egzersiz kapasiteleri ise Artan Hızda Mekik Yürüme Testi (AHMYT) ve Endurans Mekik Yürüme Testi (EMYT) ile ve vücut kompozisyonları biyoelektriksel impedans yöntemi ile değerlendirilmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden vücut ağırlığının, yağsız vücut kitle indeksi (YVKİ) ise, yağsız vücut kitesinin metre cinsinden boyun karesine bölünerek bulunmuştur. VO_2 peak, "4.19 + 0.025 x AHMYT mesafesi" formülünden hesaplanmıştır (10).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve USOT alanların sayısı

	Grup 1	Grup 2
Cinsiyet (E/K)	41 / 3	42 / 2
Yaş (Yıl)	61.7 ± 5.2	61.5 ± 6.7
Sigara (paket/yıl)	55.9 ± 28.8	44.9 ± 32.2
Sistolik PAB (mmHg)	31.0 ± 4.0	43.6 ± 5.6
USOT (+ / -)	19 / 25	29 / 15

PAB: Pulmoner arter basıncı, USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi.

Pulmoner rehabilitasyon programı; egzersiz eğitimi: alt ve üst ekstremitelere kaslarına yönelik endurans ve güçlendirme eğitimi, solunum egzersizleri, bronş hijyen teknikleri ve nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri eğitimi, vücut kompozisyonu değerlendirilmesi ve destek tedavi, psikososyal değerlendirme ve destek tedavisi, hasta ve hasta yakınlarının eğitimini içermiştir. Eğitim programları, iki göğüs hastalıkları uzmanı, iki fizyoterapist, bir hemşire, bir diyetisyen, bir psikolog tarafından verilmiştir.

Egzersiz eğitimi, kişiye özel yapılandırılan, minimum sekiz hafta haftada ikisi pulmoner rehabilitasyon merkezinde biri evde olmak üzere haftada üç gün, alt ve üst ekstremitelere aerobik ve güçlendirme eğitimini içermiştir. Egzersiz eğitimi, statik bisiklet (15 dakika), yürüme bandı (15 dakika), üst ve alt ekstremitelere güçlendirme eğitimi (5-10 dakika), gevşeme ve solunum egzersizleri (15-20 dakika) olmak üzere toplamda günlük 70-90 dakika olarak uygulanmıştır. Egzersiz yoğunluğu statik bisiklette iş yükünün %50'si ve yürüme bandında AHMYT'den hesaplanan peak VO_2 'nin %60-80'i olarak başlandı ve hastanın uyumuna ve takibine göre egzersiz yoğunluğu artırıldı. Egzersiz eğitimi, fizyoterapistlerce yakından takip edilerek yapılmıştır. Egzersiz boyunca saturasyon, kalp hızı ve kan basıncı takipleri yapıldı ve ihtiyacı olan olgularda saturasyonu %90 üzerinde tutacak şekilde nazal oksijen desteği verilmiştir. PH olan veya EMYT 10 dakika altında tamamlayan olgularda, endurans eğitimi 1-2 dakikalık dinlenme periyodları halinde aralıklı olarak uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Statistical Software (SPSS 18) kullanıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel yöntem olarak bağımlı değişkenler için eşleştirilmiş T testi, bağımsız değişkenler için bağımsızlık T testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya PR programını tamamlayan 88 stabil KOAH tanılı olgu alındı. Tüm olguların yaş ortalaması 61.6 ± 5.9 y, en yüksek sistolik PAB değeri 55 mmHg, en düşük 25 mmHg iken, ortalama değer 37.3 ± 7.9 mmHg olarak bulunmuştur. Tüm olgularda, PR sonrası vücut kompozisyonları (VKİ $p=0.013$), yaşam kaliteleri (SGRQ semptom, aktivite, total $p<0.001$), dispne algıları (MRC $p<0.001$) ve egzersiz kapasitelerinde (AHMYT, EMYT, VO_2 peak $p<0.001$) istatistiksel anlamlı kazanımlar izlenmiştir.

Ekokardiyografik değerlendirmeye göre iki gruba ayrılan olguların ortalama yaş, %FEV₁ benzerdi. GOLD postbronkodilatör spirometrik değerlendirmeye göre Grup 1'de 1 olgu Evre 1, 3 olgu Evre 2, 27 olgu Evre 3, 13 olgu Evre 4 iken, Grup 2'de 2 olgu solunum fonksiyon testine koopere olmazken 9 olgu Evre 2, 14 olgu Evre 3 ve 19 olgu Evre 4 olduğu görülmüştür. GOLD birleşik değerlendirmeye göre gruplardaki dağılım Tablo 2'de görülmektedir.

İki grubun PR başlangıç ve bitiş değerleri Tablo 3'de görülmektedir. Grupların MRC, AHMYT, EMYT, VO_2 peak değerlerindeki kazanımları karşılaştırıldığında Grup 2'deki EMYT artışı Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.002$).

Tüm olguların USOT kullanım durumuna göre iki gruba ayrıldığında, USOT kullanan grupta EMYT başlangıç değerinin diğer gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Fakat bitiş EMYT mesafeleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca her iki grubun AHMYT, EMYT, VO_2 peak kazanımları arasında da istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Tablo 4'te tüm olguların USOT kullanma durumuna göre egzersiz kapasiteleri görülmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ekokardiyografik değerlendirmeye göre olası ve mümkün PH olan KOAH tanılı olgularda PH olasılık dışı olgulara göre dispne algısı daha yüksek olup, evre ve USOT kullanımından bağımsız olarak PR sonrası dispne algısı, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde benzer olduğu görülmüştür. PR programlarında sonuç ölçümü olarak dayanıklılık süresinde değişim en fazla kabul gören ve etkinlikle en fazla korele olduğu gösterilmiş başlıktır. Bu çalışmada, PH olan KOAH tanılı olgularda, dayanıklılık süresindeki artış PH olmayan gruba göre hem istatistiksel hem de minimal klinik olarak anlamlı düzeyin üzerinde bulunmuştur.

Tablo 2. GOLD birleşik değerlendirmeye göre gruplardaki dağılım

Birleşik değerlendirme	Grup 1	Grup 2
A	1	6
B	3	3
C	7	2
D	33	31

Tablo 3. Grupların PR öncesi ve sonrası ortalama değerleri

Kaydedilen parametreler	Grup 1		Grup 2	
	PR Öncesi	PR Sonrası	PR Öncesi	PR Sonrası
VKİ	24.3 ± 4.9	24.6 ± 4.6	23.9 ± 4.4	24.1 ± 4.2
YVKİ	18.8 ± 2.2	18.8 ± 2.1	18.6 ± 2.0	18.7 ± 1.7
MRC	3.0 ± 0.6	2.4 ± 0.5	3.3 ± 0.8	2.5 ± 0.8
%FVC	58.4 ± 14.1	58.0 ± 18.0	55.5 ± 21.4	58.4 ± 20.5
%FEV ₁	35.7 ± 13.0	36.1 ± 15.7	35.4 ± 17.8	36.4 ± 18.0
AHMYT (metre)	228 ± 103	280 ± 110	234 ± 131	290 ± 137
EMYT (dakika)	7.9 ± 6.1	9.3 ± 7.1	6.3 ± 5.9	12.3 ± 7.8
VO ₂ peak (mL/kg/dakika)	9.8 ± 2.5	11.1 ± 2.7	10.0 ± 3.2	11.4 ± 3.4
SGRQ – semptom	69.2 ± 14.7	45.8 ± 14.6	66.1 ± 13.6	47.5 ± 16.0
SGRQ – aktivite	70.0 ± 17.6	47.7 ± 12.3	72.9 ± 19.4	45.6 ± 17.0
SGRQ – etkilim	57.1 ± 19.9	20.8 ± 11.5	52.6 ± 18.6	54.1 ± 10.0
SGRQ – total	63.2 ± 15.5	33.1 ± 9.0	62.2 ± 16.0	32.7 ± 12.8

VKİ: Vücut kitle indeksi, YVKİ: Yağsız vücut kitle indeksi, AHMYT: Artan hızda mekik yürüme testi, EMYT: Endurans mekik yürüme testi, SGRQ: S. George yaşam kalitesi anketi.

Tablo 4. Tüm olguların USOT kullanma durumuna göre egzersiz kapasiteleri

	USOT kullanmayanlar (n= 40)		USOT kullananlar (n= 48)	
	PR Öncesi	PR Sonrası	PR Öncesi	PR Sonrası
AHMYT (metre)	285 ± 118	334 ± 119	186 ± 97	245 ± 114
EMYT (dakika)	9.3 ± 6.6	12.8 ± 7.2	5.3 ± 4.9	10 ± 7.7
VO ₂ peak (mL/kg/dakika)	11.3 ± 2.9	12.5 ± 2.9	8.8 ± 2.4	10.2 ± 2.8

AHMYT: Artan hızda mekik yürüme testi, EMYT: Endurans mekik yürüme testi.

KOAH olgularında evreden bağımsız olarak PR ile egzersiz kapasitesinde kazanımlar görülmüştür (11). KOAH'ta dispnenin önemli mekanizmaları, dinamik hiperinflasyon, ventilatuar talepte artış, solunum kas güçsüzlüğü ve çoğu olguda ek olarak hipoksemi ve hiperkapnidir (12). Solunum fonksiyon testlerinden FEV₁ ve inspiratuar kapasite ile 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirilen egzersiz kapasitesi arasında ciddi korelasyon görülmüştür (13). Birkaç fizyolojik çalışmada, pulmoner arter basıncının egzersizle artmasının dispne algısında artışına katkısı olduğu gösterilmiştir (14,15). KOAH tanılı olgularda, ortalama PAB artışında yıllık artış 0.5-1.5 mmHg olarak bulunmuştur (16,17). Hipoksemisi olanlarda yıllık artış daha fazla olmaktadır (1). KOAH tanılı ve ortalama PAB 40 mmHg ve üzeri (ciddi PH) olan olgularda dolaşımsal kısıtlılık ön plandayken, ciddi PH olmayan KOAH tanılı olgularda ventilatuar kısıtlılık ön planda olduğu gösterilmiştir (18). Yapılan diğer çalışmalarla da, ciddi PH olan KOAH tanılı olgularda, egzersiz dispnesinde pulmoner hemodinaminin rol aldığı desteklenmiştir (19).

Egzersiz ile pulmoner arter basıncında artış olmaktadır. Bu artış, akım artışı, hipoksi ve intratorasik basınç dalgalanmasına bağlı olarak meydana gelebilmektedir (20). İstirahat halinde pulmoner hemodinamik parametreleri normal olan 2/3 KOAH tanılarda bile bu durum görülebilmektedir (21,22).

İleri evre 362 KOAH tanılı olguda yapılan bir çalışmada, yüksek ortalama PAB değeri, düşük 6DYT mesafesi ile ilişkili olarak bulunmuştur (23). Yapılan çalışmalarda, çeşitli nedenlere bağlı ciddi PH olsa dahi, medikal tedavilere ek olarak direk gözetimli egzersiz eğitimi ile (solunum kas eğitimi dahil), prognostik öneme sahip olan yaşam kalitesi, VO₂ peak ve 6DYT mesafesi gibi parametrelerde kazanımlar görülmüştür (24-27). Bizim çalışmamızda da yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VO₂ peak değerlerinde kazanımlar izlenmiştir.

Ortalama arter basıncı 36.6 mmHg olan 23 PH tanılı (çeşitli nedenlere bağlı PH), PR programına alınmış olgularla yapılan çalışmada, başlangıç 6DYT mesafesi 250 m altında yürüyenlerde, PR sonrası kazanım

86 m iken, 250 m üzeri olanlarda kazanım 52 m olarak ve tüm olgularda SGRQ ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde artış bulunmuştur (28). Diğer kronik akciğer hastalıkları ile yapılan çalışmalarda da, başlangıç 6DYT mesafeleri yüksek olanlarda kazanımların daha az olduğu görülmüştür (29-32). Başlangıç 6DYT mesafesi 350 m civarı olan PH olan olguların PR sonrası kazanımlarının 50 m civarında bulunmuştur (24,30,33-35). Bizim çalışmamızda, tüm olguların başlangıç AHMYT mesafeleri 250 m altında ve kazanımları Grup 1'de 52 m, diğerinde 56 m olarak bulundu. Fakat, iki grubun başlangıç AHMYT mesafesi ve kazanımları benzer olsa da, dayanıklılık süreleri başlangıçta PH olan olgularda daha düşük ve kazanımları daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca bu olguların, dispne algıları daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer olarak, 183 farklı PH nedenleri olan olgularla yapılan çalışmada, tüm olgularda egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel sınıfta artış izlenirken, WHO fonksiyonel sınıf dört olan ve dispne algısı yüksek olan olgularda egzersiz kapasitesindeki kazanımların daha fazla olduğu görülmüştür (36).

Sağlıklı popülasyona göre, KOAH tanılı olgularda, egzersizle pulmoner arter ve pulmoner arter okluzyon basıncı daha fazla artış olmaktadır (37-39). Orta ve ileri evre KOAH'lılarda bu artışın daha da fazla olduğu görülmüştür. Oksijen inhalasyonu ile KOAH'ta, evreden bağımsız olarak istirahat PAB değişmezken, egzersiz sırasında özellikle orta ve ileri evre olanlarda PAB artışında önemli derecede azalma bulunmuştur (40). Amfizemi olan olgularla yapılan bir çalışmada, oksijen inhalasyonu ile 6DYT'de %12, dispne algısında %16 düzelme olduğu görülmüştür (41). KOAH tanılı olgularla yapılan başka çalışmalarda ise, istirahat hafif hipoksemisi olanlarda egzersiz sırasında oksijen desteği ile egzersiz toleransında ve dispne algısında akut düzelme izlenmiştir (40-44). Egzersizle desaturasyonundan bağımsız olarak, orta-ileri evre KOAH'lılarda, diğer evrelere göre oksijen desteği ile egzersiz kapasitesindeki artış daha belirgin olarak bulunmuştur (40). Bizim çalışmamızda da, Grup 2'nin, dayanıklılık sürelerindeki artışın daha fazla olmasının diğer bir nedeni, olguların PAB değerlerinin ciddi PH değerlerinde olmaması, PH egzersiz kısıtlılık nedenleri arasında olmaması ve egzersiz eğitimlerinin nazal oksijen desteği altında almaları olduğu düşünülmüştür.

SONUÇ

KOAH bağlı PH olan olguların dispne algıları yüksek, egzersiz kapasiteleri daha az olsa da, PR, bu olgularda da etkin ve güvenli bir yaklaşımdır. PH'lı KOAH'lı olgular, direkt gözetimli egzersiz eğitimi ve kronik hastalık yönetimi için pulmoner rehabilitasyon programlarına yönlendirilmeli ve kişiye özel PR programları yapılandırılmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137(Suppl 6):S39-S51.
2. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:549-55.
3. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:543-8.
4. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-85.
5. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardio* 2013;62:(Suppl 25):SD109-S16.
6. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373-80.
7. Burrows B, Kettel KJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung diseases. *N Engl J Med* 1972;286:912-8.
8. Oswald-Mammossier M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser C, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-8.
9. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmay AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbation of COPD. *N Eng J Med* 2012;367:913-21.
10. Singh, SJ, Morgan L, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994;7:2016-20.
11. Ergun P, Kaymaz D, Gunay E, Erdogan Y, Yilmaz U, Demir N, et al. Comprehensive out-patient pulmonary rehabilitation: Treatment outcomes in early and late stages of COPD. *Ann Thorac Med* 2011;6:70-6.

12. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:180-4.
13. Ciftci F, Sen E, Akkoca O, Saryal S. A comparison of cardiopulmonary exercise test and 6 minute walking test in determination of exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* 2014;62:259-66.
14. Matthay RA, Berger HJ, Davies RA, Loke J, Mahler DA, Gottschalk A, et al. Right and left ventricular exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide assessment. *Ann Intern Med* 1980;93:234-9.
15. Mahler DA, Brent BN, Loke J, Zaret BL, Matthay RA. Right ventricular performance and central circulatory hemodynamics during upright exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:722-9.
16. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducucolone A, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219-24.
17. Weitzenblum E, SautegEAU A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-8.
18. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1166-74.
19. Chaouat A, Minai OA. Pulmonary hypertension in patients with COPD. *Eur Respir Monogr* 2012;57:138-47.
20. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912-8.
21. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration* 1991;58:304-10.
22. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, Skjønberg OH. Relationship between exercise desaturation and pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 2004;24:580-6.
23. Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest* 2009;136:412-9.
24. 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* 2011;81:394-401.
25. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Crit Care Med* 2000;161:487-92.
26. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319-24.
27. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, Ulrich S, Maggiorini M, Jenni R, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J* 2006;28:808-15.
28. Raskin J, Qua D, Marks T, Sulica R. A retrospective study on the effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary hypertension. *Chron Respir Dis* 2014;11:153-62.
29. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer 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;114:1482-89.
30. Mainguy V, Maltais F, Saey D, Gagnon P, Martel S, Simon M, et al. Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30:319-23.
31. Ferreira A, Carvey C, Conners GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442-7.
32. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1278-82.
33. Chan L, Chin LM, 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;143:333-43.
34. Mainguy V, Maltais F, Saey D, Gagnon P, Martel S, Simon M, et al. Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2010;65:113-7.
35. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589-96.
36. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:84-92.
37. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912-18.
38. Wright JL, Lawson L, Paré PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:702-7.

39. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268-75.
40. Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, Koizumi T, Kubo K. Benefits of oxygen on exercise performance with COPD with mild hypoxemia and pulmonary hemodynamics in patients. *Chest* 2002;122:457-63.
41. Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM. Oxygen relieves breathlessness in "pink puffers". *Lancet* 1981;1:907-9.
42. Dean NC, Brown JK, Himelman RB, Doherty JJ, Gold WM, Stulbarg SM. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:941-5.
43. O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:530-5.
44. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Cassaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:77-84.