



**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA ÜST EKSTREMİTE
AEROBİK EGZERSİZ EĞİTİMİNİN EGZERSİZ KAPASİTESİ VE YAŞAM
KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Gülşah BARĞI

**DOKTORA TEZİ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

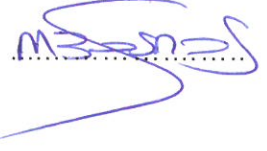
KASIM 2017

Gülşah BARĞI tarafından hazırlanan "Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Üst Ekstremitte Aerobik Egzersiz Eğitiminin Egzersiz Kapasitesi ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan : Prof. Dr. Tülin DÜGER

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

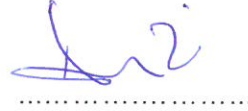
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

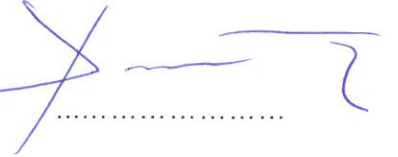
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Doç. Dr. Deran OSKAY

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

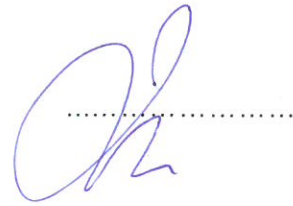
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Doç. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT

Hematoloji Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma

Tarihi: 27/11/2017

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

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Gülşah BARĞI
27/11/2017

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA ÜST EKSTREMİTE AEROBİK EGZERSİZ EĞİTİMİNİN EGZERSİZ KAPASİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Gülşah BARĞI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Kasım 2017

ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hastalarında egzersiz kapasitesi, kas kuvveti, yaşam kalitesi, fiziksel aktivite seviyesi, yorgunluk ve ruh hali kötüleşmektedir. Bu parametreler üzerine HKHN alıcılarında çeşitli egzersiz eğitimlerinin iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Bu süreçte çoğunlukla alt ekstremiteye uygulanan egzersizler sebebiyle alıcıların alt ekstremita kas kuvveti korunurken, üst ekstremita kas kuvveti ve egzersiz kapasitesi azalmaktadır. İleriye dönük, rastgellenmiş, kontrollü, tek kör planlanmış bu çalışmanın amacı, HKHN alıcılarında üst ekstremita aerobik egzersiz eğitiminin (ÜEAEE) solunum fonksiyonları, egzersiz kapasitesi, dispne, kas ve öksürük kuvveti, fiziksel aktivite, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini araştırmaktır. Eğitim grubundaki alıcılara (n=16) ÜEAEE (maksimum kalp hızının %60-80'inde, 30 dk/gün, 3 gün/hafta, 6 hafta) uygulandı. Kontrol grubundaki alıcılara (n=16) ev programı olarak alternatif kol hareketleri ve solunum egzersizleri birlikte verildi. Solunum fonksiyonları, egzersiz kapasitesi, dispne, kas ve öksürük kuvveti, fiziksel aktivite, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon değerlendirildi. Grupların demografik ve klinik özellikleri benzerdi ($p>0,05$). Eğitim grubunda egzersiz kapasitesi, kalp hızı rezervi, solunum kas kuvveti, uyku süresi ve yaşam kalitesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı iyileşti ($p<0,05$). Solunum fonksiyonları, dispne, periferik kas ve öksürük kuvveti, fiziksel aktivite, yorgunluk, anksiyete ve depresyondaki değişim gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Eğitim grubunda FEV₁/FVC, PEF, egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, uyku süresi, yaşam kalitesi, depresyon ve iş yükü istatistiksel anlamlı düzeldi; kontrol grubunda egzersiz kapasitesi, dispne, kuadriseps femoris kas kuvveti ve yaşam kalitesi istatistiksel anlamlı arttı, toplam enerji harcaması ve anksiyete azaldı ($p<0,05$). ÜEAEE egzersiz kapasitesi, solunum kas kuvveti, uyku süresi ve yaşam kalitesini iyileştirir, etkin ve güvenlidir.

Bilim Kodu : 1024

Anahtar Kelimeler : Hematopoetik kök hücre nakli, üst ekstremita, aerobik egzersiz eğitimi, egzersiz kapasitesi, kas kuvveti, fiziksel aktivite

Sayfa Adedi : 134

Danışman : Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF UPPER EXTREMITY AEROBIC
EXERCISE TRAINING ON EXERCISE CAPACITY AND QUALITY OF LIFE IN
HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION RECIPIENTS

(Ph. D. Thesis)

Gülşah BARĞI

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

November 2017

ABSTRACT

Exercise capacity, muscle strength, quality of life (QOL), physical activity level, fatigue and mood deteriorate in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients. Healing effects of exercise trainings on aforementioned parameters demonstrated in recipients. While lower extremity muscle strength is preserved during process owing to lower extremity exercises, upper extremity muscle strength and exercise capacity are decreased in recipients. Investigating effects of upper extremity aerobic exercise training (UEAET) on pulmonary function, exercise capacity, dyspnea, muscle and cough strength, physical activity, QOL, fatigue, anxiety and depression in recipients was aimed in this prospective, randomized controlled, single-blinded study. UEAET (60-80% of maxHR, 30 min/day, 3 days/week, 6 weeks) was applied to intervention group (IG) (n=16). Alternate, combined arm and breathing exercises were applied to control group (CG) (n=16) at home. Pulmonary function, exercise capacity, dyspnea, muscle and cough strength, physical activity, QOL, fatigue, anxiety and depression were evaluated. Baseline characteristics were similar in groups ($p>0,05$). Exercise capacity, heart rate reserve, respiratory muscle strength, sleep duration and QOL significantly improved in IG compared with CG ($p<0,05$). Changes in pulmonary functions, dyspnea, peripheral muscle and cough strength, physical activity, fatigue, anxiety and depression were similar between groups ($p>0,05$). The FEV₁/FVC, PEF, exercise capacity, dyspnea, muscle and cough strength, sleep duration, QOL, depression and workload significantly improved within IG; exercise capacity, dyspnea, quadriceps femoris muscle strength and QOL were significantly increased, total energy expenditure and anxiety were decreased within CG ($p<0,05$). The UEAET, effective and safe, improves exercise capacity, respiratory muscle strength, sleep duration and QOL.

Science Code : 1024

Keywords : Hematopoietic stem cell transplantation, upper extremity,
aerobic exercise training, exercise capacity, muscle strength,
physical activity

Page Number : 134

Advisor : Assoc. Prof. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

TEŞEKKÜR

Tezin planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, sonuçların yorumlanmasında ve tezin her aşamasında akademik bilgi ve deneyimleri ile tezime büyük katkıda bulunan, değerli fikirleri ile yol gösteren, tüm desteğiyle yanımda olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ'ye,

Tezin veri toplama aşamasında hastaların yönlendirilmesi ve takipleri sırasındaki desteği için Sayın Prof. Dr. Münci YAĞCI'ya, Doç. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT'a,

Tezin yapım aşamasında emek ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Sayın Sayın Dr. Fzt. Burcu CAMCIOĞLU, Uzm. Fzt. Hanım Eda GÖKTAŞ, Uzm. Fzt. Zeynep Pelin Uğraş DÜNDAR, Fzt. Zeliha ÇELİK, Fzt. Selin BAYRAM ve Fzt. Hazal İnci AYAS'a,

Tüm hayatım boyunca benden manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çok sevdiğim aileme,

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

Doktora eğitimim süresince sağladığı burs vasıtasıyla bana destekte bulunan TÜBİTAK'a çok teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Hematolojik Maliniteler	5
2.1.1. Tanımlanması	5
2.1.2. Hematolojik malinitelerin sık görülen tipleri.....	5
2.2. Hematolojik Malinitelerin Sıklıkla Uygulanan Tıbbi Tedavileri	8
2.2.1. Kemoterapi	8
2.2.2. Radyoterapi	9
2.2.3. Cerrahi.....	9
2.3. Hematolojik Maliniteler İçin HKHN	9
2.1.1. Tanımı	9
2.3.2. Amacı	10
2.3.3. Kök hücre biyolojisi	10
2.3.4. Donör tipleri.....	10
2.3.5. Donörden kaynağına göre nakil tipleri	11
2.3.6. Kök hücre kaynakları	12

	Sayfa
2.3.7. HKHN aşamaları	13
2.3.8. HKHN sonrasında görülebilen komplikasyonlar	16
2.4. HKHN'nin Vücut Sistemleri Üzerine Etkileri	20
2.4.1. Egzersiz kapasitesinin azalması	22
2.4.2. Solunum ve periferik kas etkilenimi.....	23
2.4.3. Akciğerlerin etkilenimi.....	25
2.4.4. Öksürük kuvvetinin etkilenimi.....	26
2.4.5. Fiziksel inaktivite	27
2.4.6. Yaşam kalitesi etkilenimi	28
2.4.7. Yorgunluk.....	29
2.4.8. Anksiyete ve depresyon	30
2.5. HKHN'de Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamaları	30
2.5.1. Dirençli ve aerobik egzersiz eğitimi.....	31
2.5.2. Solunum kas eğitimi	33
2.5.3. Egzersiz eğitimi kontraendikasyonları	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Bireyler.....	37
3.2. Yöntem.....	38
3.2.1. Çalışma tasarımı	38
3.2.2. Körlük.....	38
3.2.3. Değerlendirme yöntemleri	39
3.3. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi	48
3.4. İstatistiksel analiz.....	49
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA.....	79

	Sayfa
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	99
KAYNAKLAR.....	105
EKLER.....	127
EK-1.	128
EK-2.	131
ÖZGEÇMİŞ.....	134



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Miyeloid ve lenfoid kan hücre bozukluklarında oluşan hastalıklar	5
Çizelge 2.2. HKHN'nin GvHH dışı erken dönemde görülen komplikasyonları ve geç yan etkileri	16
Çizelge 4.1. Grupların cinsiyet dağılımının karşılaştırılması	51
Çizelge 4.2. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	51
Çizelge 4.3. Grupların beden kitle indeksi tiplerinin karşılaştırılması	51
Çizelge 4.4. Grupların medeni hallerinin karşılaştırılması.....	52
Çizelge 4.5. Grupların nakil yaşlarının karşılaştırılması.....	52
Çizelge 4.6. Grupların kan grupları dağılımının karşılaştırılması	52
Çizelge 4.7. Grupların tanı dağılımlarının karşılaştırılması.	53
Çizelge 4.8. Grupların hastalık ve nakille ilgili sürelerinin karşılaştırılması	53
Çizelge 4.9. Grupların nakil öncesi kemoterapi ve radyoterapi uygulanma durumlarının karşılaştırılması.	53
Çizelge 4.10. Grupların nakil öncesi uygulanan kemoterapi seri sayılarının karşılaştırılması	54
Çizelge 4.11. Grupların nakil öncesi ECOG ve Karnofsky performans ölçekleri seviyelerinin karşılaştırılması.....	54
Çizelge 4.12. Grupların nakil tipleri ve kök hücre kaynaklarının karşılaştırılması	54
Çizelge 4.13. Gruplardaki allojeneik alıcıların donör tiplerinin karşılaştırılması	55
Çizelge 4.14. Gruplardaki otolog alıcıların mobilizasyon rejimlerinin karşılaştırılması	55
Çizelge 4.15. Grupların hazırlama rejiminde kullanılan ilaçların karşılaştırılması	55
Çizelge 4.16. Grupların hazırlama rejiminde TBI uygulama oranlarının karşılaştırılması	56
Çizelge 4.17. Gruplardaki allojeneik alıcılarda akut ve kronik GvHH görülme ve kortikosteroid kullanma oranlarının karşılaştırılması	56

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.18. Grupların HKHN sonrası nötropeni, ateşli gün sayıları ve engrafman günlerinin karşılaştırılması	56
Çizelge 4.19. Grupların sigara öykülerinin karşılaştırılması	57
Çizelge 4.20. Grupların sigara içiminin karşılaştırılması	57
Çizelge 4.21. Gruplardaki alıcılarda egzersiz eğitimi öncesinde görülen belirti ve bulguların oranlarının karşılaştırılması	57
Çizelge 4.22. Gruplardaki alıcıların egzersiz eğitimi öncesi kan değerlerinin karşılaştırılması	58
Çizelge 4.23. Grupların egzersiz eğitimi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması	58
Çizelge 4.24. Grupların egzersiz eğitimi öncesi modifiye AHMYT başlangıç değerlerinin karşılaştırılması	59
Çizelge 4.25. Grupların egzersiz eğitimi öncesi 6DYT başlangıç değerlerinin karşılaştırılması	60
Çizelge 4.26. Grupların egzersiz eğitimi öncesi aktivite sırasındaki nefes darlığı algısı puanlarının karşılaştırılması	60
Çizelge 4.27. Grupların egzersiz eğitimi öncesi MMRC dispne ölçeği puanlarının karşılaştırılması	61
Çizelge 4.28. Grupların egzersiz eğitimi öncesi solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması	61
Çizelge 4.29. Grupların egzersiz eğitimi öncesi öksürük kuvveti değerlerinin karşılaştırılması	61
Çizelge 4.30. Grupların egzersiz eğitimi öncesi periferik kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması	62
Çizelge 4.31. Grupların egzersiz eğitimi öncesi fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması	62
Çizelge 4.32. Grupların egzersiz eğitimi öncesi EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçek puanlarının karşılaştırılması	63
Çizelge 4.33. Grupların egzersiz eğitimi öncesi Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarının karşılaştırılması	63
Çizelge 4.34. Grupların egzersiz eğitimi öncesi Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği puanlarının karşılaştırılması	63

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.35. Eğitim grubunun egzersiz eğitimi öncesi, sonrası takip parametreleri ve bu parametrelerin egzersiz eğitimi öncesi sonrası değişimi	65
Çizelge 4.36. Grupların egzersiz eğitimi sonrası solunum fonksiyon testi parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması	51
Çizelge 4.37. Grupların egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası ölçülen modifiye AHMYT başlangıç ve fark değerleri ile test sonuçlarındaki değişimlerin karşılaştırılması	67
Çizelge 4.38. Grupların egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası 6DYT başlangıç ve fark değerleri ile test sonuçlarındaki değişimlerin karşılaştırılması	69
Çizelge 4.39. Grupların egzersiz eğitimi sonrası aktivite sırasındaki nefes darlığı puanları değişimlerinin karşılaştırılması	69
Çizelge 4.40. Grupların egzersiz eğitimi sonrası MMRC dispne ölçeği puanları değişimlerinin karşılaştırılması	70
Çizelge 4.41. Grupların egzersiz eğitimi sonrası solunum kas kuvveti değişimlerinin karşılaştırılması	71
Çizelge 4.42. Grupların egzersiz eğitimi sonrası periferik kas kuvveti değişimlerinin karşılaştırılması	72
Çizelge 4.43. Grupların egzersiz eğitimi sonrası öksürük kuvveti değişimlerin karşılaştırılması	72
Çizelge 4.44. Grupların egzersiz eğitimi sonrası fiziksel aktivite parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması	73
Çizelge 4.45. Grupların egzersiz eğitimi sonrası EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçek puanlarındaki değişimlerin karşılaştırılması	74
Çizelge 4.46. Grupların egzersiz eğitimi sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarındaki değişimlerin karşılaştırılması	74
Çizelge 4.47. Grupların egzersiz eğitimi sonrası Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği puanlarındaki değişimlerin karşılaştırılması	75

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Eğitim ve kontrol grubu alıcılarının CONSORT akış diyagramı	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklamalar

%	Yüzde
µL	Mikro Litre
mg	Miligram
kg	Kilogram
Gy	Guyton
m	Metre
<	Küçük
ml	Mililitre
kg	Kilogram
dk	Dakika
>	Büyük
≤	Küçük Eşit
≥	Büyük Eşit
=	Eşit
g	Gram
dl	Desilitre
mm ³	Milimetre Küp
°C	Santigrat Derece
L	Litre
m ²	Metre Kare
sn	Saniye
cmH ₂ O	Santimetre Su
N	Newton
Nm	Newton Metre
kgF	Kilogramkuvvet
°	Derece
$\bar{x} \pm ss$	Ortalama ve Standart sapma
%95CI	%95 Güven Aralığı
n	Örneklem Sayısı
Δ	Test Bitiş ve Başlangıç Fark Değerleri

Kısaltmalar

Açıklamalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHMYT	Artan Hızda Mekik Yürüme Testi
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
6DYT	6-Dakika Yürüme Testi

AML	Akut Miyeloid Lösemi
ATG	Anti-Timosit Globulin
ATRA	All-Trans Retinoik Asit
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CD34+ hücre	Kök Hücreler
DLCO	Akciğer Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTCQOL	Yaşam Kalitesi Anketi
FEF_{25-75%}	Zorlu Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FEV₁	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim
fTBI	Fraksiyonel Doz Tüm Beden Işınlaması
FVC	Zorlu Vital Kapasite
G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	Granülosit-Makrofaj Koloni-Uyarıcı Faktör
GvHH	Graft-versus-Host Hastalığı
HAD	Hastane Anksiyete ve Depresyon
HAD-A	Hastane Anksiyete ve Depresyon-Anksiyete
HAD-D	Hastane Anksiyete ve Depresyon-Depresyon
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HKH	Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	Hodgkin Lenfoma
HLA	Majör Histokompatibilite Kompleks
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
mak	En Büyük
MBÖ	Modifiye Borg Ölçeği
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MEP	Maksimum Statik Ekspiratuar Basınç
MET	Metabolik Eşdeğer
min	En Küçük
MİP	Maksimum Statik İnspiratuar Basınç
MM	Multipl Miyelom
MMRC	Modifiye Medical Research Council
MPN	Miyeloproliferatif Neoplazmlar
NHL	Hodgkin Dışı Lenfoma
Ort. fark	Ortalamalar Arası Fark
PEF	Tepe Ekspiratuar Akım Hızı
PEFmetre	Tepe Öksürük Akım Hızı Ölçer
SpO₂	Oksijen Satürasyonu
TBI	Tüm Beden Işınlaması
TÖEA	Tepe Öksürük Ekspiratuar Akış
VO₂	Zirve Oksijen Tüketi

1. GİRİŞ

Hematolojik malinite kan, kemik iliği veya olası diğer organların tutulumuyla lenf nodlarını etkileyen miyeloid veya lenfatik hücrelerin tümörüdür. Lenfomalar, lösemiler, miyelomlar, miyelodisplastik sendromlar ve miyeloproliferatif hastalıkların tümü hematolojik maliniteler olup Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) yeni kanser tanılarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır [1].

Neoplastik hastalığın tipi ve evresine bağlı olarak klinik seyir tedavi, davranış ve tedaviye yanıt şekilleriyle sakin veya agresif olabilir. Hematolojik maliniteler için izle-ve-gör yaklaşımından tek veya çoklu ajan kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi, otolog ve/veya allojeneik hematopoetik kök hücre nakillerine (HKHN) uzanan çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Ayrıca hastalardaki komplikasyonları ve yan etkileri önlemek, kontrol etmek veya tedavi etmek için en iyi destek bakım sağlanmaya çalışılmaktadır [2].

Genellikle hastalar için geçerli olan tavsiye, fiziksel egzersizi ihmal etmenin neden olacağı yıkıcı sonuçları dikkate almaksızın yoğun egzersizden kaçınmak ve dinlenmek şeklinde olmaktadır. Bu tavsiyenin esas sebebi sitopenidir. Lökopeninin neden olduğu azalmış immunité enfeksiyon riskini arttırırken, şiddetli anemi ve trombositopeninin neden olduğu performansta azalma, potansiyel kanamalara neden olabilir [3]. Ayrıca hastalar yorgunluktan kaçınmak için de aktivitelerini azaltarak dinlenme yoluna giderler ve bu sebeple hastalarda kas kuvvet ve endurans kaybı görülür [4]. Ancak yoğun kemoterapi sonrasında hastalar uzamış immunosupresyon ve aplazi nedeni ile gelişen çeşitli enfeksiyonlar gibi kemoterapinin doğrudan yan etkilerine maruz kalabilmektedirler. En sık görülen yan etki yorgunluk olmakla birlikte kusma, kilo kaybı, anemi, depresyon, aerobik kapasitenin azalması, kas kuvvet kaybı, fiziksel fonksiyonlarda azalma ve yaşam kalitesinde kötüleşme hastalarda görülen doğrudan olmayan yan etkilerdir [5-7]. Yan etkileri azaltmak için verilen ek tedaviler komplikasyonları tam olarak ortadan kaldırmamaktadır [8].

Kanser ve kanserin tedavisi hastalarda fiziksel dekonduasyon, vucut kompozisyon değişiklikleri, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesinde azalma gibi bir takım yan etkiler oluşturur [9-11]. Kanserli hastaların yarısından fazlasında kaşeksi, kilo kaybı, yaşam kalitesinde kütüleşme ve sağ kalımda azalma ile sonuşlanan adipoz doku ve iskelet kasında ilerleyici atrofi görülmektedir [12]. İstirahat enerji harcamasının şeşitli mekanizmalara bağlı olarak artması kanserli hastalarda kaşeksinin nedenleri arasındadır. Kanserli hastalarda istirahat enerji harcaması artarken, daha ktu yaşam kalitesinin göstergesi olan fiziksel aktivite seviyesinin azalması ile toplam enerji harcaması azalmaktadır [12]. Sağ kalan hematolojik maliniteli hastalarda uzun-dönem anoreksiya (veya iştah kaybı) ve kilo kaybı görülmektedir [13]. Allojeneik nakil adaylarında sıklıkla görülen sarkopeni, kas kuvvetinde azalma ve yorgunluk ise, yaşam kalitesinin kötüleşmesine sebep olmaktadır [14 (a)].

Egzersizden kaşınarak sürekli istirahat eden hastalar, bu uzun tedavi sürecinde immobilizasyonun doku ve organlar üzerindeki birçok olumsuz etkilerine de maruz kalmaktadırlar. Eklem hareketlerinde, tidal hacim, dakika ventilasyonu, periferik ve solunum kas kuvvetinde azalma bu olumsuz etkiler arasında yer almaktadır [15, 16].

Tedavinin şeşitli aşamalarındaki (kemoterapi, kök hücre nakilleri gibi) hematolojik maliniteli hastalarda egzersizlerin (esneklik egzersizleri, dirençli egzersizler, aerobik egzersiz) zellikle de aerobik egzersizin (bisiklet ergometresi, koşubandı, hastane koridorunda yürüme, yürüme/koşma/bisiklet çevirme şeklinde ev programı), standart bakım uygulanan hastalara göre oksijen tüketimini, depresyonu ve yorgunluğu iyileştirdiği, kardiyorespiratuvar uygunluk, kas kuvveti ve fiziksel iyilik halini arttırdığı gösterilmiştir [17-19]. Nakil sürecinde yapılan üst ve alt ekstremitte kuvvetlendirme egzersizleri ile alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimini içeren kapsamlı rehabilitasyon programı sonrası alıcılarda kas kuvveti ve aerobik egzersiz kapasitesi korunabilmektedirler [20]. Ancak bu sreğte daha çok alt ekstremitteye yönelik kuvvetlendirme egzersizleri ile alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimini içeren kapsamlı rehabilitasyon programı sonrası alt ekstremitte kas kitlesi korunurken, üst ekstremitte kas kuvvet ve kitlesi, aerobik egzersiz kapasitesi azalabilmektedir [21]. Literatürde st ekstremitte aerobik egzersizinin

etkileri özellikle spinal kord yaralanması geçirmiş olanlar, tam paraplejik hastalar, nöromüsküler hastalıklar, sağlıklı bireyler, multiple skleroz, kladikasyonu olan hastalar, hipertansiyon hastaları, kalp yetmezliği hastalarında ve genç sağlıklı erkeklerde araştırılmıştır. Kol ergometresi ile yapılan aerobik egzersizlerin yürüme mesafesini geliştirdiği, oksijen nabızı ve tüketimini arttırarak üst ekstremitelere özel kuvvet ve enduransı arttırdığı gösterilmiştir [22-30]. Alt ve üst ekstremiteler aerobik egzersizlerinin birbirine üstünlüğünü araştıran çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde hem üst hem de alt ekstremiteler aerobik egzersiz eğitimi yapılan kladikasyonu olan hastalarda eğitimlerin birbirine üstünlüğü olmaksızın yürüme mesafelerini kontrol grubuna göre geliştirdiği bildirilmiştir [27].

Literatürde nakil olmuş hematolojik maliniteli hastalarda üst ekstremiteler aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca literatür incelendiğinde, naklin farklı aşamalarında alıcılara uygulanan aerobik egzersiz eğitimlerinin daha çok alıcıların alt ekstremitelerine yönelik olduğu görülmektedir. Bu sebeple, bu çalışma HKHN alıcılarında sürekli üst ekstremiteler aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini araştırmak için planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Maliniteler

2.1.1. Tanımlanması

Hematolojik maliniteler miyeloid ve lenfoid kan hücrelerinden herhangi birisinde ortaya çıkarak kan, kemik iliği ve lenf nodlarını etkileyen neoplazmlardır. Eritrosit, trombosit, granülosit, mast hücresi ve makrofajları kemik iliğinde gelişmiş olan miyeloid hücreler; B, T, doğal öldürücü ve plazma hücrelerini ise lenfoid hücreler meydana getirmektedir. Miyeloid ve lenfoid kan hücre dizilerinde meydana gelen bozukluklar aşağıdaki hastalıkları oluşturmaktadır (Çizelge 2.1) [31].

Çizelge 2.1. Miyeloid ve lenfoid kan hücre bozukluklarında oluşan hastalıklar [31]

1. Miyeloid hücre defektleri	2. Lenfoid hücre defektleri
1.1. Akut miyeloid lösemi	2.1. Lenfomalar
1.2. Kronik miyeloid lösemi	2.2. Lenfositik lösemiler
1.3. Miyelodisplastik sendromlar	2.3. Plazma hücre hastalıkları
1.4. Miyeloproliferatif hastalıklar	

2.1.2. Hematolojik malinitelerin sık görülen tipleri

Lösemiler

Kemik iliğinde anormal lökosit (beyaz kan hücresi) üretiminden kaynaklanan kan yapan organların kanseridir. Kemik iliğinde kontrol dışı olgunlaşmamış (blastik) hücre üretimiyle sonuçlanır. Akut ve kronik olarak veya içerdiği hücre tipine göre sınıflandırılır. Akut lösemi kemik iliği ve kanda görülen normal olgunlaşmış hücrelerin üretimini engelleyen olgunlaşmamış hücreler içerir. Kronik lösemi ise, normal görünen fakat normal olarak fonksiyon yapmayan ve enfeksiyonla savaşamayan olgunlaşmış lökositler içerir. Akut ve kronik lösemilerin her ikisinde de kontrolsüz çoğalan lökositler kemik iliğini işgal eder ve eritrosit (kırmızı kan hücresi), trombosit (platelet) ve normal lökosit yapımını önlerler. Lösemili hücreler

karaciğer, akciğerler, kalp ve beyin gibi hayati organları istila eder; hatta bazı vakalarda bu durum organ disfonksiyonu ile sonuçlanır [32].

Akut lenfoblastik lösemi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hem B hem de T hücre kökenli agresif klonal bir hastalıktır. ALL klinik ve genetik seviyelerde heterojen bir hastalıktır. ALL herhangi bir yaşta meydana gelebilmesine rağmen çocuklar (özellikle 3-6 yaş) arasında daha yaygındır. Erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır, bu oran 1,4:1 şeklindedir. Hayatta kalma oranları yaşla birlikte çeşitlilik göstermekle birlikte son 40 yıldır önemli ölçüde gelişmiştir. Modern protokollerle tedavi edilen çocuklarda hayatta kalma oranları %90'ı aşarken, 25-59 yaş arası erişkin hastalarda bu oran yaklaşık %40'tır ve daha yaşlı hastalarda bu oran %20 oranında daha düşüktür [33].

Kronik lenfositik lösemi

Kronik lenfositik lösemi (KLL) B lenfositlerin neoplastik birikimiyle karakterizedir. Batı dünyasında 4,2:100 000/yıl insidansı ile en yaygın lösemi tipidir. 80 yaş üzerinde insidans artar. Ortalama tanı yaşı 72 yıldır. Periferik kanda monoklonal B lenfositlerin >5 000 / μ L olması en önemli tanı kriteridir [34].

Akut miyeloid lösemi

Akut miyeloid lösemide (AML) kemik iliği ve kanda olgunlaşmamış ve farklılaşması durmuş miyeloid hücre sayısında artış olmaktadır. AML'de kemik iliği infiltrasyonu sonrası görülen sitopeniye klinik belirti ve bulgular eşlik eder. Ayrıca diş eti ve santral sinir sistemi gibi doku tutulumunun yanı sıra hepatomegali, splenomegali, lösemi kutis, lenfadenopati, metabolik anormallikler ve kemik ağrıları görülebilmektedir [35].

Miyeloproliferatif neoplazmlar/miyelodisplastik sendromlar

Miyeloproliferatif neoplazmlar/miyelodisplastik sendromlar displastik ve proliferatif özelliklerin eşsiz kombinasyonu sebebi ile iki ayrı kategori olarak tanımlanan agresif miyeloid malinitelerdir. Miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN) bir veya daha fazla miyeloid hücre soyunun aşırı proliferasyonu ve tipik olarak dalak ve/veya karaciğerde ekstramedullar hematopoez ile karakterizedir. Kan hücresi morfolojisi normaldir ve farklılaşma devam etmektedir. Miyelodisplastik sendromlu (MDS) hastaların kemik iliği sıklıkla hipersellüler olurken, eritrosit, granülosit ve/veya trombosit kan değerlerinde azalma görülmektedir. Bu inefektif hematopoez (kan hücrelerinin kemik iliğini terk etmeden ölümü) olarak bilinir. MDS'nin en önemli özelliği belirli bir farklılaşma evresindeki normal hücre morfolojisinden bir sapma olan displazi olmasıdır [36].

Lenfomalar

Beyaz kan hücrelerinin (lenfositler) malign kanseri olan lenfomalar lenfatik sistemden köken alırlar. Lenfositlerin geliştiği organ ve lenf bezlerinin büyümesi ile sonuçlanırlar. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) taşıyan herkes lenfoma gelişimi açısından risk altındadır ve bu risk yaşla birlikte artar. Lenfomaların hodgkin ve hodgkin dışı şeklinde iki ana ayrı grubu vardır:

Hodgkin dışı lenfoma (NHL); B ve T lenfositlerin malign olarak çoğaldığı heterojen bir hastalık grubudur. Hodgkin dışı lenfomalar lenf sistemi içerisinde vücudun hemen hemen bütün bölgelerine yayılabilmektedir.

Hodgkin lenfoma (Hodgkin hastalığı) (HL); malign Reed-Sternberg hücrelerin yanı sıra normal inflamatuvar hücrelerin de içinde bulunduğu neoplastik bir süreçtir. Lenfatik yayılımla bir lenf nodu grubundan diğer lenf noduna ilerlemektedir [32].

Multipl miyelom

Multipl miyelom (MM) kemik iliği içerisindeki plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize bir B-hücreli neoplazmdır. MM'de hiperviskositeye sebep olan M proteininin aşırı üretimi meydana gelir. MM en sık görülen birincil

kemik malinitesi olmakla beraber kanın maliniteleri arasında da sık görülmektedir. Anormal hafif-zincir proteinlerinin üretimini takiben hastalarda özellikle böbreklerde uç-organ hasarları oluşabilmektedir. Ayrıca anormal hafif-zincirler osteoklastları uyaran ve osteoblast üretimini baskılayan sitokinler olarak hizmet ederler. Bu hastaların ortak klinik bulguları artmış kalsiyum seviyesi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonlarıdır [31].

Genel olarak hematolojik malinitelerin tedavileri çok çeşitlidir. Bunların arasında kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi, santral sinir sistemi profilaksisi, HKHN, ilaç tedavisi, fototerapi, immünojenik tedavi yöntemleri, hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı ile fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları yer alır [19, 32, 37-42]. Hastalardaki komplikasyonları ve yan etkileri önlemek, kontrol etmek veya tedavi etmek için en iyi destek bakım sağlanmaktadır [2].

2.2. Hematolojik Malinitelerin Sıklıkla Uygulanan Tıbbi Tedavileri

2.2.1. Kemoterapi

Kemoterapi malign tümör hücrelerini yok etmek için bir dizi anti-tümör ilaçların verilmesidir. Normal hücreler ve kanserli hücreler birbirine oldukça benzer, bu sebeple kemoterapi ilaçlarının normal hücreleri etkilemeden kanser hücrelerini yok etmesi çok zordur. Kemoterapi birkaç yolla kullanılmaktadır:

- İlerlemiş kanser için *birincil tedavi* olarak
- Diğer lokalize tedavilerle *destek tedavi* olarak
- Lokalize kanseri kontrol etmek için *birincil tedavi* olarak.

Çeşitli kanserlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan kemoterapi ajanları dört gruptan oluşmaktadır:

- Alkilleyici ajanlar: Tümördeki tüm hücrelere saldırır. Bu ajanlar hücrede deoksiribonükleik asite bağlanırlar.
- Antimetabolitler: Hücre bölünmesi boyunca hücrelere saldırırlar. Normal hücre besinlerini taklit ederek hücrelerin ilaçla beslenmesini sağlayıp, sonunda tümör hücrelerinin açlıktan ölmesine sebep olurlar.

- Antitümör antibiyotikler: Deoksiribonükleik asit ip kollarına yerleşerek ya kromozomları kırarlar veya ribonükleik asit sentezini inhibe ederler.
- Alkaloidler: Kromozom biçimlendirmesini kesintiye uğratarak hücre kopyalanmasını önlerler.

Kemoterapi ilaçları hastanede, doktor odasında ve/veya evde alınabilir. Bir kemoterapi rejimi için ortalama süre altı aydır [32].

2.2.2. Radyoterapi

Radyoterapi yüksek enerjili X ışınları, elektron demetleri veya radyoaktif izotopların malign kanser hücrelerini yok etmek veya o hücrelerde hasar oluşturmak için kullanılmasıdır. Esas amacı, normal doku ve organda çok az hasarla tümör hücrelerini yok etmektir. Küçük alanlar hedeflenir ve tipik olarak metastatik kanserlerde kullanılmaz. İnternal (vucüt içinde) ve eksternal (vucüt dışında) olarak radyoterapinin iki tipi vardır [32].

2.2.3. Cerrahi

Önleme, tanı ve tedavi üç ana amacına hizmet eder. Çoğunlukla kanseröz tümör hücrelerini ve onu çevreleyen bir miktar sağlıklı dokuyu kaldırmayı amaçlar. Tümör hücre popülasyonunu cerrahi ile azaltmak diğer tedavi kombinasyonlarının etkili olma şansını artırır [32].

2.3. Hematolojik Maliniteler İçin HKHN

2.3.1. Tanımı

Herhangi bir donör tipi ve kök hücre kaynağının, hematopoetik kök hücrelerini (HKH) hematopoetik sistemde kısmen veya tamamen yeniden çoğaltmak veya yerine koymak amacıyla bir alıcıya verilmesidir [43].

2.3.2. Amacı

Çeşitli maliniteleri tedavi etmek için kullanılan kemoterapinin şiddetli miyetoksik dozları ve/veya ışın tedavisi sonrasında hematopoetik yeniden yapılanmayı etkilemek için kullanılır. Allojeneik kök hücre nakli fonksiyonu iyileştirmek için de kullanılabilir [44].

2.3.3. Kök hücre biyolojisi

Kök hücreler kendini yenileyebilen ve büyük ölçüde özelleşmiş bir hücre soyu oluşturmak için sınırsız bölünebilen farklılaşmamış hücrelerdir. HKH'ler multipotent erişkin doku kök hücrelerinin prototipidir [45]. HKH'ler bir bireyin yaşamı boyunca kan hücresi üretiminden sorumludurlar [46]. Aşamalı farklılaşma sürecindeki HKH'ler yönlenmiş, oligopotent lenfoid ve miyeloid dizi soyunun, ardından da olgun kan hücrelerinin diziyeye sınırlı unipotent öncüllerinin oluşmasını sağlarlar. Bir canlıda HKH havuzu bitmeden HKH'ler bölünmedikleri bir istirahat durumunda kalırlar (G₀ fazı) ve bu şekilde yaşam süresi boyunca olgun kan hücresi teminini koruyabilirler. Fakat kan kaybı, tedaviye bağlı pansitopeni veya enfeksiyon gibi stres durumlarında hematopoezi tekrar oluşturmak için istirahatten çıkarak hızla çoğalır ve farklılaşırlar. Aynı zamanda bu hücreler kendi kendini yenileme sürecine girme yönünde aktifleştirilebilirler. Bu aktifleşmiş hücreler sistemde homeostaz yeniden kurulduğunda tekrar uyku durumuna dönebilmektedirler [47].

2.3.4. Donör tipleri

Donör tipleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır [43];

- Otolog
- Sinjeneik
- Majör histokompatibilite kompleks (HLA)-özdeş kardeş donörü
- HLA-diğer aile donörü
- HLA-ilgisiz donör

Sinjeneik donör tek yumurta ikizi, otolog ise hastanın kendisidir [48]. Nakledilen hücrelerin kabul edilmesi için doku uyumu zorunludur ve bunu HLA allelleri belirler. Bu sebeple alıcı ile verici arasındaki HLA uyumu HKHN'nin başarısını önemli ölçüde etkilemektedir [49]. HKHN'de vericinin immün sistemi alıcının organizmasına nakledildiği için immünolojik özellikler açısından tamamen uygun bir verici bulunması gerekmektedir. Bu uyuma kardeşler arası nakillerde rastlanabilir [50].

HLA tipleme laboratuvarı ile iyi bir iş birliği alıcıya uygun olan en iyi donörün seçimi için zorunludur [43]. Sınıf I ve II için HLA yüksek çözünürlüklü tiplemeye dayalı iyi-eşleştirilmiş ilgisiz donör 9/10 veya 10/10 özdeş donör olarak tanımlanır. Yukarıdaki tanıma veya 8/8 eşleşmeden azına dayalı olarak eşleştirilmemiş ilgisiz donör 6-8/10 eşleştirilmiş donör olarak tanımlanır [43].

Doku uyumsuzluğu olması halinde HKHN alıcılarında nakil sonrası graft başarısızlığı riski, akut ve kronik Graft-versus-Host hastalığı (GvHH) artar [51]. Akraba dışı HKHN'lerinde graft reddi, akut GvHH, sık enfeksiyon geçirme, immün düzelmede gecikme ve nakille ilgili mortalitede artış görülebilmektedir [52].

2.3.5. Donörden kaynağına göre nakil tipleri

- Otolog HKHN
- Allojeneik HKHN
- Sinjeneik HKHN

Otolog HKHN

Hastadan alınan kök hücreler tekrar hastaya nakledilir [48]. Maliniteyi yok etmek için yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi öncesi kök hücreler toplanır, dondurularak saklanır. Daha sonra yüksek doz kemoterapi uygulanır, sonrasında kök hücreler hastaya yeniden verilir, böylece kemik iliği işlevleri korunmuş veya yeniden sağlanmış olur [48].

Allojeneik HKHN

HLA uyumlu kardeşten, HLA uyumlu olmayan aile üyelerinden veya hastayla akrabalığı bulunmayan herhangi bir donörden alınan HKH'lerin hastaya nakledilmesidir [48]. Bu tip nakillerde mortalite ve morbidite oranları daha yüksektir. Alıcı ile donör arasında tam uyumlu olmayan HLA eşleşmesi sonucunda nakilden sonra GvHH gelişmektedir. GvHH, alıcının HLA antijenlerine karşı vericinin T hücrelerinin reaksiyonudur. Vericinin HLA antijenlerine karşı alıcının T hücrelerinin verdiği cevaba göre kök hücreler (graft) reddedilebilir (rejeksiyon) [51]. Kronik GvHH ölümcül olabilen bir komplikasyondur [53].

Sinjeneik HKHN

Hastanın tek yumurta ikizlerinden alınan HKH'lerin hastaya nakledilmesidir [48].

2.3.6. Kök hücre kaynakları

Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubunun 2010 yılında yayınladığı rapora göre günümüzde yaygın olarak kullanılan üç tip kök hücre kaynağı vardır [43].

- Kemik iliği
- Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilize edilmiş periferik kan
- Kordon kanı

Otolog HKHN'de periferik kan daha hızlı bir hematopoetik yeniden yapılanma oluşurması sebebi ile tercih edilmektedir. Allojeneik HKHN'de ise her üç kaynak da kullanılmaktadır. Her üç kaynağında avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Periferik kandan kök hücre kaynağı kullanımda engraftman daha hızlıdır fakat aynı zamanda kemik iliğinden kök hücre kaynaklarına kıyasla kronik GvHH riski daha fazladır [54]. Bu sebeple kemik iliğinden HKHN daha çok tercih edilir. Fakat kök hücre kaynağı seçiminde kemik iliğinden veya periferik kandan donör olarak tecrübe edilen yan etkiler farklı olduğundan donörün tercihi de dikkate alınmalıdır. Kordon kanı kök hücreleri HLA genetik olarak özdeş allojeneik HKHN bağlamında kullanılabilir. Fakat bu durum oldukça nadir olduğu için kordon kanı hücreleri daha yaygın olarak HLA-özdeş kardeş veya iyi-eşleştirilmiş ilgisiz donör eksikliğinde

kullanılır. Kordon kanı kök hücre kaynaklarının diğer bir avantajı hızlı toplanmasıdır dolayısıyla acil HKHN gereken hastalarda en iyi seçenek olabilmektedir [55].

2.3.7. HKHN aşamaları

Bu aşamalar kök hücre mobilizasyonu, kemik iliği biyopsisi veya lökoferez ile kök hücre toplama, hazırlama rejimi, destekleyici tıbbi bakım ve tedavi şeklindedir [44].

Kök hücre mobilizasyonu

Kök hücreler (CD34+ hücre) periferik kandan toplanacaksa HKHN'nin ilk aşaması kök hücre mobilizasyonudur. Yeterli miktarda CD34+ hücre toplamak için bu hücrelerin kemik iliğinden periferik kana mobilize edilmesi gerekir. Kök hücrelerin kemik iliğinden salınmasını uyarmak için de hastaya granülosit koloni-uyarıcı faktör (G-CSF) veya granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF) verilir [44].

Kemik iliği biyopsisi veya lökoferez ile kök hücre toplama

Kök hücre kaynağı kemik iliği ise HKHN'nin ilk aşaması budur. Kök hücre toplanması hastalığın daha erken bir evresinde yapıldığında daha verimli olur. Çünkü çeşitli kemoterapiler sebebi ile kalıcı kemik iliği hasarları oluşabilmektedir [56].

Hazırlama rejimi

HKHN öncesinde hasta için en uygun yüksek doz kemoterapi, tüm beden ışınlaması (TBI) ve/veya biyolojik tedavi birleşimlerinin antineoplastik/immünsüpresif ajanlarla kullanıldığı aşamadır [57]. Hazırlama rejiminin ana hedefi hastalıklı hematopoetik sistemin yerini yeni organın almasıyla hastalık eradikasyonu sağlayarak uzun dönemde hastalık kontrolünü başarmaktır [58]. Hazırlama rejimi kullanım amaçları aşağıdaki gibidir [57]:

- Kemik iliğinde alan oluşturmak

- Graftin tutması için immünosupresyon sağlamak
- Kemik iliğindeki birincil hastalığı yok etmek

Hazırlama rejimleri doz yoğunluğuna göre üç kategoriye bölünür [59];

- Miyeloablatif rejim
- Non-miyeloablatif rejim
- Azaltılmış yoğunluk rejim

Miyeloablatif rejim

Amaç olabildiğince malign hücreleri ve konak immün sistemini (özellikle T lenfositleri) yok etmektir. Genellikle TBI ve kemoterapi birlikte uygulanır [58]. Miyeloablatif rejime örneklerden bazıları aşağıdaki gibidir [60];

- En sık kullanılan: siklofosfamid 120 mg/kg ve 10-12 Gy TBI
- Tek doz TBI: 5-10 Gy toplam doz
- Fraksiyonel doz TBI (fTBI): Üç günden fazla 5-6 fraksiyon, 10-14 Gy toplam doz
- 'Hiperfraksiyonel' TBI: Dört günden fazla 10-12 fraksiyon, 14-15 Gy toplam doz

Lösemi hücre ölümünü arttırmak için miyeloablatif rejimde siklofosfamide ek olarak kemoterapi ajanlarından busulfan ve etoposid de sıklıkla TBI ile birleştirilmektedir [59]. Yaş, önceki radyoterapi maruziyeti, komorbiditeler ve lojistik problemler TBI kullanımı kısıtlayan en önemli etkenlerdir. Ayrıca doğrudan organ toksisitesi ve dolaylı olarak muhtemelen de donör T-hücre yanıtının fazla regülasyonu sebebi ile yüksek doz TBI kullanımı akut GvHH insidansını arttırmaktadır [61]. Bu sebeple busulfan, siklofosfamid ve etoposid kemoterapi ajanları TBI olmadan da kullanılmaktadır. Miyeloablatif rejimler geri dönüşsüz sitopeniye neden olmaktadır, ayrıca kök hücre desteği zorunludur [60]. Ciddi toksisiteler nedeni ile daha genç ve organ fonksiyonları iyi olan hastalarda miyeloablatif rejimler daha çok kullanılır [58].

Non-miyeloablatif rejim

Amaç kemik iliği ve tümörün tamamen yok edilmesinden daha çok, allojeneik graft içerisindeki hücrelerin malign hücreleri ortadan kaldırmasıdır (graft versus tümör etkisi). Miyeloablatif rejimlere göre daha az sitopeni, enfeksiyon ve organlarda toksik etkiye neden olur. Daha az trombosit ve eritrosit transfüzyonu gerektirir. Kök hücre desteği olmadan verilebilir. Ayrıca daha düşük nakille ilişkili mortaliteye sebep olur [62]. Bu rejim tipinin gelişmesi yaşlı hastalarda allojeneik HKHN'yi kolaylaştırmıştır. Standart non-miyeloablatif rejim fludarabin ve 2 Gy TBI'nın birlikte kullanımı şeklindedir. Ayrıca melfalan, tiotepadan, anti-timosit globulin (ATG), busulfan kullanılan diğer kemoterapi ajanlarıdır [60].

Azaltılmış yoğunluk rejim

Erken nakille ilişkili mortalite riski bu tip rejim kullanımında azaldığı için yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalar için daha uygundur. Daha iyi tolere edilebilen azaltılmış yoğunluk rejimde uzun dönem hastalık kontrolü de daha kolay sağlanabilmektedir [43]. Fludarabin azaltılmış yoğunluk rejim uygulamalarının omurgasını oluşturmaktadır. Fludarabin ile sıklıkla birleştirilen diğer kemoterapi ajanları siklofosfamid, busulfan ve melfalandır. Azaltılmış yoğunluk rejim tipi vücudun çeşitli bölgelerinde solid kanserler, ikincil maliniteler, orta-şiddetli kronik GvHH, kronik miyeloproliferatif veya malign olmayan hastalık, hipogonadizm ve infertilite gibi uzun dönem komplikasyonlar ile ilişkilidir ve risk yaşam boyudur [60].

Destekleyici tıbbi bakım ve tedavi

CD34+ hücrelerin destekleyici tıbbi bakımla birlikte hastaya verilmesi HKHN'nin son aşamasıdır [44]. Hastalara santral venöz kateter HKHN'den önce yerleştirilir. Bu sayede kemoterapi, CD34+ hücre infüzyonu, damar içi ilaçlar, elektrolit takviyeleri, beslenme desteği ve kan ürünleri uygulamaları yapılır. Hazırlama rejimi uygulaması sonucunda kemik iliğinde açılan alanda konak immün sistemi de engraftmana izin verirse başarılı bir engraftman oluşur [57]. Nakil sonrası immünosupresyonu sağlamak, GvHH ve graft rejeksiyonunu önlemek için

hastalara siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil, metotreksat gibi immünsupresif ilaçlarla kullanılır. Bu süreçte nötrofiller ve trombositler belirli eşik değerlere çıkarlar. Bu hücreler bu değerleri koruyabilirse (engrafman) ve graft içindeki T hücreleri konak immün sistemi baskılayabilirse kalıcı ve başarılı CD34+ hücre fonksiyonu gerçekleşmiş olur [58]. GvHH oluşmazsa immünsupresif ilaçlar sıklıkla nakilden 4-6 ay sonra kesilir. Allojeneik nakil sonrasında immün sistemin tekrar yapılması otolog nakile göre çok daha yavaştır. İmmünsupresif ilaçlar ve GvHH sebebiyle yavaşlayan yeniden yapılanma yaklaşık bir yıl veya daha uzun sürebilmektedir [57].

2.3.8. HKHN sonrasında görülebilen komplikasyonlar

- Enfeksiyonlar
- GvHH dışı erken dönem komplikasyonlar
- Geç yan etkiler
- GvHH

Enfeksiyonlar

HKHN sonrası görülen enfeksiyöz komplikasyonlar hayatı tehdit etmektedir [57]. Bu enfeksiyonlar çeşitli zamanlarda ve farklı tiplerde oluşabilmektedir:

- Erken (pre-engrafman) dönemde (ilk 2-4 hafta) nötropeni, kateter ve ilaç kullanımına bağlı olarak gram negatif ve pozitif bakteriler, klostiridyum gibi bakteriyel enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları (candida) ve herpes virüsleri ortaya çıkabilmektedir.
- Engrafman sonrası erken dönemde (2 veya 3. ay) gram pozitif ve negatif bakteriler gibi bakteriyel enfeksiyonlar, aspergillus gibi mantar enfeksiyonları, sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüs gibi herpes virüsleri ve diğer virüsler görülebilmektedir.
- Geç engrafman sonrası dönemde (2 veya 3. ay sonrası) Nocardia gibi bakteriyel enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve herpes virüsleri oluşabilmektedir [57, 82].

Nakil sonrası herhangi bir zamanda solunum enfeksiyonları görülebilmektedir [57, 63]. Nakil sonrası kemik iliği baskılanması, immünsupresif ilaç kullanımı ve GvHH oluşumu enfeksiyon görülme riskini artırır. Naklin akut komplikasyonlarından kurtulanların büyük çoğunluğunda kronik GvHH veya enfeksiyonlar oluşabilmektedir [63].

GvHH dışı erken dönem komplikasyonlar ve geç yan etkiler

HKHN öncesi uygulanan yoğunlukla yüksek doz kemoterapi ve TBI'yı içeren hazırlama rejimleri alıcının tüm sistemlerini etkiler, kısa ve uzun vadede çeşitli komplikasyonlara sebep olur (Çizelge 2.2) [64]. Geç yan etkiler nakil sonrası üçüncü aydan itibaren görülebilir [65, 66].

Çizelge 2.2. HKHN'nin GvHH dışı erken dönemde görülen komplikasyonları ve geç yan etkileri [64]

GvHH dışı erken dönem komplikasyonları	Geç yan etkileri
Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu	Mikrovasküler retinopati
Hemorajik sistit	Optik disk ödemi
Engrafman sendromu	Enfeksiyöz retinit
Graft yetmezliği	Katarakt oluşumu
Nakle bağlı trombotik mikroanjiyopati	Sicca sendromu
Diffüz alveolar hemoraji	Pulmoner komplikasyonlar
Pulmoner komplikasyonlar	Kardiyak toksisiteler
İdiyopatik pnömoni sendromu	Kronik hepatit, siroz
Enfeksiyonlar	Anormal immün yapılanma
Mukozit	Aşırı demir yüklenmesi
Bulantı	Kronik böbrek hastalığı
Kusma	Çoklu endokrin anormallikleri
Sıvı-elektrolit dengesizliği	Tiroid fonksiyon bozukluğu
Beslenme bozukluğu	Subklinik hipotiroidi
Diyare	Kemik kaybı ve osteoporoz
	Avasküler nekroz
	İkincil kanserler
	Yaşam kalitesinde azalma

Pulmoner komplikasyonlar HKHN sonrası erken ve geç dönemde alıcıların %40-60'ında ciddi düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedirler. Hem

enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan komplikasyonları içerir. Bakteriler, mantar ve virüslere bağlı olarak enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar meydana gelmektedir. Pulmoner ödem, bronşiolitis obliterans, diffüz alveolar hemoraj, idiyopatik pnömoni sendromu, anormal solunum fonksiyon testi sonuçları ve GvHH enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonlardandır. Bu komplikasyonlar daha çok allojeneik alıcılarda oluşmaktadır [67]. Akciğer hasarı, hazırlama rejiminin yan etkileri, immünolojik hücre aracılığıyla yaralanma, inflamatuvar sitokinler ve gizli akciğer enfeksiyonları sebebi ile nakil sonrası genellikle 2-7. haftalar arasındaki erken dönemde idiyopatik interstisyel pnömoni oluşabilmektedir [68]. Pulmoner geç yan etkiler, havayolları ve akciğer parankimini etkilemektedir. Bu geç yan etkiler arasında pulmoner interstisyel fibrozis, bronşiolitis obliterans organize pnömoni, bronşiolitis obliterans ve idiyopatik pnömoni sendromu vardır [65].

Geç dönem kardiyak toksisiteleri arasında kardiyomiyopati, aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve kalp kapak fonksiyon bozukluğu yer almaktadır. Antrasiklinlerin kümülatif doz kullanımı kardiyomiyopatinin başlıca sebebidir. Mediastinel TBI ve sonraki fibrozis restriktif kardiyomiyopati, otonomik fonksiyon bozukluğu, aritmi ve kapak hasarına yol açmaktadır [69].

GvHH

GvHH allojeneik HKHN'nin en sık görülen ve en zorlu komplikasyonudur. Allojeneik HKHN'nin kullanımını kısıtlayan bu büyük komplikasyon ölümcüldür [70]. İmmün bir reaksiyon olan GvHH'nde donör T lenfositleri alıcının dokusunu yabancı olarak algılamaktadır [67]. Donör T hücreleri alıcıda genetik olarak belirlenmiş proteinleri (en önemlisi HLA antijenleri) tanıdığı anda oluşmaktadır [70]. GvHH'nin iki tip sınıflaması mevcuttur:

- 1) Akut ve kronik GvHH: HKHN'nin 100. gününden önce oluşan GvHH akut, bu zamandan sonra oluşan ise kronik GvHH olarak tanımlanır [71].
- 2) Ulusal Sağlık Enstitülerinin sınıflaması: Geç başlangıç akut GvHH (Naklin 100. gününden sonra), ile akut ve kronik GvHH'nin özelliklerini gösteren örtüşme (overlap) sendromunu içermektedir [72].

Azaltılmış yoğunluk rejim uygulamasından sonra geç başlangıç akut GvHH ve örtüşme sendromu sıklıkla gelişmektedir. Nakili takiben alıcıların %25-75'inde gelişebilen akut GvHH'nin klinik bulguları karaciğer (%50), cilt (%46,7), gastrointestinal sistem (%29,9), nadiren gözler ve oral mukozaya özgül bozulmaları içerir [70, 73]. Cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumunun şiddetine göre GvHH; I (hafif), II (orta), III (ağır) ve IV (çok ağır) olarak derecelendirilir. Çok ağır GvHH'de beş yıllık sağ kalım %5'tir ve prognoz çok kötüdür [74]. Klasik olarak akut GvHH gelişimi üç fazda özetlenir. Birinci faz afferent fazdır. Bu fazda hazırlama rejimlerinin etkileri görülerek, antijen sunan hücreler aktive olur. İkinci faz olan efferent fazda donör T hücrelerinin aktivasyonu, çoğalması, farklılaşması ve göçü söz konusudur. En son faz olan efektör fazda hedef doku hasarı sonucunda alıcının antijen ifadenmesi artar [75]. Akut GvHH gelişiminde etkili olan risk faktörleri arasında hem alıcının hem de donörün yaşının büyüklüğü, cinsiyet eşitsizliği, çok doğum yapmış kadın donörler, etkisiz GvHH profilaksisi, hazırlama rejiminin yoğunluğu ve kök hücre kaynağı yer almaktadır [73].

Kronik GvHH allojeneik HKHN sonrası görülen önemli bir komplikasyon olup relaps dışı başlıca geç ölüm sebeplerindendir. Kronik GvHH tedaviyle ilişkili mortaliteyi arttırmaktadır [76]. Nakil sonrasında alıcıların %30-70'inde kronik GvHH gelişmektedir [77]. Kronik GvHH deri, ağız, gözler, gastrointestinal yol, akciğerler, eklemler, fasya ve genital bölge gibi çeşitli yerlerde ortaya çıkabilir. Uzun dönem hayatta kalanların yaşam kalitesini de etkilemektedir [78]. Otoimmün hastalık gibi seyredabilen kronik GvHH çok fazla sayıda organı tutabilmektedir [70]. Akciğer tutulumu kronik GvHH'de yaygındır ve oldukça geniş bir yelpazede çeşitlilik göstermektedir. Bakteriler, aspergillus, kronik aspirasyon, progresif obstrüktif havayolu hastalığı, kronik bronşitli sinopulmoner sikka sendromu, bronşiolitis obliterans, geç başlangıçlı lenfoid interstisyel pnömoni görülebilmektedir [67]. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü etkilenen organ sayısı ve bu etkilenimin şiddetine göre kronik GvHH puanlama sistemi geliştirmiştir; 0 puan= semptom yok, 1 puan= hafif semptom, 2 puan= orta semptom ve 3 puan= şiddetli semptomu göstermektedir.

- Hafif GvHH: Maksimum 1 puan ile bir veya iki organ (akciğer hariç) etkilenimini içerir.
- Orta GvHH: 2 puanlı en az bir organ veya 1 puanlı (veya akciğer puanı 1) üç veya daha fazla organ etkilenimini içerir.
- Şiddetli GvHH: Herhangi bir organ içinde 3 puanı (akciğer puanı 2) içerir [79].

2.4. HKHN'nin Vücut Sistemleri Üzerine Etkileri

HKHN öncesi

Hematolojik maligniteler kemoterapi, radyoterapi ve HKHN gibi vücut sistemleri üzerinde erken ve geç dönem yan etkileri olabilen yöntemler kullanılarak tedavi edilmektedirler. Kanser tedavisinin uzun fazlar halinde devam etmesi, nörotoksik veya pulmotoksik antikanser tedavi, immobilizasyon, dinlen ve yoğun egzersizden kaçın tavsiyesi, şiddetli anemi ve trombositopeni, kaşeksi gibi sebeplerle hematolojik maligniteli hastalarda fiziksel dekonduasyon görülmektedir. Kemoterapi alan hastalar uzun süreli immünosüpresyon ve lökopeniye bağlı inflamasyon gibi tedavinin istenmeyen etkilerine de maruz kalabilmektedirler. Dolayısıyla hastalar normal fiziksel aktivitelerine devam edememektedirler ve bir süre sonra hastaların fiziksel performansları azalmaktadır [19].

Hastalara uygulanan kemoterapinin hem doğrudan hem de doğrudan olmayan yan etkileri mevcuttur. Doğrudan yan etkiler uzamış immunosupresyon ve aplazi sonucu gelişir ve çeşitli enfeksiyonları içerir. Doğrudan olmayan yan etkiler ise yorgunluk, kusma, kilo kaybı, anemi, depresyon, aerobik kapasitede azalma, kas kuvvet kaybı, fiziksel fonksiyonlarda azalma ve yaşam kalitesinde kötüleşmeyi içermektedir [5-7]. Yan etkileri azaltmak için verilen ek tedaviler geçici bir rahatlama sağlamaktadır [8]. Ayrıca hematolojik malignitesi olan hastalar için genellikle geçerli olan tavsiye dinlen ve yoğun egzersizden kaçın şeklindedir. Bu tavsiyenin esas sebebi sitopenidir. Lökopeninin neden olduğu azalmış immun durum enfeksiyon riskini artırırken, şiddetli anemi ve trombositopeni düşük performansa ve potansiyel kanamalara neden olabilmektedir [3]. Hastalar da yorgunluktan kaçınmak için aktivitelerini azaltarak dinlenme yoluna gitmektedirler, sonuçta kas kuvveti ve enduransı azalmaktadır [4]. Hastaların kemoterapi

öncesinde egzersiz kapasitesi ve kas kuvveti normalin altındadır. Kemoterapi sırası ve sonrasında hastaların maksimum oksijen tüketimi, kas kuvveti ve hemoglobin seviyeleri önemli ölçüde daha da azalırken, yorgunluk seviyeleri de artar [80]. Hematolojik malignitelerden uzun dönem sağ kalanlarda anoreksiya ve kilo kaybı görülmektedir [13]. Antikanser tedaviden sonra hayatta kalan remisyondaki lenfoma tanılı hastalarda oksijen tüketiminin azaldığı ve en çok etkilenen kardiyopulmoner fonksiyonun da diyastolik fonksiyon olduğu görülmüştür. Kemoterapi ajanlarından doksorubisin ve mediastene TBI uygulamasının kümülatif dozları diyastolik fonksiyon etkilenimini artırır. Lenfoma hastalarının %14'ünün zirve oksijen tüketimi (VO_2) beklenen değerlerin %80'inin altındadır. Oksijen tüketimi azalan hastaların tamamı, oksijen tüketimi normal olanlarınsa %54'ü yorgunluk tariflemektedir. Bu hastalarda görülen diğer bozukluklar arasında kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğu, elektrokardiyografide iletim bozuklukları, miyokardiyal iskemi, egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma yer almaktadır. Ayrıca kanserden kurtulan bu hastalarda azalmış diyastolik dolum, atım hacmi ve kardiyak indeks egzersiz kapasitesinin azalmasından sorumludur [9].

Nakil yapılacak hematolojik maligniteli hastaların %23'ünün diz ekstansör kuvvetinin [81 (b)], %58'inin 6-dakika yürüme testi (6DYT) ile değerlendirilen fonksiyonel egzersiz kapasitesinin, %42'sinin inspiratuar, %89'unun ekspiratuar, %39'unun kavrama kuvvetinin [82] azaldığı ayrıca kalça fleksör ve abdüktörleri ile ayakbileği fleksörleri kuvvetinin de düşük olduğu bilinmektedir [83]. Nakil adaylarında sarkopeni [14 (a)] çok sık görülmektedir; akciğer difüzyon kapasitesinde azalma [82], yorgunluk, anksiyete, depresyon [83] ve yaşam kalitesinde kötüleşme [14 (a), 81 (b)] de meydana gelmektedir.

HKHN sonrası

Nakil sürecinde uygulanan yüksek doz kemoterapi, radyoterapi ve immunosupresif tedaviler gibi sebeplerle hematolojik maligniteli hastaların fiziksel kondüsyonu azalmaktadır [84]. Otolog nakil sonrasında lenfoma tanılı hastalardan uzun dönem sağ kalanların %22'sinde kardiyorespiratuar uygunluğun önemli göstergesi olan

zirve oksijen tüketimi azalmaktadır [85]. Allojeneik nakilden hemen önce başlayıp nakil boyunca alıcılara haftanın beş günü, günde 20-40 dk kapsamlı egzersiz eğitimi verilmesine rağmen nakilden sonraki akut dönemde alıcılarda aerobik egzersiz kapasitesi, üst ve alt ekstremiteler periferik kas kuvveti azalmaktadır. Ayrıca bu alıcılar günlük ortalama adım sayısına göre hem nakil öncesinde (2180 adım/gün) hem de nakil sonrasında (2727 adım/gün) sedanterdir [86]. Nakilden önce zaten azalmış olan egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti allojeneik nakilden sonra daha da fazla azalmaktadır [87].

2.4.1. Egzersiz kapasitesinin azalması

HKHN sonrasında kortikosteroidlerin kullanımı alıcılarda kuvvet ve motor fonksiyon kaybına neden olabilmektedir. Allojeneik HKHN sonrası GvHH'yi önlemek veya tedavi etmek için sıklıkla kullanılan kortikosteroidler hem kas proteinlerini hızla azaltarak hem de protein sentezini inhibe ederek kas atrofisine yol açmaktadırlar [88]. Alıcılarda kardiyopulmoner ve nöromusküler dekonduksiyon, immün fonksiyon bozukluğu, beslenme bozuklukları, mobilite ve günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, bilişsel ve dikkat bozuklukları görülebilmektedir. Proprioepsiyonda bozulma, azalmış otonomik tonus, nöromusküler zayıflık, trombositopeni ve/veya azalmış kemik mineral yoğunluğu, yüksek riskli ilaç kullanımı egzersiz kapasitesinin azalmasına sebep olmaktadır [89].

Nakil öncesinde zaten azalmış olan fonksiyonel egzersiz kapasitesinin nakil sonrası ve takip döneminde de azalmaya devam ettiği gösterilmiştir [87, 90-92]. Nakil sırasında kapsamlı egzersiz eğitimi uygulanmasına rağmen egzersiz kapasitesi azalmaya devam etmektedir. Ayrıca düşük fonksiyonel egzersiz kapasitesi günlük toplam atılan adım sayısında azalmış olduğunu gösterir [86]. Nakil öncesine göre nakil sonrasında alıcıların 6DYT ile ölçülen fonksiyonel egzersiz kapasitesindeki azalma ortalama 48 m'dir [93].

Artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) ve 6DYT gibi saha testleri egzersiz kapasitesini ayrıntılı değerlendirmeye imkân vermektedir. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde altın standart ise kardiyopulmoner egzersiz testleridir. Ancak kronik hastalığı olan bireylerde egzersiz kapasitesini ölçmek ve takip etmek için

AHMYT ve 6DYT klinikte çok sık kullanılmaktadır. AHMYT ve 6DYT güvenilir, geçerli ve rehabilitasyon uygulamalarının etkinliğini değerlendirmede hassastırlar [94, 95]. Hematolojik maliniteli hastaların nakil öncesinde yapılan 6DYT mesafesinin 400 m olması alıcıların relaps ile ilişkisiz mortalite tahmini ve genel sağkalımı belirlemede önemli bir kesme noktasıdır [93]. Araştırmalarda alıcılarda Modifiye AHMYT ve kardiyopulmoner egzersiz testleri 6DYT'ye göre çalışmalarda daha az kullanılmıştır [96-98]. Allojeneik nakil üzerinden 100 gün geçmiş olan alıcılarda modifiye AHMYT tek bir çalışmada kullanılmış ve testin bu alıcılarda kullanımıyla ilgili herhangi bir olumsuz bildirim yapılmamıştır [96]. Yüksek doz kemoterapi uygulaması ve otolog nakil sonrası ortalama 17 aylık remisyon sürecinde olan multipl miyelom hastalarında kardiyopulmoner egzersiz testi ve 6DYT ile kardiorespiratuar uygunluk değerlendirilmiş. Alıcıların oksijen tüketimi ve egzersiz kapasitesinde azalma olduğu belirtilmiş [97]. Nakil öncesinde ölçülen zirve oksijen tüketimi <16 ml/kg/dk olan alıcıların nakil sonrası mortalite riskinin daha yüksek ve 100 gün öncesi hastanede yatış sürelerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [98].

2.4.2. Solunum ve periferik kas etkilenimi

Hematolojik maligniteler sistemik hastalıklar grubundadır. İskelet ve solunum kaslarını etkileyerek kas ağrısı, fibrozis, fasiit, piyomiyozit, miyozit, polimiyozit, dermatomiyozit, nekrotizan miyopati gibi kas tutulumu ve ikincil kas hastalığı yapmaktadırlar [99]. Nakil öncesinde çoğunlukla hematolojik malinitenin kendisi ve tedavileri sebebiyle zaten zayıf olduğu bilinen solunum kasları nakil sürecinde hazırlama rejimleri, immobilizasyon ve kullanılan ilaçlar gibi sebeplerle daha da zayıflar [82, 87]. Allojeneik nakil sonrasında alıcılarda bronşiolitis obliterans gibi ciddi pulmoner komplikasyonlar gelişerek progresif dispne ve solunum yetmezliği oluşabilmektedir. Bu alıcılar için tedavi endikasyonları yoğun bakım ünitesinde pompasız ekstrakorporeal akciğer asistansı kullanımından akciğer nakline kadar çeşitlilik gösterir [100]. Ayrıca nakil sonrasında nadir olarak kollajen vasküler hastalık benzeri çok sistemli otoimmün hastalıklar oluşabilmektedir, bunun sonucunda akciğerler ve solunum kasları da sıklıkla etkilenebilmektedir [101]. Allojeneik nakil adayı hastaların %7,6'sında var olan restriktif akciğer hastalığı,

nakil sonrası erken dönem solunum yetmezliği ve relaps olmayan mortalite için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte solunum kas zayıflığının da sebepleri arasında gösterilmektedir [102].

Nakil öncesinde olduğu gibi nakil sonrasında ve takip döneminde de hastaların solunum ve periferik kas kuvveti azalmaktadır. Nakil sonrası alıcıların %52'sinin inspiratuar, %89'unun ekspiratuar ve %75'inin kavrama kuvveti azalmaktadır. Solunum kasları zayıf olan hastaların hastanede yatış süresi de uzamaktadır [82, 87]. Kemoterapi, radyoterapi ve en az bir HKHN tedavisi görmüş olan miyeloma hastalarının %33'ünde inspiratuar ve %26'sında ekspiratuar kas zayıflığı mevcuttur [103]. Nakil sonrası özellikle nötrofil geri kazanım döneminde kas kuvveti kaybını önlemek için yüksek şiddetli egzersiz eğitimi gerekmektedir. Ancak hastalarda görülen bulantı, kusma, mukozit, ateş, GvHH ve kan değerlerinde aşırı azalma gibi komplikasyonlar sebebiyle alıcılara hastanede yatış sırasında daha hafif şiddette egzersiz eğitimi yapılabilir. Bu süreçte erkeklerin kas kuvvet ve kitlesi, beslenme durumu, serum albumin seviyesi kadınlardan çok azalmaktadır. Nakil sürecinde her iki cinsiyette kas kuvvetindeki azalma submaksimal egzersiz kapasitesindeki azalmadan daha belirgindir [104]. Nakil sonrası akut süreçte egzersize uyumu hazırlama rejiminden ziyade verilen glukokortikoid tedavisinin toplam dozu daha çok etkilemektedir. Glukokortikoid dozu arttıkça (>9 mg/kg prednizon) alıcılar daha kısa ve düşük şiddette egzersizi tolere edebilmektedir. Aynı zamanda egzersiz eğitimi öncesi düşük doz glukokortikoid (≤9 mg/kg prednizon) kullanan alıcıların 6DYT mesafesi ve diz ekstansör kuvvetinin yüksek doz glukokortikoid kullananlara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Kullanılan toplam doz arttıkça da kas kuvvet ve egzersiz kapasitesi daha hızlı azalmaktadır [105]. Allojeneik nakilden aylar hatta yıllar sonra malnutrisyon görülebilmektedir. Yetersiz beslenen allojeneik alıcılarda üst ekstremité kas kuvveti daha düşüktür [106]. Allojeneik nakil öncesinde de hastalarda sarkopeni görülmektedir, nakil sonrasında vücut ağırlığı, kavrama ve diz ekstansör kas kuvveti, toplam kalori alımı, serum albumin düzeyi ciddi düzeyde azalır. Nakil sürecindeki sarkopeni hazırlama rejimi ve nakil sonrasında kalori alımından etkilenmektedir [107].

2.4.3. Akciğerlerin etkilenimi

Hematolojik maligniteli hastalarda dispne, öksürük, balgam, göğüs ağrısı, raller, hemoptizi, bozulmuş oksijenizasyon ve/veya göğüs radyografisi veya bilgisayarlı tomografide akciğer infiltrasyonu gibi respiratuar semptomlar ve bulgular yaygındır. Özellikle daha önceden tanımlı akciğer hastalığı olan ve kemoterapi alırken sigara içen ALL hastalarının %30'undan fazlasının akciğerleri etkilenebilmektedir [108, 109]. Allojeneik nakil öncesi ve sonrasında oldukça geniş aralıkta semptomlar görülebilmektedir. Bu semptomlar arasında ilk sırayı yorgunluk almaktadır, aynı zamanda dispne ile ilişkilidir [110]. İlk kez ateşlenen şiddetli nötropenik hastaların %12-15'ine akciğer infiltrasyonu eşlik etmektedir [111]. Solunum komplikasyonları KLL hastalarında sıklıkla görülmektedir ve çoğu zaman kompleks immün yetmezlik sebebiyle karmaşık bir klinik seyir göstermektedir. Solunum komplikasyonları her 10 otolog alıcının en az birini etkilemektedir [112]. Ancak bu oran özellikle ≥ 7 gün süren şiddetli nötropenideki miyelom hastalarında %15'e kadar yükselebilmektedir. Bu durum mortaliteyi ciddi ölçüde artırır [113]. Hematolojik malignite sebebiyle kemoterapi alan 800'ün üzerindeki hastada yapılan bir çalışmada tedavi öncesi pnömoni görülme sıklığının %11 ve genel ölüm oranının %17 olduğu gösterilmiştir [109]. Histopatolojik bulgular akciğer infiltrasyonunun mantarlar, alveolar kanama, altta yatan maligniteye bağlı infiltrasyon, kriptojenik organize pnömoni, immün rekontitüsyon sendromu ve kemoterapi veya radyoterapi kaynaklı akciğer hasarını içeren çeşitli farklı nedenleri gösterebilmektedir [114, 115]. İlaç bağımlı akciğer infiltrasyonu da söz konusudur ancak kemoterapi ajanların sadece bir kısmı (all-trans retinoik asit- ATRA-, karmustin, bleomisin, siklofosamid, yüksek doz sitosin arabinosid, etoposid, gempitabinin, fludarabin, melfalan veya metotreksat) febril nötropenideki hastalarda akciğer infiltrasyonuna neden olmaktadır [113]. Bleomisin akciğer toksisitesi, fibrotik akciğer komplikasyonları, akut respiratuar distres sendromu ve idiyosenkratik akciğer sendromu sağ kalan hastalarda sık görülen kemoterapi ajanı kaynaklı komplikasyonlardır [116].

Nakil yapılan hastaların yaklaşık %60'ında enfeksiyöz olan ve olmayan pulmoner komplikasyonlar görülür ve alıcıların üçte biri bu sebeple yoğun bakıma yatırılır

[67, 117]. Öksürük, dispne, siyanoz ve pulmoner hiperinflasyonla karakterize olan bronşiolitis obliterans allojeneik nakillerden sonra görülebilmektedir. Nakil sonrası oluşan solunum yetmezliği alıcıların yoğun bakıma yatırılmasının en önemli sebeplerindendir [118, 119].

Nakil adaylarında görülen restriktif akciğer hastalığı nakil sonrası erken solunum yetmezliği ve relaps olmayan mortalite riskini iki kat arttırmaktadır, bu durum solunum kas zayıflığıyla ilişkili olabilmektedir [102]. Kemoterapi, radyoterapi ve en az bir HKHN tedavilerini görmüş miyeloma hastalarının %45'inde restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu görülmektedir [103]. Otolog nakil öncesinde bortezomibe maruz kalan multipl miyelom hastalarında obstrüktif tip, talidomide maruz kalanlardaysa restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu daha çok görülmektedir [120]. Allojeneik nakil öncesinde hastaların %4'ünde obstrüktif akciğer hastalığı, %13'ünde restriktif akciğer hastalığı ve %17'sinde akciğer karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma şeklinde toplam alıcıların %26'sında akciğer fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Allojenik nakilden 6-12 ay sonra yapılan solunum fonksiyon testinde alıcıların %83'ünde solunum fonksiyon anormalliği olduğu görülmüştür. En yaygın olan bozukluk DLCO'da (%70) azalmadır. Ayrıca zorlu vital kapasite (FVC) ve total akciğer kapasitesinde de önemli ölçüde azalma meydana gelmektedir [121]. Daha fazla hastada (n=195) yapılan kohort bir çalışmada allojeneik nakil öncesi hastaların %66'sında solunum fonksiyon testi anormallikleri gözlenmiştir. Yine en yaygın anormallik DLCO'da azalma (%44) olup birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV₁/FVC) (%38) ve FVC'deki (%24) azalmalar bunu takip etmiştir. Solunum fonksiyon testindeki anormallikler hastaların %13'ünde şiddetli, %33'ünde orta ve %21'inde hafif düzeyde görülmektedir. Total akciğer kapasitesindeki azalma nakil sonrası pulmoner komplikasyonlar, genel sağkalım ve relaps olmayan mortaliteyi olumsuz etkilerken, akciğerlerde restriksiyon pulmoner komplikasyonlar ve genel sağkalım üzerinde kötü etkiye sahiptir [122].

2.4.4. Öksürük kuvvetinin etkilenimi

Nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklarda koordinasyon bozukluğu, disfaji, kas kuvvet etkilenimi, akciğer hacimlerinde azalma gibi çeşitli sebeplerle oluşabilen

öksürük etkilenimi iyi tanımlanmıştır [123]. Laringeal/hava yolu hastalığı olanlarda zayıf ve yavaş öksürük görülür, bu da aspirasyona sebep olabilmektedir [124]. Zayıf ve yavaş öksürük temel olarak öksürmeden hemen önce oluşan tam glottal kapanma süresini temsil eden *öksürüğün sıkıştırma fazı süresi* ve ekspiratuar hava akış hızını yansıtan öksürük kuvvetinin dolaylı ölçümü olan *tepe öksürük ekspiratuar akış (TÖEA)* şeklinde iki parametreden etkilenir [123]. Yüksek ekspiratuar akış hızı ve ekspiratuar basınçlar güçlü ve etkili ekspiratuar manevraların üretimi için gereklidir [125]. TÖEA olarak bilinen öksürüğün son itici fazı boyunca üretilen ilk yüksek akış hızı mukus temizliği için gereklidir [126]. Bu parametrelerdeki etkilenim etkili olmayan hava yolu temizliğine neden olur. Dolayısıyla bu iki parametreyi geliştirmek etkili bir hava yolu temizliği için gereklidir [124].

TÖEA öksürük etkinliğini değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntemdir [127]. Literatüre göre HKHN alıcılarında öksürük kuvvetinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanamamıştır. Ancak alıcılarda görülen solunum ve periferik kas zayıflığı, solunum fonksiyon anormallikleri gibi sebeplerle öksürüğün bu hastalarda da etkilenebileceğini düşünüyoruz.

2.4.5. Fiziksel inaktivite

Nakil sonrası hastanede yatış sürecinde hastalarda enfeksiyon gelişimini önlemek için ters izolasyon gerekmektedir, bu sebeple alıcılar laminar hava akışının olduğu odalarda yaklaşık bir ay kalmak zorundadırlar. Bu süreçte alıcıların özellikle alt ekstremitte kuvvetinde, fiziksel aktivite düzeyinde ve günlük toplam atılan adım sayısında önemli derecede azalma görülmektedir [130]. Nakil öncesi ve sonrasında hematolojik maliniteli hastaların fiziksel aktivite seviyesini araştıran çalışmalar sınırlı sayıda olmasına rağmen bu çalışmaların çoğunluğunda daha az objektif yöntemler kullanılmıştır [85, 86, 128-132].

Nakil için laminar hava akışının olduğu odada kalmaya başlayan alıcıların pedometreyle değerlendirilen günlük adım sayısı ortalama 201 iken, nakil sonrası 50. günde 589 adım ve nakil sonrası 80. güne doğru ölçülen taburculuk

sonrasındaysa 1189 olduğu bildirilmiştir. Nakil sonrası hemen akut süreçten hastane taburculuğuna doğru geçen süreçte günlük atılan adım sayısı ve kas kuvveti artmaktadır [130]. Ancak bu değerler günlük atılması gereken 5000 adımın altında olduğundan alıcılar inaktiftir [131].

Nakil sürecinde uzamış yatak istirahati, şiddetli aplazi ve nötropeni sebebiyle fiziksel aktivite seviyesi azalmaktadır [128]. Metabolik holterle fiziksel aktivite seviyeleri değerlendirilen alıcıların hem nakilden önce (ortalama 2180 adım/gün) hem de nakilden 1,5 ay sonra (ortalama 2727 adım/gün) sedanter olduğu bildirilmiştir [86]. Başka bir çalışmada allojeneik ve otolog nakil sonrasında en az bir yıllık sağkalımı ve şiddetli yorgunluğu olan remisyondaki alıcılarla kronik yorgunluğu olan sağlıklı bireylerin akselerometre ile değerlendirilen fiziksel aktivite seviyesi ve uyku özelliklerinin benzer olduğu bildirilmiştir [129].

Diz ekstansiyon kuvvetinde azalmanın günlük adım sayısı ile ilişkili olduğu gösterildiğinden kas kuvvetinin bu süreçte kuvvetlendirilmesiyle günlük adım sayısının da artabileceği belirtilmiştir [130]. Alıcıların pedometreyle ölçülen adım sayısı alıcılar nakil sonrası hastaneden taburcu olduktan sonra ilk 80 gün içerisinde artmaya devam etmektedir ve günde ortalama 3633 adım kadardır [132]. Otolog nakil ve yüksek doz kemoterapi tedavileri sonrasında sağ kalan lenfoma hastalarının (n=191) ortalama 10 yıllık takibinde Dünya Sağlık Örgütü'nün fiziksel aktivite önerisi olan haftada ≥ 75 dk şiddetli aktivite veya ≥ 150 dk orta şiddetli aktivite yapmak ölçütünü alıcıların %47'sinin karşıladığı bildirilmiştir. Fiziksel aktivite anketiyle değerlendirilen aynı alıcıların %42'si kendini az aktif, %46'sı orta düzeyde aktif ve %8'i çok aktif olarak tanımlamışlar. Kısacası yüksek düzeyde fiziksel olarak aktif olan lenfoma hastaları nakilden uzun süre sonra şiddetli anti-kanser tedavilerin yan etkilerine karşı koyabilmektedirler ve sağlıklı ve sedanter olan benzer yaştaki bireylerin zirve oksijen tüketimi değerlerine ulaşabilmektedirler [85].

2.4.6. Yaşam kalitesi etkilenimi

Enfeksiyon açısından yüksek risk sebebiyle nakil gibi yoğun tedaviler gören hematolojik maliniteli hastalar korunan/izole edilmiş odalarda yatırılırlar. Uzamış

izolasyon hastanın sosyo-ailesel rolünü ve psikolojik rahatlamasını engelleyerek yaşam kalitesini etkilemektedir [133]. Hematolojik maliniteli 239 hastanın hazırlama rejimi öncesi ve allojeneik nakil sonrası üçüncü ay, birinci yıl ve beşinci yılda yapılan takiplerinde semptomları Yaşam kalitesi Avrupa Kanseri Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi C30 (EORTCQOL) ile değerlendirilmiş. Hastalarda istirahat-yorgunluk-zayıflık-dispne-iştah kaybı (yorgunluk), gerginlik-endişe-sinirlilik-depresyon (duygulanımsal) ve bulantı-kusma (gastrointestinal) olmak üzere üç ana semptom kümelenmesi tespit edilmiştir. Bu semptomlar arasında yorgunluğun en kalıcı, şiddetli ve yaşam kalitesindeki azalmaya en çok sebep olan semptom olduğu belirtilmiştir [110]. Nakil öncesi var olan yüksek depresyon seviyesi nakil sonrası yaşam kalitesinin daha kötü olmasına sebep olmaktadır [134]. Hastaların sağkalım süreleri arttıkça nakil sürecindeki maruziyetlerin artması geç komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bu durum morbiditenin artmasına ve yaşam kalitesinin kötüleşmesine sebep olmaktadır [135].

Azaltılmış yoğunluklu rejimler ve etkili anti-enfeksiyöz tedavilerle allojeneik nakil sonrası görülen erken dönem nakil ilişkili mortalite azalmıştır ancak geç dönem nakil ilişkili mortalite hala ciddi bir problemdir. Geç dönem nakil ilişkili mortalitenin başlıca sebeplerinden birisi de kronik GvHH'dir. Allojeneik nakil sonrası görülen bu geç dönem komplikasyonlar alıcıların yaşam kalitelerini değişik oranlarda olumsuz etkilemektedir [136].

2.4.7. Yorgunluk

Nakil sürecinde uzamış yatak istirahati, şiddetli aplazi ve nötropeni sebebiyle azalan fiziksel aktivite seviyesi alıcılarda şiddetli ve kalıcı bir yorgunluğa sebep olmaktadır [128]. Allojeneik ve otolog nakil sonrasında en az bir yıllık sağkalımı ve şiddetli yorgunluğu olan remisyondaki alıcıların kronik yorgunluğu olan sağlıklı bireylere göre genel, fiziksel ve mental yorgunluğu daha fazladır [129]. Allojeneik nakil yapılan alıcıların nakil öncesinden nakil sonrası 100. güne kadar genel yorgunlukları artar, 100. günden birinci yıla doğru azalır ve sonrasında beşinci yıla kadar yorgunlukları sabit düzeyde kalmaktadır. Yine de alıcıların genel

yorgunlukları nakil öncesinde, nakilden üç ve beş yıl sonra genel popülasyona göre daha fazladır. Akut GvHH nakil sonrası 100. gün ve kronik GvHH da nakil sonrası birinci yıldaki yorgunluğun en önemli belirleyicileridir [137, 138]. Allojeneik nakil sonrası 1-10 yıl (ortalama 4,3 yıl) takibi yapılan alıcılarda yorgunluğun en çok nakil sonrası 4. yılda olduğu bildirilmektedir. Şiddetli yorgunluğu olan alıcıların yorgun olmayanlara göre kalp hızı daha yüksek ve parasempatik kardiyak kontrolleri daha düşüktür [139].

2.4.8. Anksiyete ve depresyon

Alıcıların nakil sürecinde hastanede yatış esnasında kötüleşen yaşam kaliteleri anksiyete ve depresyon semptomlarında artışa sebep olmaktadır [140]. Nakil öncesinde hastaların %67'sinde düşük seviyede stres bozukluğu, %13'ünde depresyon ve anksiyete görülmektedir [141]. Allojeneik ve otolog nakilden altı ay sonrasında ise alıcıların %43,3'ünde depresyon ve %28,4'ünde travma sonrası stres bozukluğu bildirilmektedir [140]. Erken dönemde var olan bu problemler nakilden üç yıl sonrasında da alıcıların dörtte birini etkilemeye devam etmektedir [142].

2.5. HKHN'de Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamaları

Nakil öncesi ve sonrasında yukarıda sözü geçen problemler sebebiyle hastalara fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları gerekmektedir. Bu sebeple literatürde var olan çalışmalar ve de klinik deneyimlerimize göre hematolojik maliniteli hastalara aşağıdaki durumlarda fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulanabilmektedir [4, 143, 144]:

- Hematolojik malinite tanısı yeni konulduğunda,
- Hematolojik malinitenin tıbbi tedavisi için hastanede yatış esnasında,
- Hematolojik malinite tedavisi sonlanınca sağ kalanların takip döneminde,
- Nakil öncesi, sırası ve sonrasında ayaktan ve hastanede yatış esnasında,
- Nakil sonrası görülen cilt GvHH, akciğer GvHH gibi komplikasyonların uzun süreli takibinde,
- Yoğun bakımda yatış esnasında,

- Taburculuk sonrası takip döneminde.

Yeni hematolojik malignite tanısı konulan hastalarda uygulanan rehabilitasyon programı kardiyovasküler enduransı artırarak yorgunluğu, depresyonu azaltmakta ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir [143]. Hastanede yatarken uygulanan egzersizler kan değerlerindeki azalmaya rağmen hastaların fiziksel kondüsyonunu korumaya yardımcı olmaktadır [4]. Nakil öncesi ve sürecinde özel egzersizleri içeren rehabilitasyon programının amacıysa yan etkileri önlemek ve tedavi etmektir. Bu yolla hastalar topluma karışarak günlük yaşam aktivitelerine ve işlerine dönebilmektedirler [144]. Fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarına aşağıda daha ayrıntılı bir şekilde değinilmiştir.

2.5.1. Dirençli ve aerobik egzersiz eğitimi

Yayınlanan ilk Cochrane meta analizine dahil edilen dokuz çalışmanın altısı nakil alıcıları ile ilgilidir [19]. Hematolojik maliniteli hastalarda standart bakıma ek olarak uygulanan aerobik ve dirençli egzersiz eğitimleri (çoğunlukla farklı durasyon ve şiddetlerde çeşitli yürüme egzersizleri) yaşam kalitesi, fiziksel fonksiyonlar (yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirilen), depresyon ve yorgunluğu iyileştirmektedir. Ancak fiziksel performans (aerobik kapasite, kardiyovasküler uygunluk), yan etkiler (kanama, ateş, pnömoni, derin ven trombozu, enfeksiyon) ve anksiyete üzerine olan etkilerini göstermede kanıtların yetersiz olduğu bulunmuştur. Egzersiz eğitiminin mortalite üzerine etkileri yeteri kadar araştırılmamıştır. Bu hastalık grubunda egzersiz eğitiminin uzun takip sonuçlarının etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır [19].

Nakil ile tedavi edilen hematolojik malinitelerde egzersiz eğitiminin etkilerinin standart tedaviye karşı etkilerini göstermek amacıyla 2012 yılına kadar yapılan çalışmalar incelenmiş ve 2013 yılında bir sistematik derleme ve meta analiz raporu yayınlanmıştır [145]. Bu araştırmanın sonucuna göre dirençli ve aerobik egzersiz eğitimi nakil sürecinin tüm aşamalarında hastaların kas kuvveti ve egzersiz kapasitesini arttırmaktadır. Egzersiz eğitiminin kardiyorespiratuar uygunluk, alt ekstremita kas kuvveti ve yorgunluk üzerine orta düzeyde önemli etkisi varken, üst

ekstremiteler kas kuvveti, genel yaşam kalitesi, fiziksel-emosyonel ve bilişsel fonksiyon üzerine küçük pozitif önemli etkisi olduğu gösterilmiştir [145].

Bir diğer sistematik derleme ve meta-analizi sonuçlarına göre; literatürde hematolojik malignitesi olan ve allojeneik veya otolog nakil sürecindeki hastalara uygulanan egzersiz eğitiminin süresi, tipi, içeriği ve uygulandığı zaman (nakil öncesi, hastanede nakil için yatış esnasında veya taburculuk sonrası takip sürecinde) açısından çeşitlilikler vardır. Derlemede endurans, dirençli ve/veya günlük yaşam aktiviteleri eğitimi, ilerleyici gevşeme ve germe egzersiz programları için tarama yapılmıştır. Nakil öncesi veya hemen sonrasında başlayan egzersiz eğitimi daha etkili ve yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Egzersiz eğitimine ne kadar erken başlanırsa kazanımların da o kadar çok olduğu vurgulanmaktadır. Allojeneik alıcılarda aerobik egzersiz eğitimi kas kuvveti, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini geliştirir, yorgunluğu azaltır. Sonuç olarak aerobik ve/veya dirençli egzersizleri içeren eğitim programı uygulanabilir, güvenlidir ve alıcılar tarafından iyi tolere edilebilmektedir. Hematolojik maligniteli hastaların nakil sürecindeki takibinde çok sık tıbbi komplikasyon gelişmesine rağmen, egzersiz eğitimi güvenlidir, uygulanabilir ve uygulanmalıdır [146]. Ayrıca nakilden üç hafta önce başlayan ve nakil süreci boyunca günde 20-40 dk uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon programı (kardiyovasküler endurans, kuvvetlendirme ve germe egzersizleri) alıcıların 3 MET'in (metabolik eşdeğer) üzerindeki günlük fiziksel aktivite sürelerini, fiziksel aktivite seviyesi ve egzersiz kapasitesini artırır, yaşam kalitesini iyileştirir [86].

Allojeneik nakil sonrası özellikle adaptif bağışıklık sisteminde immün yeniden yapılanma hastalar arasında çok değişkendir. Birkaç aydan yıllara kadar sürebilmektedir [147]. Bir çalışmada egzersizin daha hızlı bir immün yeniden yapılanmayı sağlamasa da en azından engellemediği veya yavaşlatmadığı bildirilmiştir [148]. Ancak başka bir çalışmada nakil sonrası hastanede yatış sürecinde altı hafta boyunca günlük 30 dk yapılan yatak içi egzersizlerin (ısınma, germe, rahat solunum ve eklem hareketlerini içeren egzersizler) nakil sonrası lenfosit sayısını arttırdığı ve böylece T-hücre immün yeniden yapılanmasını hızlandırabileceği bildirilmektedir [149].

2.5.2. Solunum kas eğitimi

Literatürde HKHN alıcılarında solunum kas eğitiminin etkilerini araştıran çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Myeloablatif otolog/allojeneik nakili takip eden bir haftalık süreçte solunum fizyoterapi protokolünün etkilerini araştıran bir çalışmada bir gruba diyafragmatik proprioseptif stimulasyon, solunum egzersizleri, insentif spirometre, inspiratuar kas eğitimi (maksimal inspiratuar basıncın (MİP) %40'ında), bronşial hijyen ve öksürük stimulasyonu, diğer gruba yalnızca insentif spirometre uygulamasını içeren protokol uygulanmış. Inspiratuar kas eğitimi içeren pulmoner rehabilitasyon programının tidal hacim ve solunum kas kuvvetini arttırdığı bildirilmiştir [150]. Inspiratuar kas eğitiminin alıcılarda etkilerini araştırdığımız rastgellenmiş kontrollü ve çift kör planlanmış bir çalışmamızda; allojeneik nakilden sonra en az 100 gün geçirmiş alıcılara MİP'in %40'ında, 6 hafta, 30 dk/gün, 7 gün/hafta boyunca inspiratuar kas eğitimi uygulanmıştı. Çalışmanın sonuçlarına göre allojeneik alıcılarda inspiratuar kas eğitimi submaksimal ve maksimal egzersiz kapasitesini, inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetini arttırmakta, efor dispne algılamasını ve depresyonu azaltmaktadır. Inspiratuar kas eğitimi allojeneik alıcılarda güvenli ve etkili pulmoner rehabilitasyon yaklaşımıdır [96].

2.5.3. Egzersiz eğitimi kontraendikasyonları

Naklin bütün süreçlerinde alıcıların, yaşadıkları semptom ve problemler sebebi ile kontrollü ve planlı olarak yapılan egzersiz eğitimine ihtiyaçları olmaktadır. Hematolojik malinitelerde yapılan çalışmalarda egzersiz eğitiminin kontraendikasyonları ise değişkenlik göstermektedir. Kanseri hastalarda kanamanın trombosit sayısından da bağımsız olabildiği bilindiği halde [151], özellikle trombosit ve hemoglobin değerlerinde kanama ve taşikardi gibi yan etkiler olabileceği düşüncesiyle egzersiz yapmaktan kaçınılabilmektedir. Yıllar önce yapılan çalışmalarda kanser hastalarında hemoglobin değerinin <10 g/dl ve trombosit değerinin <50 000 mm³ olması egzersiz eğitimi için kontraendikasyon kabul edilmekteydi [152]. Dolayısıyla trombositopenik ve anemik hastalara potansiyel hemoraji riskinden dolayı fiziksel egzersiz yapmaları önerilmiyordu.

Ancak egzersiz eğitimine alınmayan hastalarda gözlenen kas kuvvet kaybı ve atrofilerin mortalite ve morbiditeyi arttırdığı anlaşıldı. Bu sebeple hematolojik maligniteli hastalarda artan mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği düşünülen aerobik egzersiz eğitiminin düşük trombosit ve hemoglobin seviyelerinde güvenli olup olmadığını ilk kez Elter ve arkadaşları 2009 yılında araştırmıştır. Bu çalışmada trombositler $<20\ 000\ \text{mm}^3$ olduğunda hastada herhangi bir kanama işareti yoksa aerobik egzersiz eğitimine devam etmişlerdir ve eğer trombositler $<10\ 000\ \text{mm}^3$, hemoglobin $<8\ \text{g/dl}$ ise egzersiz öncesi hastaya kan veya trombosit transfüzyonu yapılmasını beklemişlerdir. Araştırmanın sonucunda hastaların hiçbirinde egzersiz eğitimi süresince veya sonrasında kanama görülmediği belirtilmiştir [153]. Aynı yıl yapılan başka bir çalışmada eğer hematolojik malignitesi olan hasta ateşliyse veya trombosit sayısı $<20\ 000\ \text{mm}^3$ ise egzersiz seansı iptal edilmiştir [143]. Başka bir çalışmada (2012 yılı) yapılan hemoglobin $<8\ \text{g/L}$ ve trombosit sayısı $<10\ 000\ \text{mm}^3$ ise, transfüzyon tamamlanana kadar egzersiz yapılmamıştır. Trombositleri $10\ 000\text{--}20\ 000\ \text{mm}^3$ olanlarda serbest ağırlık yerine dirençli tüplerle dirençli egzersiz yapılmıştır [154]. Yapılan çalışmalar yoğun kemoterapi alan lösemi hastalarının aylar süren trombositopenik ve anemik bir dönemden geçtiklerini ve bu konuda yapılan egzersiz tedavisi için trombosit ve hemoglobin değerlerinin kesme noktasının yıllar içerisinde aşağıya çekildiğini göstermektedir. Bir çalışmada çok düşük trombosit değerlerinde ($<10\ 000\ \text{mm}^3$) egzersiz eğitiminin etkilerinin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır [143]. Egzersiz eğitime genel kontraendikasyonlara ek olarak hematolojik maligniteli hastalarda egzersiz eğitimi kontraendikasyonları aşağıda sıralanmıştır [153, 155, 156]:

- Akut kanama
- Trombosit sayısının $<10\ 000\ \text{mm}^3$ veya $10\ 000\text{--}20\ 000\ \text{mm}^3$ arasında olması (kanamaya kişisel yatkınlığa bağlı olarak)
- Hemoglobin $<7\ \text{g/dl}$
- Şiddetli ağrı
- Yüksek ateş ($>38^\circ\text{C}$)
- Şiddetli enfeksiyon
- Bilinç bulanıklığı
- Uyuklama, uyuşukluk hali
- Konfüzyon

- Baş dönmesi, bulantı ve kusma

Bu çalışmalarda alıcılarda egzersiz eğitiminin kontraendikasyonlara dikkat edilerek yapıldığında güvenli ve gerekli olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca literatür incelendiğinde ve klinik deneyimler dikkate alındığında alıcıların aerobik egzersiz kapasitesi, üst ekstremiteler kas kuvvet ve fonksiyonlarında etkilenimlerinin alt ekstremiteler etkilenimlerine göre daha fazla olduğu görülmektedir [143, 151-153]. Nakil sürecinin genel olarak her aşamasında da alıcılara uygulanan egzersiz eğitimleri daha çok alıcıların alt ekstremitelerine yöneliktir [143, 151-153].

Literatürde allojeneik ve otolog alıcılarda üst ekstremiteler aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini araştıran çalışma yoktur.

Çalışmamızın amacı, allojeneik ve otolog HKHN alıcılarında sürekli üst ekstremiteler aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızın hipotezleri şunlardır;

Allojeneik ve otolog HKHN alıcılarında uygulanan üst ekstremiteler aerobik egzersiz eğitimi alıcıların;

H₀: Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında üst ekstremiteler aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete veya depresyon üzerine etkisi yoktur.

H₁: Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete veya depresyon üzerine etkisi vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya Nisan 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve rehabilitasyon için Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesine yönlendirilen erişkin HKHN alıcıları dâhil edildi. Nakil öncesi dönemde tanı aşamasında ve nakil sonrası erken dönemde hastanede yatış sürecinde alıcılara ihtiyaçlarına göre kardiyopulmoner rehabilitasyon programı uygulanmaktadır.

İçleme ölçütleri;

1. Allojeneik nakil üzerinden en az 100 gün geçmiş olan,
2. Otolog nakil yapılmış,
3. Standart medikal tedavi alan genel durumu stabil,
4. 18-70 yaşında olan kadın ve erkek alıcılar dâhil edildi.

Dışlama ölçütleri;

1. Koopere olamayan,
2. Fonksiyonel kapasiteyi etkileyecek ortopedik problemi veya nörolojik hastalığı olan,
3. HKHN'nin medikal tanı/tedavisi sürecinde karşılaşılan akciğer problemlerinin dışında astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi ek akciğer ve kalp hastalığı olan,
4. Değerlendirme ve uygulamalara başlarken pnömoni veya herhangi bir akut enfeksiyonu olan,
5. Medikal tedavi sürecinde standart medikal tedavinin dışında tedavi uygulanan,
6. Herhangi bir bölgeye (kemik vb) metastazı olan,
7. İntrakranial, akciğer ve/veya diğer bölgelerde akut kanaması olan,
8. Egzersiz eğitimine herhangi bir kontraendikasyonu olan,
9. Hemoglobin değeri <8 g/L ve trombosit sayısı <10.000 mm³ olan [154],
10. Halen düzenli egzersiz yapmakta olan alıcılar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma tasarımı

Çalışma ileriye dönük, rastgellenmiş, kontrollü ve tek kör (alıcılar hangi grupta olduklarını bilmediler) olarak planlandı. Alıcılar bilgisayar programı kullanılarak sistematik olarak rastgellendi, eğitim ve kontrol gruplarına ayrıldı. Çalışmada nakil alıcılarında sürekli üst ekstremite aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkileri araştırıldı. Alıcıların solunum fonksiyonları spirometre, maksimal egzersiz kapasitesi Modifiye Artan Hızda Mekik Yürüme Testi (AHMYT), submaksimal egzersiz kapasitesi 6-dakika yürüme testi (6DYT), dispnesi Modifiye Borg ölçeği ve Modifiye Medical Research Council (MMRC) dispne ölçeği, solunum kas kuvveti taşınabilir elektronik ağız basınç ölçüm cihazı, periferik kas kuvveti taşınabilir dijital el dinamometresi, öksürük kuvveti taşınabilir tepe öksürük akış ölçeri (PEFmetre), fiziksel aktivite seviyesi metabolik holter, yaşam kalitesi Avrupa Kanseri Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Ölçeği C30 (EORTC QLQ-C30 Versiyon 3.0), yorgunluk Yorgunluk Şiddet Ölçeği, anksiyete ve depresyon Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirmelere hafta içi ardışık olmayan iki günde tamamlandı. Eğitim grubuna fizyoterapist eşliğinde üst ekstremite aerobik egzersiz eğitimi uygulandı. Kontrol grubuna ise solunum egzersizi ile birleştirilmiş alternatif kol egzersizleri öğretildi ve ev programı şeklinde verildi. Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 25.04.2016 tarihinde kabul edildi (Karar no: 231) (EK 1). Çalışmaya katılan alıcılara çalışmanın amacı ve kapsamı anlatılarak, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı (EK 2).

3.2.2. Körlük

Çalışma tek kör olarak planlandı. Fizyoterapi ve rehabilitasyon değerlendirmeleri ve egzersiz eğitimi takibi aynı fizyoterapist tarafından yapıldı. Alıcılar dahil

oldukları gruba uygulanacak eğitimi bilmiyorlardı. Alıcılar farklı zamanlarda değerlendirildiler ve rehabilitasyon programına alındılar.

3.2.3. Değerlendirme yöntemleri

Alıcıların altı haftalık sürekli üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası hematolog tarafından düzenli muayeneleri ve tam kan sayımları yapıldı. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'ne rehabilitasyon için yönlendirilen alıcıların fizyoterapist tarafından demografik özellikleri (ad, soyad, yaş, cinsiyet, medeni hal, meslek, dosya numarası, telefon, adres) kaydedildi. Alıcıların medeni halleri sorgulandı; evli, bekar veya dul olarak kaydedildi. Alıcıların boy uzunlukları metre (m), vücut ağırlıkları ise kilogram (kg) olarak kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ) vücut ağırlığı/boy² (kg/m²) formülü kullanılarak hesaplandı; BKİ<18,5 kg/m² kasektik, BKİ=18,5-24,9 kg/m² normal, BKİ=25,0-29,9 kg/m² aşırı kilolu, BKİ≥30,0 kg/m² obez olarak tanımlandı [157]. Alıcıların tanı, özgeçmiş, soygeçmiş, hastalık süresi (ay), nakil sayısı ve tarihi, tanı ile nakil arasında geçen süre (ay), nakil ile fizyoterapi değerlendirmesi arasında geçen süre (ay), nakil öncesinde alınan kemoterapi ve/veya radyoterapi sayıları, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky performans ölçeği seviyelerine göre nakile girişteki performans derece ve yüzdeleri, akut veya kronik Graft-versus-Host Hastalığı (GvHH) varlığı, nakil tipi, kök hücre kaynağı, donör bilgileri, nakil hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar, infüze edilen hücre sayısı, nötropenik ve ateşli gün sayısı, engrafman süreleri, nakili takiben hastanede geçen süre (gün) olarak klinik bilgileri kaydedildi. Alıcıların değerlendirme sırasındaki kan değerleri (mutlak nötrofil sayı ve yüzdesi, hemoglobin, trombosit, beyaz kan hücresi, albümin, açlık kan şekeri, total protein) bilgisayar hasta takip sisteminden kaydedildi. Alıcıların kullandıkları ilaçların ismi, frekans ve dozları kaydedildi. Nakil öncesi ve sonrasında kortikosteroid kullanımı, son zamanlarda kilo kaybı veya alımı, yemek yerken bir problem, diyare veya kabızlık olup olmadığı sorgulandı. Pulmoner sağlık hikayesi (dispne, öksürük, balgam) ayrıntılı sorgulandı. Sigara kullanımı hiç içmemiş, içici ve bırakmış şeklinde kaydedilerek sigara içimi paketxyıl olarak hesaplandı.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans ölçeği

Ölçek, hastalık seyri ile hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlanmayı değerlendirmek ve hasta için uygun tedavi ile prognoz tayini için kullanılmaktadır [158]. Ölçekle durum değerlendirmesi 0-5 arası altı seviyede yapılmaktadır. Kısıtlama olmaksızın tamamen aktif olmak ve hastalık öncesi yapılabilen tüm aktiviteleri yapabilmek seviye 0, ölüm durumu ise seviye 5'tir. ECOG performans ölçeğinde puan arttıkça fonksiyonel seviye kötüleşmektedir [158].

Karnofsky performans ölçeği

Ölçek hastaların genel iyilik halini ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık seviyesini değerlendirmektedir, ayrıca hastaların fonksiyonel bozukluklarının sınıflandırılmasına imkân vermektedir. Bu sebeple ölçek farklı tedavilerin etkilerini karşılaştırmak ve hastalığın seyrini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçek hastalık döneminde hastaların fonksiyonel seviyelerindeki iyileşme ve kötüleşmenin de takibini sağlar [159]. Ölçek 0-100 arasında onluk yüzdeler halinde puanlanır. Yüksek yüzde puanları günlük yaşam aktivitelerindeki yüksek bağımsızlık düzeyini ve azalmış hastalık belirtilerini gösterir. Hastalık belirtisi ve hasta şikayeti olmadan normal sağlık %100, ölüm durumu 0'dır [160].

Solunum fonksiyon testi

Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği ölçütlerine göre spirometre ile (Cosmed, Class II, İtalya) dinamik akciğer hacimleri olan birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV₁/FVC), tepe ekspiratuar akım hızı (PEF) ve zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (FEF_{25-75%}) ölçüldü [161]. Alıcıya önce test ayrıntılı olarak anlatıldı, sonra dik oturma pozisyonunda burun mandalı kullanılarak ölçüm yapıldı. Tek kullanımlık rijit ağızlık/filtre hava kaçağını önlemek için dişler arasında yerleştirildi, dudaklar iyice kapatıldı. Alıcılara en az üç ölçüm yapıldı ve ölçümler arasında alıcı dinlendirildi. Teknik olarak kabul edilebilir ve birbiri ile %95 oranında uyumlu üç manevradan en iyisi istatistiksel analiz için seçildi [162, 163]. Ölçüm parametreleri yaş, boy, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre

beklenen değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi [161]. Restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu FEV_1/FVC oranı $> \%80$ iken FVC'nin beklenen değer $\%80$ 'nin altında olması olarak tanımlanır. Obstrüktif tip solunum fonksiyon bozukluğu FVC'nin beklenen değer $\%80$ 'nin üzerindeyken FEV_1/FVC 'nin $< \%70$ olmasıdır [164].

Maksimal egzersiz kapasitesi

Maksimal egzersiz kapasitesi Modifiye Artan Hızda Mekik Yürüme Testi (AHMYT) ile ölçümlerin ikinci gününde değerlendirildi. Testin başlangıç ve bitiş yerini belirlemek için iki koni kullanıldı. İki koni arasındaki mesafe dokuz metreydi. Test sırasında alıcılardan testteki yürüme hızlarına uygun olan metronomdan gelen sinyallere uyarak yürümeleri ve bu yürüyüşü konilerin etrafından dönerek 10 m'lik mekikleri tamamlamaları istendi. Teste başlamadan alıcılara "Sinyali duyduğunda koniyi dönmeyi amaçlayarak düzenli bir ritimde yürümelisin. Aşırı derecede nefes darlığı olmaksızın gerekli hızı sürdürmeyeceğini hissedene kadar yürümeye/koşmaya devam etmelisin." şeklinde standart açıklama yapıldı. Test metronomdan üst üste üç bip sesi duyulmasıyla başlamaktadır, sonrasında düzenli aralıklarla tek bip sesi çıkmaktadır. Metronomdan tekrar üst üste üç bip sesi duyduğunda alıcı yürüme hızını ilerleyici olarak arttırmalıdır. Her seviye bir dakika sürmektedir ve toplam 12 seviye vardır. Alıcının testi daha kolay anlaması için fizyoterapist ilk seviyede alıcıyla beraber yürüdü. İlk dakikadan sonra alıcı yürüme hızını kendisi düzenledi. Bu testte alıcının seviye 1'de 0,5 m/sn yürüme hızıyla üç mekik (30 m), seviye 12'de 2,37 m/sn hıza ulaşarak bu seviyede toplam 14 mekik (140 m) yapabilmesi beklendi. Alıcı koniye bip sesinden önce ulaşması durumunda bip sesini duyana kadar koninin yanında beklemesi gerektiği söylendi. Fizyoterapist cesaretlendirme yapmadı. Sadece alıcının her dakikada yürüme hızını hafifçe artırması için sözel iletişim kuruldu. Testi sonlandırma ölçütleri aşağıdaki gibidir [165]:

- Alıcının gereken hızı sürdürmek için aşırı nefes darlığı tarif etmesi,
- Alıcının izin verilen sürede bir mekiği tamamlayamaması (alıcı bip sesini duyduğunda koniden 0,5 metreden daha fazla uzakta kaldığında) ve
- Alıcının beklenen maksimum kalp hızına ulaşması $[220-(0,65 \times \text{yaş})]$.

Test öncesi ve sonrasında alıcıların kalp hızı (Polar FT100, Çin), kan basıncı, solunum frekansı, oksijen satürasyonu (SpO₂) (NONİN PureSAT® SpO₂, Onyx Vantage® Model 9590, ABD), dispne ve yorgunluk algılaması (Modifiye Borg ölçeği) ölçüldü [166]. Test sırasında alıcının koşmaya başladığı mekik ile test sonrasında tamamlayabildiği mekik sayısı kaydedildi. Testin beklenen mesafe değeri yaş, cinsiyet ve BKİ'ye göre aşağıdaki referans eşitlik kullanılarak hesaplandı [167]:

$$\text{Beklenen mesafe (m)} = 1449,701 - (11,735 \times \text{yaş}) + (241,897 \times \text{cinsiyet}_{\text{erkek}=1, \text{kadın}=0}) - (5,686 \times \text{BKİ})$$

Toplam ulaşılan mesafe beklenen değerin yüzdesi olarak ifade edilmektedir [167]. Hematolojik maliniteler için bu testin minimal klinik anlamlılık değeri yoktur. Testin KOAH hastaları için minimal klinik anlamlılık değeri ise 48 metredir [95]. Kronotropik yetersizlik dereceli egzersiz testi boyunca ölçülen yüzde kalp hızı rezervi <%80'dir [168]. Kalp hızı rezervi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı [169].

$$\text{Yüzde kalp hızı rezervi} = (\text{kalp hızı}_{\text{zirve}} - \text{kalp hızı}_{\text{istirahat}}) / ((220 - \text{yaş} - \text{kalp hızı}_{\text{istirahat}}) \times 100$$

Çok geniş spektrumdaki solunum yetmezliği olan hastalarda egzersiz kapasitesini objektif değerlendirmek için bu testin kullanımı önerilmektedir [95].

Submaksimal egzersiz kapasitesi

Submaksimal egzersiz kapasitesi 6-dakika yürüme testi (6DYT) ile Amerikan Toraks Derneği ölçütlerine göre değerlendirildi [170]. Bu test uygulaması kolay, pratik, objektif, iyi tolere edilebilen ve diğer yürüme testlerine göre günlük yaşam aktivitelerini daha iyi yansıtan bir testtir. Test, altı dakika boyunca düz ve sert bir yüzeyde alıcının hızlıca yürüyebildiği mesafeyi ölçmektedir. Test yapılmadan önce alıcılar en az 10 dakika dinlendirildi ve ilk ölçüm gününde 30 dk arayla iki test yapıldı. Test öncesi ve sonrası kalp hızı, SpO₂, kan basıncı, solunum frekansı, dispne, yorgunluk ve bacak yorgunluğu algılaması kaydedildi. Kalp hızı polar band (Polar FT 100, Çin), SpO₂ taşınabilir pulse oksimetre (NONİN® PureSAT® SpO₂, Model 9590, ABD), yorgunluk ve dispne algılaması Modifiye Borg ölçeği ile ölçüldü [166]. Testin uygulanacağı 30 metrelik düz koridorda başlangıç ve bitiş noktaları

konilerle belirlendi. Teste başlamadan önce alıcılara, test sırasında dinlenebilecekleri ve bu sürenin teste dâhil edileceği açıklandı. Alıcılara koridorda altı dakika boyunca kendi yürüme hızlarında olabildiğince hızlı fakat koşmadan yürümeleri söylendi. Alıcıları cesaretlendirmek için test sırasında her dakika başında standart ifadeler kullanıldı ve yürünen toplam mesafe metre cinsinden kaydedildi. 30 dk arayla yapılan iki testten mesafesi uzun olan analiz için seçildi [170]. Testin minimal klinik anlamlılık değeri 25 m'dir [171].

Sağlıklı yetişkin popülasyonunda 6DYT mesafe değerinin yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlığına göre normal değerleri bulunmaktadır. Beklenen 6DYT mesafesinin hesaplanması için Gibbons ve arkadaşlarının referans eşitliği kullanıldı [172].

Beklenen 6DYT mesafesi (m)= $868,8 - (\text{yaş} \times 2,99) - (\text{cinsiyet}_{\text{erkek}=0; \text{kadın}=1} \times 74,7)$

Nefes darlığı algılaması

İstirahat ve aktivite esnasındaki nefes darlığı algılaması Modifiye Borg Ölçeği ile günlük yaşam aktivitelerindeki nefes darlığı ise Modified Medical Research Council (MMRC) Dispne Ölçeği ile değerlendirildi.

Modifiye Borg Ölçeği nefes darlığını 0-10 arasında puanlayan dikey bir ölçektir. Artan nefes darlığı şiddetinin sözel ifadesine cevap vermektedir. Sıfır en düşük puandır ve nefes darlığı hiç yok demektir. En yüksek puan olan 10 ise çok fazla, aşırı şiddetli olan nefes darlığını belirtmektedir [166].

MMRC dispne ölçeği günlük yaşam aktivitelerindeki nefes darlığının şiddetini 0-4 seviyeleri arasında tanımlamaktadır. Alıcının ölçekten aldığı puan arttıkça nefes darlığı algısı da artmaktadır. Ölçek uygulanırken alıcıdan kendisine uygun olan durumu seçmesi istenebildiği gibi görüşmeci tarafından soru şeklinde de sorulabilir [173, 174]. MMRC dispne ölçeği için minimal klinik anlamlılık değeri 1 puandır [175].

Solunum kas kuvveti

Solunum kas kuvvetinin istemli ölçümü Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği ölçütlerine göre taşınabilir, elektronik ağız basınç ölçüm cihazı (Micro Medical MicroRPM, İngiltere) ile yapıldı [176]. İnspiratuar ve ekspiratuar kasların kuvvetinin ölçülmesinde maksimum statik inspiratuar basınç (MİP) ve maksimum statik ekspiratuar basınç (MEP) ölçümü klinikte sıklıkla kullanılan pratik, istemli ölçüm yöntemidir. Rezidüel hacimde ağızdan yapılan birkaç saniyelik oldukça kuvvetli ve hızlı maksimal inspirasyon manevrası (Müller manevrası) ile MİP, total akciğer kapasitesinde maksimal ekspirasyon manevrası (Valsalva manevrası) ile MEP basınçları ölçüldü ve kaydedildi. Testler dik oturma pozisyonunda yapıldı. Ağızdan hava kaçışı olmaması için alıcıların dudakları sıkıca kapatıldı. Alıcılar en iyi basınç değerleri için sözel olarak cesaretlendirildi. Alıcılarda geçerli değer elde edilene kadar ölçüm tekrarlandı. Her bir test en az yedi defa tekrarlandı. Ölçülen ardışık basınçlar arasında %5'ten veya beş cmH₂O'dan daha fazla fark varsa ölçüm tekrarlandı. Yapılan ölçümlerden en yüksek olan basınç değeri analiz için seçildi, MİP ve MEP değerlerinin yaş ve cinsiyete göre normal değerleri bulunmaktadır [176]. İnspiratuar kas kuvveti için minimal klinik anlamlılık değeri 13 cmH₂O'dur [177]. Ölçümleri yorumlanmak için Evans ve Whitelaw'dan alınan referans eşitlikler kullanıldı [178].

Evans ve Whitelaw'dan alınan eşitlikler:

Erkekler için: MİP= 120–(0,41×yaş) MEP= 174–(0,83×yaş)

Kadınlar için: MİP= 108–(0,61×yaş) MEP= 131–(0,86×yaş)

Periferik kas kuvveti

Alıcıların periferik kaslarından alt ekstremité için diz ekstansörleri, üst ekstremité için kavrama kuvvetine bakıldı. Maksimum istemli izometrik kuvvet olan diz ekstansörleri kas kuvveti taşınabilir el dinamometresi (JTECH Commander, ABD) kullanılarak oturma pozisyonunda ölçüldü, sağ ve sol için en yüksek değerler newton (N) olarak kaydedildi [179]. Alıcılara klinikte kullanışlı olan “kıрма” test tekniği uygulandı [180]. Test her bir taraf için üç kez tekrarlandı ve istatistiksel analiz için en yüksek değerler kaydedildi. Beklenen diz ekstansörleri kas kuvveti

değerinin hesaplanması için referans değerler kullanıldı [179]. Diz ekstansörleri kas kuvveti için minimal klinik anlamlılık değeri 17,2 Nm'dir [181].

Kavrama kuvveti standart, ayarlanabilir ve taşınabilir hidrolik el dinamometresiyle (Baseline® Hydraulic Hand Dynamometer, New York, ABD) ölçüldü [182]. Ölçümler oturma pozisyonunda omuz adduksiyonda, dirsek 90° fleksiyonda, önkol nötralde, el bileği 0-30° extansiyon ve 0-15° ulnar deviasyon pozisyonundayken, her iki taraf için üçer kez tekrarlandı. Ölçüm dinamometrenin ikinci ölçüm aralığında yapıldı. İstatistiksel analiz için kilogramkuvvet (kgF) birimindeki sağ ve sol için ölçülen en yüksek değerler kaydedildi. Beklenen kavrama kuvveti değerinin hesaplanması için referans değerler kullanıldı [183]. Kavrama kuvveti için minimal klinik anlamlılık değeri 6,25 kg'dır [184]. Kavrama kuvvetinin el dinamometresiyle ölçümü geçerli ve güvenilir [185]. Kavrama kuvveti ölçümü akut GvHH olan alıcılarda kuvvet kaybının önemli bir göstergesi olarak kullanılabilir [83]. Ayrıca Ulusal Sağlık Enstitüleri kronik GVHH olan allojeneik HKHN alıcılarında takip ve tedavi için düzenli aralıklarla ölçümün tekrarlanması önermektedir [186].

Öksürük kuvveti

Alıcının tepe öksürük ekspiratuar akış (TÖEA) değeri dik oturma pozisyonunda tepe öksürük akış ölçer (PEFmetre) (ExpiRite Peak Flow Meter, Çin) kullanılarak değerlendirildi. Alıcı PEFmetrenin içine derin inspirasyonu takiben mümkün olduğunca kuvvetli bir şekilde öksürtüldü. Yaptırılan en az üç tekrarın en iyisi kaydedildi [187]. Tepe öksürük akış ölçer 60-720 L/dk aralığında ölçüm yapmaktadır. Bu ölçüm değeri <270 L/dk arasındaysa etkisiz öksürük endikasyonu olarak gösterilir ve klinisyenlere öksürüğe yardımcı cihaz kullanmaları tavsiye edilir. Ölçüm değeri <160 L/dk ise hasta sekresyonlarını temizleyemez [127].

Fiziksel aktivite seviyesi

Alıcıların fiziksel aktivite seviyesi fiziksel aktivite monitörü (SenseWear® Armband Model MF-SW, BodyMedia®, Inc. Pittsburgh PA 15222, ABD) kullanılarak değerlendirildi. Cihaz deriyle temas ettiğinde otomatik olarak açılır ve yaklaşık 10

dakika içerisinde veri toplamaya başlar. Alıcı kesintisiz hafta içi iki gün boyunca takması [188] gereken metabolik holteri sadece banyo yaparken en fazla 60 dakika olacak şekilde çıkardı ve sonra tekrar aynı yere taktı. Metabolik holter hareketi (üç boyutlu akselerometre), galvanik deri cevabını, derinin sıcaklığını ve ıslısını ölçer. Cihaz ile ölçülen parametreler; toplam enerji harcaması (joule/gün), aktif enerji harcaması (>3.0 MET) (joule/gün), orta ve şiddetli fiziksel aktivite süresi (>3.0 MET) (dakika/gün), adım sayısı (adım/gün), ortalama metabolik eşdeğer (MET/gün), yatarak geçen süre (dakika/gün) ve uyku süresidir (dakika/gün). Ardışık iki gün boyunca ölçülen parametrelerin ortalaması alındı ve “BodyMedia® SenseWear® 7.0 Software Manuel” programı ile analiz edildi [189]. Sağlıklı bireylerde adım sayısına göre fiziksel aktivite seviyesi <5000 adım/gün inaktif, $5000-7499$ adım/gün az aktif, $7500-9999$ adım/gün biraz aktif, ≥ 10000 adım/gün aktif ve >12500 adım/gün çok aktif olarak sınıflandırılmaktadır [131]. Fiziksel aktivite seviyesi bireylerin ortalama MET değerlerine göre $1,0-1,5$ MET/gün arası inaktif, $1,6-2,9$ MET/gün az aktif, $3-5,9$ MET/gün orta aktif ve ≥ 6 MET/gün çok aktif olarak sınıflandırılmaktadır [190]. HKHN öncesi ve sonrasında hematolojik maliniteli hastaların fiziksel aktivite seviyesini değerlendirmek için metabolik holter kullanılmaktadır [86].

Yaşam kalitesi

Yaşam kalitesi Avrupa Kanseri Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi C30 (EORTC QLQ-C30 Versiyon 3.0) ölçeğinin Türkçe uyarlamasıyla değerlendirildi [191]. Ölçek kansere özel fonksiyon, semptom, genel sağlık ve yaşam kalitesini değerlendiren toplam 30 soruyu kapsar. EORTC QLQ-C30 dokuz çok maddeli ölçekten oluşur; bunlar beş fonksiyonel ölçek (fiziksel, rol, kognitif, duygusal ve sosyal), üç semptom ölçeği (yorgunluk, ağrı ve bulantı/kusma) ile bir genel sağlık ve yaşam kalitesi ölçeğidir. Ayrıca sorular arasında kanserli hastalar tarafından sıklıkla belirtilen tek maddelik semptom (dispne, iştah kaybı, uyku bozukluğu, konstipasyon, diyare vs) değerlendiren ve hastalık ile tedavinin maddi etkilerini sorgulayan sorular da vardır. Fonksiyonel ölçek fiziksel (1-5. sorular), rol (6 ve 7. sorular), kognitif (20 ve 25. sorular), emosyonel (21-24. sorular), sosyal (26 ve 27. sorular) olmak üzere beş alt boyut içerirken genel sağlık durumu/yaşam kalitesi (29 ve 30. sorular) tek alt boyuttur.

Semptom ölçeği ise yorgunluk (10, 12 ve 18. sorular), bulantı ve kusma (14 ve 15. sorular), ağrı (9 ve 19. sorular), dispne (8. soru), uyku bozukluğu (11. soru), iştahsızlık (13. soru), kabızlık (16. soru), ishal (17. soru) ve mali etki (28. soru) olmak üzere dokuz alt boyut içerir [192]. Alıcılar ölçekte 1-28. soruların puanlamasını 4, 29-30. soruların puanlamasını 7 üzerinden yaparlar. Çok maddeli ölçekler ve tek maddelik bütün sorular 0-100 arasında puanlanmaya dönüştürülür. Fonksiyonel ölçekte yüksek puan daha yüksek bir sağlık ve fonksiyon seviyesini, genel sağlık durumu/yaşam kalitesinden alınan yüksek puan daha yüksek bir yaşam kalitesini ve semptom ölçeğinden elde edilen yüksek puan ise artmış semptomları göstermektedir [193]. EORTC QLQ-C30 (v.3) yaşam kalitesi ölçeği, klinik araştırmalarda tüm dünyada birçok kültürden kanserli hastaların yaşam kalitesini ölçmede kullanışlı, geçerli ve güvenilirdir [192].

Yorgunluk algısı

Alıcıların yorgunluk şiddeti Yorgunluk Şiddet Ölçeği'nin Türkçe uyarlaması ile değerlendirildi [194]. Ölçek bireysel uygulamalı bir ölçektir. Ölçek toplam dokuz sorudan oluşmaktadır. Her bir soru 1-7 arasında puanlanmaktadır. Ölçekten alınan toplam puanın artması alıcının yorgunluk şiddetinin arttığını göstermektedir. Ölçek toplam 7-63 arasında puanlanmaktadır [195]. Toplam 36 ve üzeri bir puan şiddetli yorgunluğu belirtir [194]. Ölçek kanser hastalarında kullanılmaktadır [196].

Anksiyete ve depresyon

Anksiyete ve depresyon algısı ve seviyesini tanımlamak için geliştirilen Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği'nin Türkçe uyarlamasıyla değerlendirildi [197, 198]. Ölçek kolay, kullanışlı, güvenilir ve geçerlidir [198]. Depresyon ve anksiyete seviyesini değerlendiren bu ölçek 14 sorudan oluşmaktadır. Ölçek anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) alt ölçeklerine ayrılmaktadır. Her iki alt ölçek yedi soru içermektedir. Cevaplar dörtlü Likert şeklinde değerlendirilmektedir ve 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır. Alıcıların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21'dir. Alıcıdan geçen hafta içerisinde nasıl

hissettiğine dayanarak soruları cevaplandırması istenir [197]. Ölçeğin kesme noktaları HAD-A için 10 ve HAD-D için 7 puandır [198].

3.3. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi

Eğitim ve kontrol olarak gruplandırılan alıcılardan eğitim grubuna sürekli üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi uygulandı. Aerobik egzersiz eğitimi kol ergometresi cihazı (Monark Rehab Trainer 881E, Monark Exercise AB, Vansbro, İsveç) ile, 3-4 gün/hafta içi, 30 dk/seans, altı hafta boyunca toplam 18 seans fizyoterapist gözetiminde uygulandı. Eğitim iş yükü pedal çevirme hızı 40-50 tur/dk, maksimal kalp hızının %60-80'inde, Modifiye Borg ölçeğine göre dispne algılaması en fazla 3-4, genel yorgunluk ve kol yorgunluğu algılaması 5-6 arasında olacak şekilde ayarlandı [199]. Cihazın yıllık kalibrasyonu yapıldı. Her seans öncesinde eğitim grubundaki alıcıların klinik durumları ve kan değerleri değerlendirildi. Hemogloblin değeri <8 g/L ve trombosit sayısı <10.000 mm³ olan alıcılara değerlendirme ve egzersiz eğitimi uygulanmadı [154]. Egzersiz eğitimi dik oturma pozisyonunda uygulandı. Egzersiz eğitimine başlamadan önce alıcılar en az beş dakika dinlendirildi. Eğitim öncesi ve sonrası alıcıların kalp hızı, SpO₂, kan basıncı, solunum frekansı, dispne, yorgunluk ve kol yorgunluğu algılaması kaydedildi. Egzersiz eğitiminin ilk beş dakikası ısınma fazı, sonraki 20 dakikası submaksimal iş yükünde yükleme fazı ve son beş dakikası da soğuma fazından oluşmaktaydı. Yükleme esnasında alıcıların ulaştıkları maksimum seviyedeki kalp hızı, nefes darlığı ve yorgunluk algılamaları kaydedildi. İş yükü artışları yükleme protokolüne uygun olacak şekilde 5-10 watt/hafta olarak yapıldı. Alıcılar egzersiz eğitimine katılımın devamlılığı açısından cesaretlendirilerek motive edildi ve sıkı takip edildi.

Kontrol grubuna solunum egzersizi ile alternatif kol egzersizleri öğretildi ve ev programı şeklinde verildi. Solunum egzersizleri ile alternatif kol hareketleri birleştirildi, kontrol grubundaki alıcılardan egzersizlerini 7 gün/hafta, 3 seans/gün, 30 tekrar/seans altı hafta boyunca uygulaması istendi. Haftada bir gün kontrol grubundaki alıcılar telefonla aranarak takip edildi. Her iki gruptaki alıcılar altı haftalık egzersiz eğitimi programı sonrasında fizyoterapist tarafından tekrar

değerlendirildi. Kontrol grubundaki alıcılar hasta hakları ve etik ilkeler gözetilerek altı haftanın sonunda değerlendirildikten sonra aerobik egzersiz eğitimine alındı.

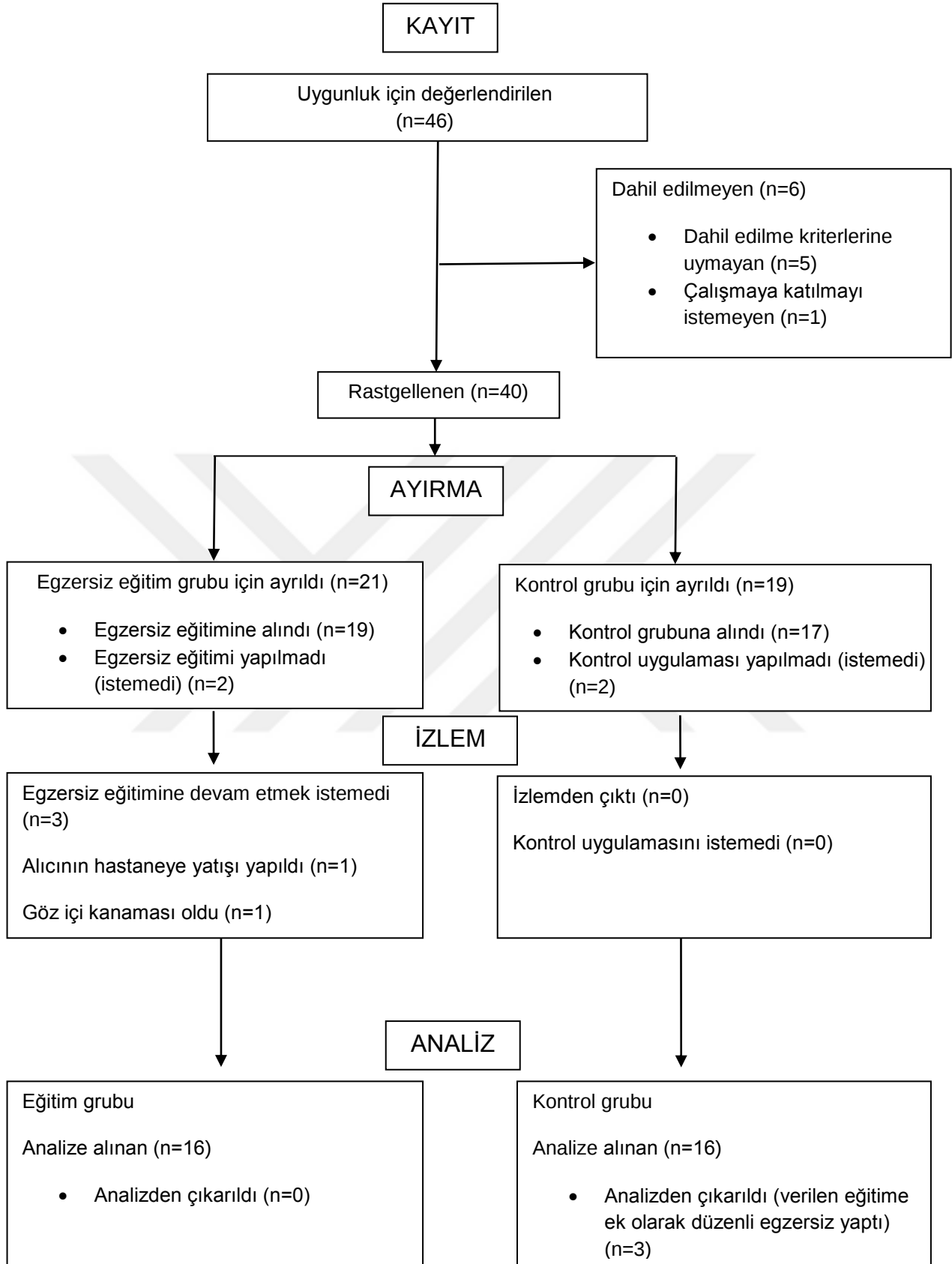
3.4. İstatistiksel analiz

Windows tabanlı SPSS 15 istatistiksel analiz programı ile yapıldı. Bu çalışmada %80 güç ve %5 tip-1 hata ile 6DYT ile değerlendirilen fonksiyonel egzersiz kapasitesindeki klinik anlamlılık olan 25 m artış için her bir gruba 15'er alıcının alınması gerektiği hesaplandı [171]. Görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak tüm değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), sayımla belirtilen değişkenler için sayı ve yüzde değeri (n, %), normal dağılmayan değişkenler içinse ortanca ve en küçük ile en büyük (min-maks) değerler kullanılarak verildi. Grupların egzersiz eğitimi öncesi değerleri karşılaştırılırken normal dağılıma uyan sayısal veriler için Bağımsız örneklem t (Student t), sayımla belirtilen veriler için Ki-kare ve normal dağılıma uymayan sayısal veriler için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Başlangıç ve 6. haftadaki sayımla belirtilen iki seviyeli verilerin değişimin analizi için McNemar testi kullanıldı. Normal dağılan verilerin gruplar arası farkları $\bar{x} \pm ss$, ortalamalar arası fark (Ort. fark) ve %95 güven aralığı (%95CI) ile, sayımla belirtilen verilerin gruplar arası farkları n ve % ile, normal dağılmayan verilerin gruplar arası farkları ortanca, min-mak ve U değeri ile verildi. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, kas kuvveti, öksürük kuvveti, solunum fonksiyonları, dispne, fiziksel aktivite, yorgunluk, anksiyete ve depresyon parametreleri üzerine etkinliğinin araştırılması için iki yönlü ANCOVA testi uygulandı. Post-hoc karşılaştırmalar için syntax yazıldı ve Bonferroni testi kullanıldı. Post-hoc güç analizi 6DYT sonuçları kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel analizde yanılma olasılığı $p < 0,05$ ve yanılma olasılığının $p = 0,05-0,06$ aralığında olması istatistiksel anlamlılığa yakın olarak belirlendi [200].



4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalından Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümüne yönlendirilen 46 HKHN alıcısı dâhil edildi. Araştırmaya katılan tüm alıcılara gerekli standart medikal tedaviler hematologlar tarafından uygulandı. Beş alıcı dahil etme ölçütlerine uymadığı için, bir alıcı da çalışmaya katılmayı istemediği için çalışma dışı bırakıldı. Bilgisayar programı kullanılarak 40 alıcı sistematik olarak rastgelelendi ve eğitim ile kontrol gruplarına ayrıldı. Eğitim ve kontrol gruplarında 2'şer alıcı çalışmaya katılmak istemediği için çıkarıldı. İzlem sırasında eğitim grubundan 3 alıcı eğitime devam etmek istemedi, 1 alıcının hastaneye yatırışı yapıldı ve 1 alıcı da göz içi kanaması olduğu için çalışma dışı kaldı. İzlem sırasında kontrol grubundan çalışma dışı kalan olmadı. Analiz aşamasında kontrol grubundan düzenli aerobik egzersiz yaptığı için 3 alıcı çıkarıldı. Eğitim grubunda 16 alıcının kontrol grubunda 16 alıcının verileri analize alındı (Şekil 4.1). Eğitim grubundaki alıcılara maksimal kalp hızının %60-80'inde üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi altı hafta boyunca 30 dakikalık seanslar şeklinde haftanın üç günü uygulandı. Kontrol grubundaki alıcılara ev programı olarak altı hafta boyunca her gün ve günde üç defa yapılmak üzere 30 tekrardan oluşan ardışık alternatif kol hareketleriyle solunum egzersizleri birlikte verildi. Çalışmanın CONSORT akış diyagramı Şekil 4.1'de verildi.



Şekil 4.1. Eğitim ve kontrol grubu alıcılarının CONSORT akış diyagramı

Eğitim grubuna toplam 5 erkek (%31,2) ve 11 kadın (%68,8) alıcı, kontrol grubuna 10 erkek (%62,5) ve 6 kadın (%37,5) alıcı alındı. Grupların cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.1, $p>0,05$).

Çizelge 4.1. Grupların cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Erkek	5	31,2	10	62,5	0,077
Kadın	11	68,8	6	37,5	

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

Grupların egzersiz eğitimi öncesi yaş, boy uzunluğu, beden ağırlığı ve beden kitle indeksi ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.2, $p>0,05$).

Çizelge 4.2. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark[%95CI]	p
	$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$		
Yaş (yıl)	46,88 $\pm$ 13,08	42,75 $\pm$ 15,29	4,13 [(-6,15)-(14,40)]	0,419
Boy (m)	1,62 $\pm$ 0,08	1,68 $\pm$ 0,09	-0,05 [(-0,11)-(0,01)]	0,077
Vücut ağırlığı (kg)	69,86 $\pm$ 10,56	75,06 $\pm$ 10,55	-5,2 [(-12,82)-(2,42)]	0,174
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	26,69 $\pm$ 4,85	26,91 $\pm$ 4,53	-0,23 [(-3,62)-(3,17)]	0,893

Bağımsız örneklem t testi, $*p<0,05$

Beden kitle indeksi değerlerine göre eğitim grubunda 8 (%50) normal kilolu, 5 (%31,2) aşırı kilolu ve 3 (%18,8) obez alıcı vardı. Kontrol grubunda 6 (%37,5) normal kilolu, 6 (%37,5) aşırı kilolu, 4 (%25) obez alıcı vardı. Grupların beden kitle indeksi tipleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.3, $p>0,05$).

Çizelge 4.3. Grupların beden kitle indeksi tiplerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Normal kilolu	8	50	6	37,5	0,771
Aşırı kilolu	5	31,2	6	37,5	
Obez	3	18,8	4	25	

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

Eğitim grubundaki alıcıların 15'i (%93,8) evli ve 1'i (%6,2) bekardı. Kontrol grubundaki alıcıların 11'i (%68,8) evli ve 5'i (%31,3) bekardı. Grupların medeni halleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.4, $p>0,05$).

Çizelge 4.4. Grupların medeni hallerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Evli	15	93,8	11	68,8	0,172
Bekar	1	6,2	5	31,2	

Fisher testi, *p<0,05

Gruplardaki alıcıların nakil yaşları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.5, p>0,05).

Çizelge 4.5. Grupların nakil yaşlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	x±ss	x±ss		
Nakil yaşı (yıl)	45,38±13,06	40,44±15,94	4,94 [(-5,58)-(15,46)]	0,346

Bağımsız örneklem t testi, *p<0,05

Gruplardaki alıcıların kan grupları dağılımı istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.6, p>0,05).

Çizelge 4.6. Grupların kan grupları dağılımının karşılaştırılması

Kan grupları	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
A Rh+	5	31,3	6	37,5	0,808
B Rh+	3	18,8	2	12,5	
B Rh-	0	0	1	6,3	
AB Rh+	1	6,2	1	6,2	
O Rh+	6	37,5	6	37,5	
O Rh-	1	6,2	0	0	

Ki-kare testi, *p<0,05

Gruplardaki alıcıların tanı dağılımları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.7, p>0,05).

Çizelge 4.7. Grupların tanı dağılımlarının karşılaştırılması

Tanı	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Akut lenfoblastik lösemi	4	25	5	31,3	0,553
Miyelodisplastik sendrom	1	6,3	1	6,3	
Aplastik anemi	0	0	3	18,7	
Hodgkin dışı lenfoma	1	6,3	1	6,3	
Akut miyeloid lösemi	7	43,8	4	25	
Kronik miyeloid lösemi	1	6,2	0	0	
Multipl miyelom	2	12,4	2	12,4	

Ki-kare testi, *p<0,05

Grupların hastalık süreleri, fizyoterapi değerlendirmesi ile nakil, nakil ile tanı ve nakil ile taburculuk arasında geçen süreleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.8, p>0,05).

Çizelge 4.8. Grupların hastalık ve nakille ilgili sürelerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	U	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Hastalık süresi (ay)	18,38 (6,64-112,23)	14,62 (6,37-132,57)	126,5	0,955
Tanı ile nakil arasında geçen süre (ay)	6,8 (2,53-108,12)	6,47 (2,3-42,12)	127,5	0,985
Fizyoterapi değerlendirmesi ile nakil arasında geçen süre (ay)	9,33 (3,29-36,7)	9,94 (3,45-93,96)	102	0,327
Nakil ile taburculuk arasında geçen süre (gün)	18 (13-27)	18,5 (13-35)	125,5	0,925

Mann-Whitney U testi, *p<0,05

Eğitim grubundaki alıcıların hepsi (%100) nakil öncesinde kemoterapi almıştı. Grupların kemoterapi ve radyoterapi uygulanma durumları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.9, p>0,05).

Çizelge 4.9. Grupların nakil öncesi kemoterapi ve radyoterapi uygulanma durumlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Kemoterapi alan	16	100	12	75	0,101
Kemoterapi almayan	0	0	4	25	
Radyoterapi alan	1	6,2	1	6,2	1,000
Radyoterapi almayan	15	93,8	15	93,8	

Fisher testi, *p<0,05

Grupların nakil öncesi uygulanan kemoterapi seri sayısı istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.10, p>0,05).

Çizelge 4.10. Grupların nakil öncesi uygulanan kemoterapi seri sayılarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	U	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Alınan kemoterapi seri sayısı (n)	0 (0-15)	0 (0-21)	124	0,879

Mann-Whitney U testi, *p<0,05

Grupların nakil öncesi ECOG ve Karnofsky performans ölçek seviyeleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.11, p>0,05).

Çizelge 4.11. Grupların nakil öncesi ECOG ve Karnofsky performans ölçekleri seviyelerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
ECOG performans ölçeği (0-5)					
Seviye 1 (şiddetli fiziksel aktivitede kısıtlanma ama ayakta ve hafif işleri yapabilen)	16	100	16	100	-
Karnofsky performans ölçeği (%0-100)					
%100 (Normal, hastalık yok, belirti ve bulgu yok)	13	81,3	12	75	
%90 (Normal aktiviteyi sürdürebilme, minör hastalık belirti ve bulguları)	3	18,7	2	12,5	0,326
%80 (Çaba ile normal aktivite, bazı hastalık belirti ve bulguları)	0	0	2	12,5	

Ki-kare testi, *p<0,05

Grupların nakil tipleri ve kök hücre kaynakları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.12, p>0,05).

Çizelge 4.12. Grupların nakil tipleri ve kök hücre kaynaklarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Nakil tipleri					
Allojeneik	13	81,3	13	81,3	1,000
Otolog	3	18,7	3	18,7	
Kök hücre kaynakları					
Kemik iliği	0	0	1	6,2	1,000
Periferik kan	16	100	15	93,8	

Ki-Kare testi, Fisher testi, *p<0,05

Gruplardaki allojeneik alıcıların donör tipleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.13, p>0,05).

Çizelge 4.13. Gruplardaki allojeneik alıcıların donör tiplerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
HLA-özdeş kardeş	7	53,8	11	84,6	0,274
HLA-uyumlu akraba	2	15,4	0	0	
HLA-uyumlu akraba dışı	1	7,7	1	7,7	
HLA-uyumsuz akraba dışı	3	23,1	1	7,7	
Toplam	13	100	13	100	

Ki-Kare testi, *p<0,05

Gruplardaki allojeneik alıcıların hepsinin donör mobilizasyon rejimi G-CSF'ti. Gruplardaki otolog alıcıların uygulanan mobilizasyon rejimi istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.14, p>0,05).

Çizelge 4.14. Gruplardaki otolog alıcıların mobilizasyon rejimlerinin karşılaştırılması

Mobilizasyon rejimleri	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
G-CSF	0	0	1	33,4	0,199
G-CSF + plerixafor	2	66,7	0	0	
G-CSF + yüksek dozda sitarabin (HDAC)	1	33,3	0	0	
G-CSF + siklofosamid + plerixafor	0	0	1	33,3	
G-CSF + endoksan + etoposid	0	0	1	33,3	
Toplam	3	100	3	100	

Ki-kare testi, *p<0,05, G-CSF: Granülosit koloni-uyarıcı faktör,

Grupların hazırlama rejimlerinde kullanılan ilaçların oranları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.15, p>0,05).

Çizelge 4.15. Grupların hazırlama rejiminde kullanılan ilaçların karşılaştırılması

İlaç kullanımı (var)	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Endoksan	2	12,5	2	12,5	1,000
Fludarabin	4	25	7	43,8	0,264
Anti-timosit globülin (ATG)	1	6,3	4	25	0,333
Melfalan	4	25	6	37,5	0,446
Siklofosamid	9	56,3	8	50	0,723
Busulfan	6	37,5	2	12,5	0,220
Thiotepa	1	6,3	0	0	1,000
Bortezomib	1	6,3	1	6,3	1,000
Etoposid	1	6,3	1	6,3	1,000
İdarubisin+sitarabin (ARA-C)	1	6,3	1	6,3	1,000
Karmustin	0	0	1	6,3	1,000

Fisher testi, Ki-kare testi *p<0,05

Grupların hazırlama rejiminde TBI uygulanma oranları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.16, $p>0,05$).

Çizelge 4.16. Grupların hazırlama rejiminde TBI uygulama oranlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
TBI varlığı	5	31,3	4	25	1,000

Fisher testi, $*p<0,05$

Gruplardaki allojeneik alıcılarda akut ve kronik GvHH görülme ve kortikosteroid kullanma oranları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.17, $p>0,05$).

Çizelge 4.17. Gruplardaki allojeneik alıcılarda akut ve kronik GvHH görülme ve kortikosteroid kullanma oranlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
GvHH varlığı					
Akut GvHH	2	15,4	6	46,2	0,202
Kronik GvHH	10	76,9	7	53,8	0,411
Kortikosteroid kullanımı					
HKHN öncesi	5	31,3	9	56,3	0,280
HKHN sonrası	11	68,8	7	43,8	0,154

Fisher testi, Ki-kare testi, $*p<0,05$

Gruplardaki alıcıların HKHN sonrası nötropeni ve ateşli gün sayıları ve engrafman günleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.18, $p>0,05$).

Çizelge 4.18. Grupların HKHN sonrası nötropeni, ateşli gün sayıları ve engrafman günlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	x±ss	x±ss	Ort. fark[%95CI]		
Nötropeni gün sayısı (n)	13,63±5,7	16,75±7,59	-3,13 [(-7,97)-(1,72)]		0,198
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	U		p
Ateşli gün sayısı (n)	1 (0-5)	2 (1-9)	89,5		0,141
Engrafman Günleri (n)					
Nötrofil >500 mm ³	12 (10-15)	11 (11-16)	117,5		0,691
Nötrofil >1 000 mm ³	13 (11-15)	11 (11-16)	103		0,930
Trombosit >20 000 mm ³	14 (12-14)	11 (10-21)	66,5		0,749
Trombosit >50 000 mm ³	15 (12-16)	13 (11-23)	16,5		0,809

Bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi, $*p<0,05$

Grupların sigara öyküleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.19, $p>0,05$).

Çizelge 4.19. Grupların sigara öykülerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Halen içiyor	1	6,2	0	0	0,511
Bırakmış	9	56,3	8	50	
Hiç içmemiş	6	37,5	8	50	

Ki-kare testi, *p<0,05

Grupların sigara içimi istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.20, p>0,05).

Çizelge 4.20. Grupların sigara içiminin karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	U	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Sigara içimi (paketxyl)	5,5 (2,5-66)	7,75 (2,5-53)	34	0,589

Mann-Whitney U testi, *p<0,05

Gruplardaki alıcılarda egzersiz eğitimi öncesi dönemde görülen istirahat ve eforla nefes darlığı, öksürük, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, balgam, hemoptizi, yemek yemede problem ve kabızlık belirti ve bulgu oranları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.21, p>0,05).

Çizelge 4.21. Gruplardaki alıcılarda egzersiz eğitimi öncesinde görülen belirti ve bulguların oranlarının karşılaştırılması

Belirti ve bulguların varlığı	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
İstirahatte nefes darlığı	1	6,3	0	0	1,000
Eforla nefes darlığı	10	62,5	7	43,8	0,288
Öksürük	5	31,3	5	31,3	1,000
Ortopne	2	12,5	0	0	0,484
Paroksizmal noktürnal dispne	1	6,3	1	6,3	1,000
Balgam	5	31,3	2	12,5	0,394
Hemoptizi	0	0	1	6,3	1,000
Yemek yemede problem	7	43,8	2	12,5	0,113
Kabızlık	2	12,5	2	12,5	1,000
Diyare	0	0	0	0	-

Fisher testi, Ki-kare testi, *p<0,05

Grupların egzersiz eğitimi öncesi kan değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.22, p>0,05).

Çizelge 4.22. Gruplardaki alıcıların egzersiz eğitimi öncesi kan değerlerinin karşılaştırılması

Kan değerleri	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Hemoglobin (g/dl)	12,43 $\pm$ 1,85	12,21 $\pm$ 1,92	0,22 [(-1,14)-(1,59)]	0,741
Albümin (g/dl)	4,04 $\pm$ 0,39	4,15 $\pm$ 0,45	-0,11 [(-0,42)-(0,19)]	0,460
Trombosit (mm ³)	197006,25 $\pm$ 84176,69	223443,75 $\pm$ 80868,27	-26437,5 [(-86035,02)-(33160,02)]	0,372
Mutlak nötrofil (%)	54,15 $\pm$ 14,15	53,95 $\pm$ 14,41	0,2 [(-10,11)-(13,51)]	0,969
Total protein (g/dl)	6,63 $\pm$ 0,77	6,69 $\pm$ 0,74	-0,07 [(-0,61)-(0,48)]	0,800
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	U	
Lökosit (mm ³)	6 455 (2 400-17 000)	6 095 (3 900-12 300)	119	0,734
Mutlak nötrofil (mm ³)	3 200 (1 500-7 900)	3 150 (1 740-9 300)	124	0,880
Açlık kan şekeri (mg/dl)	98 (75,7-209)	95,4 (79-112,2)	120	0,763

Bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi, *p<0,05

Grupların egzersiz eğitimi öncesi ölçülen ve beklenenin yüzdesi FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF ve FEF_{%25-75} değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.23, p>0,05).

Çizelge 4.23. Grupların egzersiz eğitimi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

Solunum fonksiyon testi	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
FVC (L)	3,22 $\pm$ 0,89	3,5 $\pm$ 0,92	-0,29 [(-0,94)-(0,37)]	0,378
FVC (%)	96,25 $\pm$ 14,59	88,69 $\pm$ 12,86	7,56 [(-2,37)-(17,49)]	0,130
FEV ₁ (%)	94,31 $\pm$ 16,62	88,5 $\pm$ 15,38	5,81 [(-5,75)-(17,37)]	0,313
FEV ₁ /FVC (%)	81,94 $\pm$ 4,45	82,5 $\pm$ 9,51	-0,56 [(-6,02)-(4,89)]	0,832
PEF (%)	100 $\pm$ 17,48	94,81 $\pm$ 12,45	5,19 [(-5,77)-(16,15)]	0,341
FEF _{%25-75} (%)	77,94 $\pm$ 22,88	79,13 $\pm$ 31,66	-1,19 [(-21,13)-(18,76)]	0,904
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	U	
FEV ₁ (L)	2,46 (1,42-4,12)	2,73 (1,9-5,23)	107	0,429
PEF (L)	6,64 (4,64-10,41)	7,04 (5,07-11,77)	103,5	0,356
FEF _{%25-75} (L)	2,75 (1,08-3,93)	2,99 (1,03-8,05)	107	0,429

Bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi, *p<0,05

Grupların egzersiz eğitimi öncesinde modifiye AHMYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi, test sırasında ulaşılan maksimal kalp hızı ve yüzdesi, kalp hızı rezervi, test öncesi ölçülen kalp hızı, oksijen satürasyonu, solunum frekansı, dispne, genel yorgunluk ve diz ekstansörleri yorgunluk algıları istatistiksel benzerdi (p>0,05). Eğitim grubunun egzersiz eğitimi öncesi modifiye AHMYT'nin test öncesi ölçülen sistolik (p=0,023) ve diyastolik kan basıncı (p=0,030) değerleri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Kontrol grubunun oksijen

satürasyonundaki test öncesi ve sonrası değişimi ($p=0,018$) eğitim grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Çizelge 4.24). Eğitim grubunda 2 (%12,5) alıcının, kontrol grubunda 4 (%25) alıcının kronotropik yetersizliği vardı.

Çizelge 4.24. Grupların egzersiz eğitimi öncesi modifiye AHMYT başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

Modifiye AHMYT değerleri	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark[%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Mesafe (m)	564,38 $\pm$ 165,41	543,33 $\pm$ 131,08	21,04 [(-89,08)-(131,17)]	0,699
Mesafe (%)	70,93 $\pm$ 21,04	59,13 $\pm$ 12,93	11,79 [(-1,14)-(24,73)]	0,072
Maksimal kalp hızı (atım/dk)	164,69 $\pm$ 20,5	164,56 $\pm$ 15,99	0,13 [(-13,15)-(13,4)]	0,985
Kalp hızı (tö) (atım/dk)	87,19 $\pm$ 14,39	89,19 $\pm$ 8,86	-2 [(-10,7)-(6,7)]	0,640
Δ Kalp hızı (atım/dk)	77,5 $\pm$ 23,28	75,38 $\pm$ 13,99	2,13 [(-11,74)-(15,99)]	0,756
Sistolik kan basıncı (tö) (mmHg)	109,25 $\pm$ 12,31	121,06 $\pm$ 15,47	-11,81 [(-21,91)-(-1,72)]	*0,023
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	U	
Maksimal kalp hızı (%)	96,95 (63,84-106,29)	93,34 (79,6-108,39)	80	0,070
Yüzde kalp hızı rezervi (%)	93,73 (28,09-112,9)	87,39 (63,16-124,07)	81	0,076
Δ Sistolik kan basıncı (mmHg)	55 (18-136)	50 (12-76)	111,5	0,532
Diyastolik kan basıncı (tö) (mmHg)	70 (58-90)	79 (60-90)	71,5	*0,030
Δ Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0 ((-40)-80)	0 ((-30)-(26))	124	0,879
Oksijen satürasyonu (tö) (%)	97 (92-99)	98 (95-100)	94,5	0,183
Δ Oksijen satürasyonu (%)	0 ((-7)-1)	-2,5 ((-11)-1)	66,5	*0,018
Solunum frekansı (tö) (soluk/dk)	20 (16-28)	20 (12-28)	120,5	0,762
Δ Solunum frekansı (soluk/dk)	16 (4-48)	20 (8-28)	114,5	0,604
Dispne (tö) (MBÖ, 0-10)	0 (0-2)	0 (0-0)	120	0,317
Δ Dispne (MBÖ, 0-10)	0,5 (0-4)	0 (0-4)	124	0,869
Yorgunluk (tö) (MBÖ, 0-10)	0 (0-2)	0 (0-3)	121	0,602
Δ Yorgunluk (MBÖ, 0-10)	0,5 (0-4)	2 (0-5)	90,5	0,140
Diz ekstansörleri yorgunluk (tö) (MBÖ, 0-10)	0 (0-3)	0 (0-2)	119	0,502
Δ Diz ekstansörleri yorgunluk (MBÖ, 0-10)	1 (0-4)	2 (0-4)	104,5	0,353

Bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi, * $p<0,05$, Δ : Test bitiş ve başlangıç fark değerleri, tö: test öncesi

Grupların egzersiz eğitimi öncesi 6DYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi, test sırasında ulaşılan maksimal kalp hızı ve yüzdesi, test öncesi ölçülen kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, oksijen satürasyonu, solunum frekansı, dispne, genel yorgunluk ve diz ekstansörleri yorgunluk algıları ve test öncesi ve sonrası değişim parametreleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.25, $p>0,05$).

Çizelge 4.25. Grupların egzersiz eğitimi öncesi 6DYT başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

6DYT değerleri	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Mesafe (m)	570,75±81,19	588±70,22	-17,25 [(-72,06)-(37,56)]	0,525
Mesafe (%)	84,51±12,01	82,39±7,69	2,12 [(-5,17)-(9,39)]	0,557
Maksimal kalp hızı (atım/dk)	147,38±22,08	150,25±15,49	-2,88 [(-16,65)-(10,89)]	0,673
Maksimal kalp hızı (%)	85,43±13,3	85,25±10,40	0,17 [(-8,45)-(8,79)]	0,967
Kalp hızı (tö) (atım/dk)	88,5±12,02	90,94±9,69	-2,44 [(-10,32)-(5,45)]	0,533
ΔKalp hızı (atım/dk)	58,88±21,6	59,31±15,99	-0,44 [(-14,16)-(13,29)]	0,949
Sistolik kan basıncı (tö) (mmHg)	108,88±15,46	114,75±13,46	-5,88 [(-16,34)-(4,59)]	0,261
ΔSistolik kan basıncı (mmHg)	34,88±19,81	30,88±22,33	4 [(-11,24)-(19,24)]	0,596
Diastolik kan basıncı (tö) (mmHg)	73,06±9,12	78,31±9,95	-5,25 [(-12,14)-(1,64)]	0,130
ΔDiastolik kan basıncı (mmHg)	4,94±10,68	-0,94±13,17	5,88 [(-2,78)-(14,53)]	0,176
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	U	
Oksijen satürasyonu (tö) (%)	97,5 (89-100)	97 (94-99)	124,5	0,891
ΔOksijen satürasyonu (%)	-1 ((-8)-2)	-1 ((-8)-2)	112	0,541
Solunum frekansı (tö) (soluk/dk)	20 (16-28)	20 (12-28)	102	0,291
ΔSolunum frekansı (soluk/dk)	12 (4-24)	8 (4-20)	106,5	0,402
Dispne (tö) (MBÖ, 0-10)	0 (0-0)	0 (0-0)	128	1,000
ΔDispne (MBÖ, 0-10)	0 (0-4)	0 (0-3)	117	0,600
Yorgunluk (tö) (MBÖ, 0-10)	0 (0-2)	0 (0-3)	113,5	0,342
ΔYorgunluk (MBÖ, 0-10)	0,5 (0-4)	0 (0-2)	96,5	0,188
Diz ekstansörleri yorgunluk (tö) (MBÖ, 0-10)	0 (0-0)	0 (0-0)	128	1,000
ΔDiz ekstansörleri yorgunluk (MBÖ, 0-10)	2 (0-4)	0 (0-3)	87,5	0,094

Bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi, *p<0,05, tö: test öncesi

Grupların aktivite sırasındaki Modifiye Borg ölçeği puanları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.26, p>0,05).

Çizelge 4.26. Grupların egzersiz eğitimi öncesi aktivite sırasındaki Modifiye Borg ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	U	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Modifiye Borg ölçeği (0-10)	2 (0-5)	0 (0-7)	103	0,318

Mann-Whitney U testi, *p<0,05

Grupların egzersiz eğitimi öncesi MMRC dispne ölçeği puanları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.27, p>0,05).

Çizelge 4.27. Grupların egzersiz eğitimi öncesi MMRC dispne ölçeği puanlarının karşılaştırılması

MMRC Dispne ölçeği seviyeleri	Eğitim grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Seviye 0	7	43,8	9	56,3	0,821
Seviye 1	4	25	4	25	
Seviye 2	4	25	2	12,5	
Seviye 3	1	6,2	1	6,2	

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

Grupların egzersiz eğitimi öncesi ölçülen ve beklenenin yüzdesi MİP ve MEP değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.28, $p > 0,05$).

Çizelge 4.28. Grupların egzersiz eğitimi öncesi solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

Solunum kas kuvveti	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark[%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
MİP (cmH ₂ O)	119,38±24,97	115,31±31,28	4,06 [(-16,37)-(24,49)]	0,688
MİP (%)	141,15±35	123,04±39,68	18,11 [(-8,9)-(45,13)]	0,181
MEP (cmH ₂ O)	138,63±41,75	141,38±29,18	-2,75 [(-28,75)-(23,25)]	0,830
MEP (%)	136,98±43,91	121,82±43,93	15,16 [(-16,55)-(46,87)]	0,337

Bağımsız örneklem t testi, * $p < 0,05$

Grupların egzersiz eğitimi öncesi tepe öksürük akış değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.29, $p > 0,05$). Eğitim grubunda 1 (%6,3) alıcının öksürük kuvveti zayıftı.

Çizelge 4.29. Grupların egzersiz eğitimi öncesi öksürük kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

Öksürük kuvveti	Eğitim grubu	Kontrol grubu	U	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Tepe öksürük akış (L/dk)	385 (250-680)	420 (310-670)	97,5	0,373

Mann-Whitney U testi, * $p < 0,05$

Grupların egzersiz eğitimi öncesi sağ ve sol diz ekstansörleri ve kavrama kuvvetlerinin ölçülen ve beklenenin yüzdesi değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.30, $p > 0,05$).

Çizelge 4.30. Grupların egzersiz eğitimi öncesi periferik kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

Periferik kas kuvveti	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Diz ekstansörleri (Sol, N)	258,56±93,28	271,81±70,48	-13,25 [(-72,94)-(46,44)]	0,654
Diz ekstansörleri (Sol, %)	66,35±25,58	59,29±16,94	7,07 [(-8,59)-(22,73)]	0,364
Diz ekstansörleri (Sağ, N)	273,56±70,74	268,75±59,78	4,81 [(-42,47)-(52,09)]	0,837
Diz ekstansörleri (Sağ, %)	68,35±16,32	58,63±15,46	9,72 [(-1,76)-(21,19)]	0,094
Kavrama (Sol, kgF)	24,88±6,41	28,75±5,77	-3,88 [(-8,28)-(0,53)]	0,082
Kavrama (Sol, %)	59±16,96	57,04±12,46	1,96 [(-8,78)-(12,71)]	0,712
Kavrama (Sağ, kgF)	24,88±7,47	29,63±6,25	-4,75 [(-9,72)-(,22)]	0,061
Kavrama (Sağ, %)	58,68±18,22	58,76±13,32	-0,08 [(-11,6)-(11,44)]	0,989

Bağımsız örneklem t testi, *p<0,05

Eğitim ve kontrol gruplarının egzersiz eğitimi öncesi toplam enerji harcaması, adım sayısı, ortalama MET değerleri, yatarak geçen süre ve uyku süresi istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Eğitim grubunun aktif enerji harcaması (p=0,038) ve fiziksel aktivite süresi (p=0,036) kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (Çizelge 4.31). Eğitim grubunda günlük atılan ortalama adım sayısına göre 11 (%68,7) alıcı inaktif, 2 (%12,4) alıcı az aktif, 1 (%6,3) alıcı biraz aktif, 1 (%6,3) alıcı aktif ve 1 (%6,3) alıcı da çok aktifti; kontrol grubunda 9 (%56,3) alıcı inaktif, 1 (%6,3) alıcı az aktif, 4 (%25) alıcı biraz aktif ve 2 (%12,4) alıcı çok aktifti (p>0,05). Eğitim grubunda ortalama MET seviyesine göre 15 (%93,7) alıcı inaktif, 1 (%6,3) alıcı az aktifti; kontrol grubunda 12 (%75) alıcı inaktif, 4 (%25) alıcı az aktifti (p>0,05).

Çizelge 4.31. Grupların egzersiz eğitimi öncesi fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması

Metabolik holter parametreleri	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Yatarak geçen süre (dk/gün)	600,56±129,92	590,44±113,89	10,13 [(-78,09)-(98,34)]	0,816
Uyku süresi (dk/gün)	479,75±118,65	450,38±102,71	29,38 [(-50,75)-(109,5)]	0,460
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	U	
Toplam enerji harcaması (joule/gün)	8 557 (6 607-13 030)	10 134 (6 839-14 524)	91	0,163
Aktif enerji harcaması (>3 MET) (joule/gün)	667,5 (36-6 017)	1 380 (222-4 697)	73	*0,038
Fiziksel aktivite süresi (>3 MET) (dk/gün)	39 (2-388)	83,5 (12-222)	72,5	*0,036
Adım sayısı (adım/gün)	4077,5 (555-15 438)	4705,5 (1 146-16 407)	105	0,386
Ortalama MET (MET/gün)	1,25 (1-2)	1,5 (1-1,9)	100,5	0,292

Bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi, *p<0,05

Grupların egzersiz eğitimi öncesi EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt ölçek puanları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.32, $p>0,05$).

Çizelge 4.32. Grupların egzersiz eğitimi öncesi EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

EORTC QLQ-C30	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Fonksiyonel ölçek (0-100)	67,22 $\pm$ 17,64	75,28 $\pm$ 21,22	-8,06 [(-22,14)-(6,03)]	0,252
Genel sağlık durumu (0-100)	68,75 $\pm$ 17,35	64,58 $\pm$ 22,67	4,17 [(-10,41)-(18,74)]	0,564
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	U	
Sosyal fonksiyon ölçeği (0-100)	66,67 (16,67-100)	66,67 (16,67-100)	121,5	0,801
Semptom ölçeği (0-100)	26,92 (5,13-69,23)	14,1 (0-76,92)	90	0,151
Yorgunluk ölçeği (0-100)	33,33 (11,11-88,89)	22,22 (0-100)	82	0,079

Bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi, $*p<0,05$

Grupların egzersiz eğitimi öncesi Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.33, $p>0,05$).

Çizelge 4.33. Grupların egzersiz eğitimi öncesi Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Yorgunluk Şiddet Ölçeği (9-63)	38,06 $\pm$ 13,89	32,81 $\pm$ 14,3	5,25 [(-4,93)-(15,43)]	0,301

Bağımsız örneklem t testi, $*p<0,05$

Grupların egzersiz eğitimi öncesi Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği anksiyete ve depresyon alt ölçek ve toplam puanları istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.34, $p>0,05$). Eğitim grubundaki alıcıların 3'ünde (%18,8) anksiyete ve 9'unda (%56,3) depresyon vardı. Kontrol grubundaki alıcıların 2'sinde (%12,5) anksiyete ve 6'sında (%37,5) depresyon vardı.

Çizelge 4.34. Grupların egzersiz eğitimi öncesi Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	Ort. fark [%95CI]	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Anksiyete (0-21)	7,38 $\pm$ 3,2	6,38 $\pm$ 3,86	1 [(-1,56)-(3,56)]	0,432
Depresyon (0-21)	7,38 $\pm$ 3,5	5,5 $\pm$ 4,07	1,88 [(-0,86)-(4,61)]	0,172
Toplam puan (0-42)	14,75 $\pm$ 5,77	11,88 $\pm$ 6,47	2,88 [(-1,55)-(7,3)]	0,195

Bağımsız örneklem t testi, $*p<0,05$

Egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubundaki alıcıların egzersiz iş yükü 25,71 $\pm$ 8,52 watt'dan 45,97 $\pm$ 10,43 watt'a, seans sonrası ölçülen kalp hızı 92 $\pm$ 15 atım/dk'dan

99,64±11,26 atım/dk'ya, maksimum kalp hızı yüzdesi 71,66±8,97 atım/dk'dan 75,52±7,14 atım/dk'ya ve toparlanmada ölçülen kalp hızı 92,36±13,44 atım/dk'dan 97,66±10,25 atım/dk'ya istatistiksel anlamlı olarak yükseldi ($p<0,05$), eğitim sırasındaki maksimum kol yorgunluğu algısı 3,21±1,72 puandan 2,12±1,55 puana düştü (Çizelge 4.35, $p<0,05$).

Eğitim grubundaki tüm alıcılar 30 dk/seans, 3 gün/hafta ve 6 hafta boyunca tüm egzersiz eğitimi seanslarına tam katıldı (18 seans, %100). Kontrol grubundaki alıcıların hepsi günde bir defa ev programı olarak verilen egzersizlerini yaptıklarını ifade ettiler.

Egzersiz eğitimi sırasında ve sonrasında alıcılardan 2'si (%12,5) uyuşma, 1'i (%6,3) kol ağrısı ve uyuşma, 3'ü (%18,8) ağrı, 1'i (%6,3) baş dönmesi ve eklem ağrısı, 2'si (%12,5) mide bulantısı, 2'si (%12,5) mide bulantısı ve kol ağrısı olduğunu belirtti. Alıcıların 5'i (%31,3) herhangi bir semptom bildirmedi.

Çizelge 4.35. Eğitim grubunun egzersiz eğitimi öncesi, sonrası takip parametreleri ve bu parametrelerin egzersiz eğitimi öncesi sonrası değişimi

	İlk seans	Son seans	Son-ilk seans değişim		
	x±ss	x±ss	x±ss	%95CI	p
İş yükü (watt)	25,71±8,52	45,97±10,43	-20,26±10,04	[(-26,05)-(-14,46)]	*<0,001
İstirahat değerleri					
Kalp hızı (atım/dk)	85,43±10,56	83,73±10,59	1,7±10,99	[(-4,64)-(8,05)]	0,572
Sistolik kan basıncı (mmHg)	109,36±12,57	112,43±10,95	-3,07±14,35	[(-11,36)-(5,21)]	0,438
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	69,29±12,43	74,65±5,99	-5,37±13,43	[(-13,12)-(2,39)]	0,159
Oksijen satürasyonu (%)	97±1,18	96,69±1,94	0,31±2	[(-0,85)-(1,46)]	0,577
Solunum frekansı (soluk/dk)	21,43±1,99	20,69±3,45	0,74±3,54	[(-1,31)-(2,78)]	0,452
Dispne (MBÖ, 0-10)	0,04±0,13	0±0	0,04±0,13	[(-0,04)-(0,11)]	0,336
Yorgunluk (MBÖ, 0-10)	0,11±0,29	0,01±0,03	0,09±0,29	[(-0,07)-(0,27)]	0,240
Kol yorgunluğu (MBÖ, 0-10)	0,14±0,54	0±0	0,14±0,54	[(-0,17)-(0,45)]	0,336
Zirve iş yükündeki değerler					
Kalp hızı (atım/dk)	123,64±18,72	129,97±12,97	-6,33±11,99	[(-13,25)-(0,6)]	0,070
Maksimum kalp hızı (%)	71,66±8,97	75,52±7,14	-3,86±6,61	[(-7,68)-(-0,05)]	*0,048
Dispne (MBÖ, 0-10)	0,43±0,94	0,73±1,19	-0,29±1,58	[(-1,21)-(0,62)]	0,496
Yorgunluk (MBÖ, 0-10)	1,43±1,6	0,69±1,26	0,74±1,89	[(-0,36)-(1,83)]	0,170
Kol yorgunluğu (MBÖ, 0-10)	3,21±1,72	2,12±1,55	1,09±1,57	[(0,19)-(2)]	*0,021
Seans sonrası değerler					
Kalp hızı (atım/dk)	92±15	99,64±11,26	-7,64±11,49	[(-14,28)-(-1,01)]	*0,027
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116,43±17,56	121,38±14,11	-4,95±13,89	[(-12,97)-(3,07)]	0,205
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	76,07±12,89	78,7±8,51	-2,63±10,82	[(-8,88)-(3,61)]	0,379
Oksijen satürasyonu (%)	96,21±1,19	96,6±1,39	-0,39±1,4	[(-1,19)-(0,42)]	0,319
Solunum frekansı (soluk/dk)	24±3,51	24,08±3,15	-0,08±3,89	[(-2,33)-(2,17)]	0,939
Dispne (MBÖ, 0-10)	0,14±0,54	0,08±0,27	0,06±0,27	[(-0,09)-(0,22)]	0,414
Yorgunluk (MBÖ, 0-10)	0,32±1,07	0,16±0,53	0,16±0,55	[(-0,16)-(0,48)]	0,302
Kol yorgunluğu (MBÖ, 0-10)	0,25±0,8	0,16±0,53	0,09±0,3	[(-0,09)-(0,26)]	0,302
1. dk toparlanma değerleri					
Kalp hızı (atım/dk)	92,36±13,44	97,66±10,25	-5,31±8,41	[(-10,16)-(-0,45)]	*0,035
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116,43±17,33	117,2±13,53	-0,78±11,44	[(-7,38)-(5,83)]	0,804
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	77,57±10,75	78,2±9,48	-0,63±12,22	[(-7,69)-(6,43)]	0,849
Oksijen satürasyonu (%)	95,86±1,66	96,16±1,7	-0,31±1,98	[(-1,45)-(0,83)]	0,572
Solunum frekansı (soluk/dk)	21,43±2,98	21,76±2,93	-0,33±3,75	[(-2,49)-(1,84)]	0,750
Dispne (MBÖ, 0-10)	0,04±0,13	0,08±0,27	-0,05±0,13	[(-0,12)-(0,03)]	0,220
Yorgunluk (MBÖ, 0-10)	0,14±0,54	0,16±0,53	-0,02±0,05	[(-0,05)-(0,01)]	0,165
Kol yorgunluğu (MBÖ, 0-10)	0,07±0,27	0,08±0,27	-0,01±0,03	[(-0,03)-(0,01)]	0,165

Eşleştirilmiş t testi, *p<0,05

Egzersiz eğitimi sonrası, gruplar arası solunum fonksiyon testi parametrelerindeki değişim istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 4.36, p>0,05). Eğitim grubunun FEV₁/FVC (%) ve PEF (L) değerleri istatistiksel anlamlı olarak arttı (p<0,05). Kontrol grubunun solunum fonksiyon testi parametreleri değişmedi (p>0,05).

Eğitim öncesinde alıcıların 7'sinin (%21,9) %FVC'si, 7'sinin (%21,9) %FEV₁'i, 7'sinin (%21,9) FEV₁/FVC'si, 5'inin (%15,6) %PEF'i ve 16'sının (%50) FEF_{%25-75}'i beklenen değerin %80'inden düşüktü. Eğitim öncesinde alıcıların %21,9'unda restriktif ve obstrüktif tip solunum fonksiyon testi anormalliği ve %50'sinde küçük hava yolu obstrüksiyonu vardı. Eğitim sonrasında alıcıların 8'inin (%25) %FVC'si, 7'sinin (%21,9) %FEV₁'i, 8'inin (%25) FEV₁/FVC'si, 3'ünün (%9,4) %PEF'i, 17'sinin (%53,1) FEF_{%25-75}'i beklenen değerin %80'inden düşüktü (p>0,05).

Çizelge 4.36. Grupların egzersiz eğitimi sonrası solunum fonksiyon testi parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	x±ss	x±ss	p	x±ss	x±ss	p	
FVC (L)	3,22±0,89	3,17±0,87	0,357	3,5±0,92	3,51±0,92	0,852	0,437
FVC (%)	96,25±14,59	95,18±14,42	0,594	88,69±12,86	89,05±13,65	0,951	0,680
FEV ₁ (L)	2,63±0,7	2,63±0,71	0,875	2,92±0,95	2,95±0,92	0,486	0,549
FEV ₁ (%)	94,31±16,62	94,17±16,25	0,891	88,5±15,36	89,57±13,89	0,576	0,766
FEV ₁ /FVC (%)	81,94±4,45	83,87±4,28	*0,044	82,5±9,51	83±9,03	0,544	0,301
PEF (L)	6,97±1,83	7,24±1,94	*0,059	7,54±1,87	7,6±2,02	0,713	0,272
PEF (%)	100±17,48	103,64±17,55	0,088	94,81±12,45	95,88±16,35	0,629	0,377
FEF _{%25-75} (L)	2,72±0,81	2,88±0,79	0,151	3,22±1,77	3,32±1,79	0,342	0,724
FEF _{%25-75} (%)	77,94±22,88	82,58±22,94	0,100	79,13±31,66	81,48±30,83	0,378	0,573

ANCOVA testi, *p<0,05

Egzersiz eğitimi sonrası, eğitim grubunda modifiye AHMYT mesafesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı (eğitim grubu ortalama mesafe farkı=77,97 m, kontrol grubu ortalama mesafe farkı=37,96 m, klinik anlamlılık:48 m, gruplar arası ortalama mesafe farkı=40,01 m, güç:%48,4, p=0,057). Eğitim grubunda modifiye AHMYT mesafesi beklenen değerin yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı (Çizelge 4.37, p<0,05). Eğitim ve kontrol gruplarında modifiye AHMYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak arttı (p<0,05).

Egzersiz eğitimi sonrasında eğitim grubunda test sırasında ulaşılan maksimal kalp hızı yüzdesi, yüzde kalp hızı rezervi, istirahat sistolik kan basıncı ve Δ solunum frekansı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artarken (p<0,05), kontrol grubunda Δ yorgunluk algısı eğitim grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaldı (p<0,05).

Eğitim grubunda test sırasında ulaşılan maksimal kalp hızı yüzdesi, yüzde kalp hızı rezervi, istirahat sistolik kan basıncı, Δ kalp hızı ve Δ dispne algısı istatistiksel anlamlı olarak arttı, istirahat kalp hızı, dispne, yorgunluk ve Δ diz ekstansörleri yorgunluk algısı değerleri istatistiksel anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$).

Kontrol grubunda istirahat kalp hızı, sistolik kan basıncı, solunum frekansı, Δ yorgunluk ve Δ diz ekstansörleri yorgunluk algısı istatistiksel anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$).



Çizelge 4.37. Grupların egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası ölçülen modifiye AHMYT başlangıç ve fark değerleri ile test sonuçlarındaki değişimlerin karşılaştırılması

Modifiye AHMYT	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	x±ss	x±ss	p	x±ss	x±ss	p	
Mesafe (m)	564,38±165,41	641,52±156,45	*<0,001	543,33±131,08	582,17±138,91	*0,014	*0,057
Mesafe (%)	70,93±21,04	80,55±19,16	*<0,001	59,13±12,93	62,76±10,47	0,027	*0,001
Maksimal kalp hızı (atım/dk)	164,69±20,5	168,62±16,96	0,124	164,56±15,99	162,06±18,64	0,320	0,077
Maksimal kalp hızı (%)	95,36±11,5	97,62±9,41	*0,051	92,98±6,75	91,42±7,09	0,147	*0,019
Yüzde kalp hızı rezervi (%)	91,29±22,54	95,93±17,35	*0,025	86,54±14,46	83,62±14,16	0,120	*0,009
Kalp hızı (tö) (atım/dk)	87,19±14,39	82,83±11,69	*0,021	89,19±8,86	84,55±8,32	*0,043	0,826
ΔKalp hızı (atım/dk)	77,5±23,28	85,79±17,98	*0,004	75,38±13,99	77,52±18,45	0,485	0,092
SKB (tö) (mmHg)	109,25±12,31	116,25±15,15	*0,029	121,06±15,47	114,78±12,59	*0,054	*0,007
ΔSKB (mmHg)	52,75±29,69	51,39±18,96	0,872	46,38±17,19	49,73±20,03	0,781	0,934
DKB (tö) (mmHg)	71,31±8,37	76,59±10,84	0,155	78,88±10,09	75,66±9,45	0,561	0,175
ΔDKB (mmHg)	4,81±26,42	2,24±11,62	0,699	1,06±13,13	1,49±17,07	0,799	0,926
Oksijensatürasyonu (tö) (%)	96,69±1,78	96,62±1,99	0,544	97,5±1,16	96,93±1,2	0,217	0,656
ΔOksijen satürasyonu (%)	-0,88±2,55	-1,52±3,74	0,570	-3,31±3,65	-2,09±3,65	0,178	0,193
Solunum frekansı (tö) (soluk/dk)	21±3,43	20,14±3,5	0,415	20,5±3,82	18,71±2,96	*0,019	0,254
ΔSolunum frekansı (soluk/dk)	18,5±11,86	20,79±7,35	0,073	17,75±5,65	15,61±4,92	0,089	*0,016
Dispne (tö) (MBÖ, 0-10)	0,13±0,5	-0,02±0,05	*<0,001	0±0	0±0	*<0,001	0,140
ΔDispne (MBÖ, 0-10)	1,19±1,38	2,05±2,12	*0,009	1,13±1,46	1,34±1,62	0,491	0,152
Yorgunluk (tö) (MBÖ, 0-10)	0,16±0,51	-0,02±0,06	*0,021	0,19±0,75	0,19±0,75	0,949	0,088
ΔYorgunluk (MBÖ, 0-10)	1,22±1,43	1,54±1,74	0,605	2±1,46	1±1,21	*0,012	*0,035
Diz ekstansörleri yorgunluk (tö) (MBÖ, 0-10)	0,38±1,03	0,16±0,7	0,352	0,13±0,5	0,34±0,87	0,352	0,194
ΔDiz ekstansörleri yorgunluk (MBÖ, 0-10)	1,19±1,28	0,76±1,14	*0,050	1,63±1,46	0,84±1,24	*0,027	0,842

ANCOVA testi, *p<0,05, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, Δ: Test bitiş ve başlangıç fark değerleri, tö: test öncesi

Egzersiz eğitimi sonrası, eğitim grubunda 6DYT mesafesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı (eğitim grubu ortalama mesafe farkı=39,11 m, kontrol grubu ortalama mesafe farkı=15,71 m, klinik anlamlılık:25 m, gruplar arası ortalama mesafe farkı=23,39 m, güç:%67, $p<0,05$), ayrıca eğitim grubunda 6DYT mesafesi bekleneninin yüzdesi de kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı (Çizelge 4.38, $p<0,05$). Eğitim ve kontrol gruplarında 6DYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak arttı ($p<0,05$).

Egzersiz eğitimi sonrasında eğitim grubunda test sırasında ulaşılan maksimal kalp hızı ve yüzdesi ve Δ kalp hızı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı, istirahat yorgunluk algısı istatistiksel anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$).

Eğitim grubunda test sırasında ulaşılan maksimal kalp hızı ve yüzdesi, Δ kalp hızı ve Δ dispne algısı istatistiksel anlamlı olarak arttı, istirahat kalp hızı istatistiksel anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$).

Kontrol grubunda istirahat oksijen satürasyonu istatistiksel anlamlı olarak arttı, test sırasında ulaşılan maksimal kalp hızı yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$).

Çizelge 4.38. Grupların egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası 6DYT başlangıç ve fark değerleri ile test sonuçlarındaki değişimlerin karşılaştırılması

6DYT	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	
Mesafe (m)	570,75±81,19	610,82±69,88	*<0,001	588±70,22	602,75±74,62	*0,025	*0,019
Mesafe (%)	84,51±12,01	90,45±10,59	*<0,001	82,39±7,69	84,38±7,48	*0,051	*0,002
Maksimal kalp hızı (atım/dk)	147,38±22,08	153,16±17,89	*0,040	150,25±15,49	145,38±15,79	0,085	*0,009
Maksimal kalp hızı (%)	85,43±13,3	88,79±11,17	*0,013	85,25±10,4	82,16±7,45	*0,021	*0,001
Kalp hızı (tö) (atım/dk)	88,5±12,02	84,38±9,89	*0,017	90,94±9,69	87,88±8,71	0,188	0,407
ΔKalp hızı (atım/dk)	58,88±21,6	68,79±17,92	*0,001	59,31±15,99	57,49±15,15	0,494	*0,003
Sistolik kan basıncı (tö) (mmHg)	108,88±15,46	109,16±11,4	0,673	114,75±13,46	116,82±14,47	0,213	0,244
ΔSistolik kan basıncı (mmHg)	34,88±19,81	42,23±20,1	0,065	30,88±22,33	38,3±19,41	0,161	0,738
Diastolik kan basıncı (tö) (mmHg)	73,06±9,12	75,35±8,81	0,977	78,31±9,95	77,38±7,53	0,540	0,685
ΔDiastolik kan basıncı (mmHg)	4,94±10,68	-2,71±14,63	0,063	-0,94±13,17	-0,65±11,83	0,678	0,301
Oksijen satürasyonu(tö) (%)	96,81±2,46	96,88±1,49	0,861	97,19±1,17	97,55±0,64	*0,031	0,096
ΔOksijen satürasyonu (%)	-1,19±2,88	-1,19±3,49	0,926	-1,69±2,75	-2,33±2,98	0,264	0,391
Solunum frekansı (tö) (soluk/dk)	21±3,72	20,71±3,95	0,904	19,5±3,83	19,21±3,35	0,417	0,514
ΔSolunum frekansı (soluk/dk)	13±5,75	12±6,01	0,724	11,25±5,11	9,46±4,06	0,063	0,277
Dispne (tö) (MBÖ, 0-10)	0±0	0±0	-	0±0	0±0	-	-
ΔDispne (MBÖ, 0-10)	0,84±1,46	1,52±1,73	*0,007	0,56±1,09	0,63±1,19	0,812	0,070
Yorgunluk (tö) (MBÖ, 0-10)	0,31±0,7	0,09±0,51	0,189	0,19±0,75	0,47±0,95	0,077	*0,033
ΔYorgunluk (MBÖ, 0-10)	1,25±1,44	1,32±1,67	0,729	0,53±0,81	0,64±1,15	0,668	0,954
Diz ekstansörleri yorgunluk (tö) (MBÖ, 0-10)	0±0	0±0	1,000	0±0	0,14±0,49	0,115	0,260
ΔDiz ekstansörleri yorgunluk (MBÖ, 0-10)	1,44±1,32	1,12±1,29	0,407	0,69±1,14	0,62±1,09	0,395	0,988

ANCOVA testi, *p<0,05, tö: test öncesi

Egzersiz eğitimi sonrası, gruplar arası ve grup içi aktivite sırasındaki modifiye Borg ölçeği puanındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.39, p>0,05).

Çizelge 4.39. Grupların egzersiz eğitimi sonrası aktivite sırasındaki modifiye Borg ölçeği puanları değişimlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	
Modifiye Borg ölçeği (0-10)	1,81±1,68	1,17±1,77	0,074	1,44±2,25	1,22±1,75	0,372	0,508

ANCOVA testi, *p<0,05

Egzersiz eğitimi sonrası, gruplar arası MMRC dispne ölçeği puanlarındaki değişim istatistiksel olarak farklı değildi (Çizelge 4.40, p>0,05). Eğitim ve kontrol grubunda MMRC dispne ölçeği puanı istatistiksel anlamlı olarak azaldı (p<0,05). Eğitim grubunda egzersiz eğitimi öncesinde 9 (%56,3) alıcının, eğitim sonrasında 6 (%37,5) alıcının dispnesi vardı (p=0,375). Kontrol grubunda egzersiz eğitimi öncesinde 7 (%43,8) alıcının dispnesi vardı, 6 hafta sonra bu oran değişmedi (p=1,000).

Çizelge 4.40. Grupların egzersiz eğitimi sonrası MMRC dispne ölçeği puanları değişimlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	
MMRC dispne ölçeği (0-4)	0,94±0,99	0,44±0,7	*0,002	0,69±0,95	0,47±0,66	*0,039	0,416

ANCOVA testi, *p<0,05

Egzersiz eğitimi sonrası, eğitim grubunda MİP, %MİP, MEP ve %MEP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak attı (güç:%75, p<0,05). Eğitim grubunda MİP, MEP, %MİP ve %MEP değerleri istatistiksel anlamlı olarak arttı (Çizelge 4.41, p<0,05). Kontrol grubunun MİP, MEP, %MİP ve %MEP değerleri değişmedi (p>0,05).

Eğitim grubunda egzersiz eğitimi öncesinde ve sonrasında inspiratuar kas zayıflığı olan alıcı yoktu. Kontrol grubunda egzersiz eğitimi öncesinde 2 (%12,5) alıcının inspiratuar kas zayıflığı vardı, eğitim sonrasında zayıflığı olan alıcı yoktu (p=1,000).

Eğitim grubunda egzersiz eğitimi öncesinde 3 (%18,8) alıcının, eğitim sonrasında 2 (%12,5) alıcının ekspiratuar kas zayıflığı vardı (p=1,000). Kontrol grubunda

egzersiz eğitimi öncesinde 1 (%6,25) alıcının ekspiratuar kas zayıflığı vardı, eğitim sonrasında zayıflığı olan alıcı yoktu ($p=1,000$).

Çizelge 4.41. Grupların egzersiz eğitimi sonrası solunum kas kuvveti değişimlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	
MİP (cmH ₂ O)	119,38±24,97	127,09±26,87	*0,021	115,31±31,28	110,81±33,35	0,164	*0,011
MİP (%)	141,15±35	150,54±38,39	*0,014	123,04±39,68	118,58±41,83	0,230	*0,012
MEP (cmH ₂ O)	138,63±41,75	151,41±45,2	*0,011	141,38±29,18	140,95±31,64	0,939	*0,059
MEP (%)	136,98±43,91	148,21±42,56	*0,009	121,82±43,93	121,27±44,29	0,780	*0,039

ANCOVA testi, * $p<0,05$

Egzersiz eğitimi sonrası, gruplar arası periferik kas kuvvetindeki değişim istatistiksel ve klinik olarak anlamlı değildi (*Sol diz ekstansörleri için*; eğitim grubu ortalama kuvvet farkı=29,71 Nm, kontrol grubu ortalama kuvvet farkı=25,78 Nm, klinik anlamlılık:17,2 Nm, gruplar arası ortalama kuvvet farkı=3,93 Nm, güç:%5,7, *sağ diz ekstansörleri için*; eğitim grubu ortalama kuvvet farkı=32,24 Nm, kontrol grubu ortalama kuvvet farkı=29,4 Nm, klinik anlamlılık:17,2 Nm, gruplar arası ortalama kuvvet farkı=2,84 Nm, güç:%5,3, *sol kavrama kasları için*; eğitim grubu ortalama kuvvet farkı=1,236 kg, kontrol grubu ortalama kuvvet farkı=0,692 kg, klinik anlamlılık:6,25 kg, gruplar arası ortalama kuvvet farkı=0,544 kg, güç:%8,1, *sağ kavrama kasları için*; eğitim grubu ortalama kuvvet farkı=2,164 kg, kontrol grubu ortalama kuvvet farkı=1,408 kg, klinik anlamlılık:6,25 kg, gruplar arası ortalama kuvvet farkı=0,756 kg, güç:%9,2, $p>0,05$). Eğitim grubunda sol ve sağ diz ekstansörleri kas kuvvet ve yüzdeleri, sağ kavrama kuvvet ve yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak arttı (Çizelge 4.42, $p<0,05$). Kontrol grubunda sol ve sağ diz ekstansörleri kas kuvveti istatistiksel anlamlı olarak arttı ($p<0,05$).

Çizelge 4.42. Grupların egzersiz eğitimi sonrası periferik kas kuvveti değişimlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	
Diz ekstansörleri (Sol, N)	258,56±93,28	291,35±58,14	*0,010	271,81±70,48	294,52±64,45	*0,024	0,799
Diz ekstansörleri (Sol, %)	66,35±25,58	73,16±14,61	*0,002	59,29±16,94	64,39±15,53	0,158	0,161
Diz ekstansörleri (Sağ, N)	273,56±70,74	305,28±68,72	*0,008	268,75±59,78	298,68±66,22	*0,014	0,859
Diz ekstansörleri (Sağ, %)	68,35±16,32	76,46±20,92	*0,009	58,63±15,46	64,97±15,79	0,070	0,537
Kavrama (sol, kgF)	24,88±6,41	26,23±7,47	0,091	28,75±5,77	29,32±4,93	0,336	0,600
Kavrama (sol, %)	59±16,96	61,34±15,52	0,113	57,04±12,46	58,38±11,85	0,446	0,547
Kavrama (sağ, kgF)	24,88±7,47	27,09±8,51	*0,015	29,63±6,25	30,98±6,24	0,104	0,540
Kavrama (sağ, %)	58,68±18,22	62,89±16,37	*0,010	58,76±13,32	61,29±12,42	0,107	0,452

ANCOVA testi, *p<0,05

Egzersiz eğitimi sonrası, gruplar arası öksürük kuvvetindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.43, p>0,05). Eğitim grubunda öksürük kuvveti istatistiksel anlamlılığa yakın arttı (p=0,053), kontrol grubunda ise değişmedi (p>0,05). Eğitim grubunda egzersiz eğitimi öncesinde 1 (%6,3) alıcının öksürük kuvveti zayıftı, eğitim sonrasında ise kontrol grubunda 1 (%6,3) alıcının öksürük kuvveti zayıftı.

Çizelge 4.43. Grupların egzersiz eğitimi sonrası öksürük kuvveti değişimlerinin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	
Öksürük kuvveti							
Tepe öksürük akış (L/dk)	412,5±111,15	450,36±102,39	*0,053	444±110,69	440,43±92,24	0,914	0,198

ANCOVA testi, *p<0,05

Egzersiz eğitimi sonrası, eğitim grubunda uyku süresi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaldı (Çizelge 4.44, p<0,05). Eğitim grubunda uyku süresi (p=0,051), kontrol grubunda toplam enerji harcaması (p=0,055) istatistiksel anlamlı olarak azaldı. Eğitim sonrasında eğitim grubunda günlük atılan ortalama adım sayısına göre 7 (%43,8) alıcı inaktif, 5 (%31,3) alıcı az aktif, 3 (%18,8) alıcı biraz aktif ve 1 (%6,3) alıcı da çok aktifti; kontrol grubunda 8 (%50) alıcı inaktif, 3 (%18,8) alıcı az aktif, 1 (%6,3) alıcı biraz aktif, 3 (%18,8) alıcı aktif ve 1 (%6,3) alıcı çok aktifti (p>0,05). Eğitim sonrasında eğitim grubunda ortalama MET

seviyesine göre 14 (%87,5) alıcı inaktif, 2 (%12,5) alıcı az aktifti; kontrol grubunda 12 (%75) alıcı inaktif, 4 (%25) alıcı az aktifti ($p>0,05$).

Egzersiz eğitimi sonrasında adım sayısına göre eğitim grubunda 4 (%25) alıcının fiziksel aktivite seviyesi artmıştır, 2 (%12,5) alıcının fiziksel aktivite seviyesi azalmıştır ve 10 (%62,5) alıcının fiziksel aktivite seviyesi değişmemiştir, kontrol grubunda 6 (%37,5) alıcının fiziksel aktivite seviyesi artmıştır, 4 (%25) alıcının fiziksel aktivite seviyesi azalmıştır ve 6 (%37,5) alıcının fiziksel aktivite seviyesi değişmemiştir ($p=0,356$).

Egzersiz eğitimi sonrasında ortalama MET seviyesine göre eğitim grubunda 2 (%12,5) alıcının fiziksel aktivite seviyesi artmıştır, 1 (%6,2) alıcının fiziksel aktivite seviyesi azalmıştır ve 13 (%81,3) alıcının fiziksel aktivite seviyesi değişmemiştir, kontrol grubunda 2 (%12,5) alıcının fiziksel aktivite seviyesi artmıştır, 2 (%12,5) alıcının fiziksel aktivite seviyesi azalmıştır ve 12 (%75) alıcının fiziksel aktivite seviyesi değişmemiştir ($p=0,830$).

Çizelge 4.44. Grupların egzersiz eğitimi sonrası fiziksel aktivite parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	
Toplam enerji harcaması (joule/gün)	9078,44±1986,09	9289,44±1562,06	0,757	10215,81±2344,07	9370,03±2899,53	*0,055	0,119
Aktif enerji Harcaması (>3 MET) (joule/gün)	1118,38±1545,86	984,73±863,02	0,360	1718,5±1254,81	1513,21±1726,29	0,810	0,635
Fiziksel aktivite Süresi (>3 MET) (dk/gün)	63,56±95	57,42±51,59	0,375	88,81±58,76	74,97±80,23	0,692	0,727
Adım sayısı (adım/gün)	4945,94±3926,99	5458,65±3267,46	0,684	6055,44±4284,68	5821,19±4169,29	0,983	0,762
Ortalama MET (MET/gün)	1,3±0,25	1,34±0,23	0,530	1,4±0,28	1,33±0,29	0,189	0,176
Yatarak geçen süre (dk/gün)	600,56±129,92	524,42±199,36	0,080	590,44±113,89	623,72±171,32	0,444	0,077
Uyku süresi (dk/gün)	479,75±118,65	413,61±143,09	*0,051	450,38±102,71	510,02±144,18	0,078	*0,011

ANCOVA testi, * $p<0,05$

Egzersiz eğitimi sonrası, eğitim grubunda EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi fonksiyonel alt ölçek puanı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttı, yorgunluk alt ölçek puanı ise azaldı (Çizelge 4.45, $p<0,05$). Eğitim grubunda fonksiyonel ölçek ve sosyal fonksiyon ölçeği puanları istatistiksel anlamlı olarak

arttı, yorgunluk ölçeği puanı azaldı ($p<0,05$). Kontrol grubunda sosyal fonksiyon ölçeği puanı istatistiksel anlamlı olarak arttı ($p<0,05$).

Çizelge 4.45. Grupların egzersiz eğitimi sonrası EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçek puanlarındaki değişimlerin karşılaştırılması

EORTC QLQ-C30 (0-100)	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$	p	$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$	p	
Fonksiyonel ölçek	67,22±17,64	79,6±13,66	* 0,001	75,28±21,22	75,44±20,57	0,633	* 0,015
Sosyal fonksiyon ölçeği	62,5±23,17	81,55±22,95	* 0,002	65,63±27,53	76,34±22,83	* 0,039	0,424
Semptom ölçeği	27,08±16,75	20,49±13,11	0,073	20,99±20,92	21,73±21,71	0,957	0,215
Yorgunluk ölçeği	43,75±25,49	32,64±18,36	* 0,024	29,86±29,74	36,21±32,57	0,240	* 0,018
Genel sağlık durumu	68,75±17,35	66,96±24,55	0,816	64,58±22,67	66,37±22,43	0,816	0,743

ANCOVA testi, * $p<0,05$

Egzersiz eğitimi sonrası, gruplar arası ve gruplar içi Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.46, $p>0,05$). Eğitim grubunda egzersiz eğitimi öncesinde 10 (%62,5) alıcı, eğitim sonrasında 11 (%68,8) alıcı şiddetli yorgundu ($p=1,000$). Kontrol grubunda egzersiz eğitimi öncesinde 6 (%37,5) alıcı, eğitim sonrasında 6 (%37,5) alıcı şiddetli yorgundu ($p=1,000$).

Çizelge 4.46. Grupların egzersiz eğitimi sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarındaki değişimlerin karşılaştırılması

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (9-63)	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$	p	$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$	p	
	38,06±13,89	36,42±9,89	0,691	32,81±14,3	31,03±12,47	0,125	0,417

ANCOVA testi, * $p<0,05$

Egzersiz eğitimi sonrası gruplar arası Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.47, $p>0,05$). Eğitim grubunda depresyon puanı, kontrol grubunda anksiyete puanı istatistiksel anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Eğitim sonrasında eğitim grubundaki alıcıların 2'sinde (%12,5) anksiyete ve 7'sinde (%43,8) depresyon vardı. Kontrol grubundaki alıcıların ise 2'sinde (%12,5) anksiyete ve 6'sında (%37,5) depresyon vardı.

Çizelge 4.47. Grupların egzersiz eğitimi sonrası Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği puanlarındaki değişimlerin karşılaştırılması

	Eğitim grubu			Kontrol grubu			Eğitim etkisi
	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	Grup içi fark	
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	p	
Anksiyete (0-21)	7,38 $\pm$ 3,2	6,73 $\pm$ 3,94	0,240	6,38 $\pm$ 3,86	4,95 $\pm$ 3,43	*0,005	0,208
Depresyon (0-21)	7,38 $\pm$ 3,5	5,88 $\pm$ 3,48	0,060	5,5 $\pm$ 4,07	6,21 $\pm$ 3,97	0,473	0,072
Toplam puan (0-42)	14,75 $\pm$ 5,77	12,61 $\pm$ 6,66	0,075	11,88 $\pm$ 6,47	11,16 $\pm$ 5,35	0,292	0,593

ANCOVA testi, *p<0,05

ÇALIŞMANIN GÜCÜ

Eğitim öncesi ve sonrası 6DYT mesafesi farklara göre;

16 alıcı eğitim grubu=39,11 $\pm$ 6,64 m

16 alıcı kontrol grubu=15,71 $\pm$ 6,64 m

1- β =0.670

5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında üst ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini araştıran çalışmamızın en önemli bulguları aşağıdaki gibidir;

Nakil alıcılarında altı hafta uygulanan üst ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitimi maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi ile solunum kas kuvvetini artırır, yaşam kalitesini iyileştirir, uyku süresini azaltır. Çalışmamızdaki alıcıların maksimal egzersiz kapasitesi %13,7, submaksimal egzersiz kapasitesi %6,9, inspiratuar kas kuvveti %6,5, ekspiratuar kas kuvveti %9,2 oranında arttı. Eğitim grubundaki alıcılarda maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti, ekspiratuar kas kuvveti artışına ikincil PEF değeri ile öksürük kuvveti arttı, ayrıca günlük yaşam aktivitelerinde algılanan dispne, uyku süresi, yaşam kalitesi ve depresyon da iyileşti. Submaksimal düzeyde yapılan egzersiz eğitimi sonucunda alıcılarda egzersiz iş yükü ilerleyici olarak artarken alıcıların egzersiz sırasındaki kol yorgunluk algısı azaldı; alıcılar artan iş yükünü daha iyi tolere ettikleri için alıcılarda daha yüksek kalp hızlarında eğitim yapılabilmiştir. Üst ekstremitte alternatif hareketleriyle birlikte solunum egzersizi yapan kontrol grubundaki alıcılarda ise maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi ile alt ekstremitte kas kuvveti arttı, aynı zamanda günlük yaşam aktivitelerinde algılanan dispne, yaşam kalitesi ölçeğinin alt dalı olan sosyal fonksiyonlar ve anksiyete de iyileşti. Değerlendirme ve egzersiz eğitimi sırasında alıcıların hiçbirinde senkop, kanama, hipoksi ve aşırı nefes darlığı görülmedi.

Çalışmamızın üstünlükleri; nakilden sonra 100. günden birkaç yıl sonrasına kadar görülen nakille ilişkili olan yüksek orandaki komplikasyonlara rağmen HKHN alıcılarında sağkalım ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik uygulamaların önemi giderek artmaktadır. Bu hastalık grubunda, üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite ve kas kuvveti gibi, günümüzde önemi giderek artan birçok sonuç ölçümü üzerine etkileri

araştırılmıştır. Ancak bizim çalışmamız üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini HKHN alıcılarında araştıran ilk çalışmadır. Bu sebeple rastgellenmiş, kontrollü, ileriye dönük, tek kör planlanan ve yapılan çalışmamız literatüre önemli veri desteği sağlayacaktır. Alıcıların değerlendirmeleri güvenilir ve geçerli yöntemlerle yapılmıştır. Aerobik egzersiz seansları sırasında her alıcı birebir takip edildi. Alıcıların tüm vital ve subjektif bulguları aerobik egzersiz eğitimi öncesi, tüm seans boyunca, sonrasında ve toparlanma sırasında ölçüldü. Yapılan ölçümler alıcıya ait egzersiz takip çizelgesine kaydedildi. Kalite kontrolü için çalışmaya başlamadan önce ve devam ederken değerlendirmelerin doğru yöntemlerle yapılıp yapılmadığı, ölçüm ve egzersiz eğitimi cihazlarının kalibrasyonları belirli aralıklarla kontrol edildi.

Kişinin tanıli akciğer hastalığının olması, kemoterapi ilaçlarının kullanılması, sigara içimi gibi sebeplerle nakil öncesi ve sürecinde akciğerler hematolojik maliniteli hastalarda etkilenmektedir ve bu da nakil sürecinin herhangi bir aşamasında solunum fonksiyon testi anormallikleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Solunum fonksiyon anormallikleri hastalarda nakil sonrası erken dönem solunum yetmezliği, pulmoner komplikasyonlar ve relaps olmayan mortalite riskini arttırmaktadır [102, 108, 109, 120, 121]. Çalışmamızda 6 hafta boyunca 3 gün/hafta ve 30 dk/seans uygulanan üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitimi sonucunda solunum fonksiyon testi parametrelerinde iyileşme gösterilemedi. Eğitim grubumuzda FEV₁/FVC ve PEF (L) değerleri artmıştır.

Literatürde üst ekstremité egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [201, 202]. Bu çalışmalardan birinde KOAH hastalarına pulmoner rehabilitasyon kapsamında 8 hafta 3 gün/hafta 20 dk bisiklet ergometresinde aerobik egzersiz, 20 dk yürüyüş şeklinde aerobik egzersiz, 3 set 10 tekrar diz ekstansörleri ve gluteal kaslara kuvvetlendirme egzersizi yapılmış. Çalışmaya 52 KOAH hastası dahil edilmiş ancak hastaların 38'i (%73) çalışmayı tamamlamış. Tüm hastalara pulmoner rehabilitasyonun uygulandığı bu çalışmada hastalar 4 gruba ayrılmış; birinci gruba üst ekstremité aerobik endurans eğitimi, ikinci gruba üst ekstremité kuvvet eğitimi, üçüncü gruba da üst ekstremité endurans ve kuvvet eğitimi eklenmiş, dördüncü gruba üst ekstremité endurans ve/veya kuvvet eğitimi eklenmemiştir. Üst

ekstremiteler endurans eğitimi kol ergometresi (15 dk, maksimum kalp hızının %60'ında) ve desteksiz üst ekstremiteler egzersizini (5 dk, desteksiz kol testinde elde edilen maksimum seviyenin bir alt seviyesindeki ağırlıkla) içerirken, üst ekstremiteler kuvvet eğitimi yardımcı solunum kasları ve kol hareketinden sorumlu kasların kuvvet eğitimini (serratus anterior, pektoralis major ve minör, latissimus dorsi, trapezius, biceps kaslarına, 10 tekrar, 2 set, 1 maksimum tekrarın %60'ında) içermiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak üst ekstremiteler aerobik egzersiz eğitimi sonrası ölçülen solunum fonksiyon testinde değişiklik veya iyileşme olmamıştır [201]. Yine tüm KOAH hastalarının yürüme eğitimini içeren düzenli pulmoner rehabilitasyon aktivitelerine katıldığı başka bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış; birinci gruba dirençli üst ekstremiteler egzersiz eğitimi (düşük ağırlık, yüksek tekrar sayısı ile ağırlıksız ve ağırlıklı üst ekstremiteler kol hareketleri), ikinci gruba üst ekstremitelere modifiye edilmiş proprioseptif nöromusküler fasilitasyon eğitimi (ağırlıklar ve solunum egzersizleriyle birleştirilerek) eklenmiş ve üçüncü gruba herhangi bir üst ekstremiteler eğitimi eklenmemiş. Üst ekstremiteler eğitimi gruplarındaki hastalar ayrıca izokinetik kol ergometresinde 15 dk aerobik egzersiz eğitimi yapmışlar. Üst ekstremiteler eğitimi uygulanan hastaların kontrol grubuna göre akciğer hacmi hiperinflasyonunu gösteren parametrelerinde (rezidüel hacim, fonksiyonel rezidüel kapasite, total akciğer kapasitesi ve rezidüel hacmin total akciğer kapasitesine oranı) ve zorlu vital kapasitesinde önemli iyileşme görülmüş, obstrüksiyon parametrelerinde (FEV_1 , FEV_1/FVC) ise fark gösterilememiştir [202]. Bizim çalışmamızın sonuçlarının aksine bu çalışmada eğitim sonrasında KOAH hastalarının hiperinflasyonun azalması ve restriksiyonun iyileşmesi, üst ekstremiteler egzersiz eğitimi sonrasında KOAH hastalarında yardımcı solunum kas enduransı ve kuvvetinin artmasına paralel olarak artan göğüs kafesi hareketine ve bu sayede de diyafram kasının daha iyi bir çekiş açısı için optimal pozisyona gelmesine bağlanmıştır [203]. Dolayısıyla KOAH hastalarında zaten kötü olan solunum fonksiyon testi parametreleri iyileşmiştir ve üst ekstremiteler eğitimi sonrasında hastalarda iyileşme gösterilebilmiştir. Bizim çalışmamızda alıcıların solunum fonksiyon testleri ortalamaları normal değerlerdeydi. Ancak alıcıların %21,9'unda restriktif ve obstrüktif tip solunum fonksiyon testi anormalliği ve %50'sinde küçük hava yolu obstrüksiyonu vardı. Eğitim sonrasında alıcılarımızda restriktif tip

solunum fonksiyon testi anormalliği %25'e yükseldi, obstrüktif tip solunum fonksiyon testi anormalliği aynı kaldı, küçük hava yolu obstrüksiyonu %53,1'e yükseldi.

Nakil alıcılarında ise egzersiz eğitimlerinin solunum fonksiyonları üzerine etkilerini araştıran iki çalışma mevcuttur [204, 205]. Bronşiolitis obliterans sendromu olan 11 alıcıya 8-12 hafta süren toplamda 21-36 seans kapsamlı bir pulmoner rehabilitasyon programı uygulanmış. Çalışmadaki alıcılara allojeneik nakil sonrası bronşiolitis obliterans sendromu tanı konma süresi en az 218 gündü. Pulmoner rehabilitasyon programı kese dudak solunumu, solunum egzersizleri, alt ve üst ekstremitte aerobik ve dirençli egzersizler eğitimlerinden oluşturulmuş. Aerobik egzersiz alt ve üst ekstremitte için birleştirilmiş ve toplam egzersiz süresinin 45 dk olması hedeflenerek alıcılarda koşu bandında 10 dk, alt ekstremitte bisiklet ergometresinde 8 dk ve üst ekstremitte kol ergometresinde 6 dk ile aerobik egzersiz eğitimine başlanmış. Allojeneik nakil sonrası semptomların gittikçe ağırlaştığı bir komplikasyon tablosu olan bronşiolitis obliterans sendromlu alıcılarda kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programının solunum fonksiyonlarını arttırdığı gösterilememiştir. Ancak bu alıcıların nakil öncesi solunum fonksiyon testleri nakil sonrası yapılan testle karşılaştırıldığında alıcılarda FEV₁ değerinin %10'dan fazla düştüğü bildirilmiş, bu düşme ise rehabilitasyon takibinde rehabilitasyon öncesi ile aynı kalmıştır [204]. Bu çalışmadaki alıcılar bizim çalışmamızdaki alıcılar gibi geç engrafman sonrası dönemdedir. Diğer yönden bu alıcılarda ciddi geri dönüşsüz havayolu obstrüksiyonu ile karakterize bir komplikasyon olan bronşiolitis obliterans sendromu vardır [118]. Bu bronşiolitis obliteranslı alıcılarda iyi planlanmış egzersiz programlarının alıcıların solunum fonksiyon testi parametreleri üzerine olumlu bir etkisi olmamıştır [204]. Ancak solunum fonksiyonlarında gelişme olmasa da kötüleşme olmaması da bu alıcılar için olumlu bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda eğitim grubumuzda üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrasında PEF (L) değerinin artması ekspiratuvar kas kuvvetinin artışına bağlanabilir. Başka bir çalışmada hazırlama rejimi uygulanan 64 hasta iki gruba ayrılmış. Eğitim grubuna her gün ve günde 2 defa alt ekstremitte aerobik egzersiz ve günlük yaşam aktiviteleri eğitimleri uygulanırken kontrol grubundakilere aktif ve pasif eklem hareketi uygulanmış. Bu eğitim sonucunda nakil öncesinde hazırlama rejimi uygulanan eğitim grubundaki hastaların

inspiratuar vital kapasite ve FVC değeri artarken kontrol grubundaki hastalarda bu değerler azalma eğilimi göstermiştir. Bizim çalışmamızın aksine bu çalışmada uygulanan egzersiz eğitimi sonrasında solunum fonksiyonları iyileşmiştir [205]. Nakil adaylarının %26'sında görülebilen solunum fonksiyon testi anormalliği oranı, alıcıların nakil sonrası 6-12. aylarında %83'e çıkabilmektedir [121]. Çalışmamızdaki hastalar sağkalmış hastalardır, klinik deneyimimize göre solunum fonksiyonları kötü olan hastaların sağkalımı daha azdır, araştırılmalıdır. Dolayısıyla hastalarımızın solunum fonksiyonları nispeten korunmuştur. Solunum fonksiyonları kötü olan HKHN alıcılarında üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin etkilerinin incelendiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca alıcılarda yapılacak olan üst ve/veya alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimlerinin solunum fonksiyonları üzerine etkilerini gösteren çalışmalar belirtildiği gibi çok kısıtlıdır, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanser gibi kronik hastalığı olan hastalarda, modifiye AHMYT maksimal egzersiz kapasitesini değerlendirmek ve görüntülemek için sıklıkla kullanılan güvenilir ve geçerli bir testtir [95]. Çalışmamızda sürekli üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrasında modifiye AHMYT mesafesi arttı (40,01 m). Egzersiz eğitimi öncesinde eğitim grubunun istirahat kan basıncı kontrol grubundan daha düşüktü. Egzersiz eğitimi sonrasında meydana gelen kalp hızı, kan basıncı, solunum frekansı ve yorgunluk algısındaki iyileşmelerle bu alıcıların egzersize kardiyovasküler ve pulmoner yanıtları toparladı. Alıcıların egzersize yanıtlarında meydana gelen bu iyileşmeler üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası oluşan küçük arter kompliyansında iyileşmenin eşlik ettiği sistolik ve diyastolik kan basıncının düzelmesine bağlanabilir [28].

Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin AHMYT üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar da sınırlı sayıdadır [206, 207]. Zwiarska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada semptomatik periferik arter hastalığı olan hastalara 24 haftalık üst ve alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi verilmiştir. 104 hasta üst ekstremitte aerobik egzersiz programı uygulanan, alt ekstremitte aerobik egzersiz programı uygulanan ve egzersiz programı uygulanmayan kontrol grubu olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada tedaviye uyum ve çalışma dışı kalma problemleri az olmuştur. Bizim

çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak, bu çalışmada her iki egzersiz grubunun da AHMYT yürüme mesafesi artmıştır. Yürüme mesafesindeki artış üst ekstremitte aerobik egzersiz grubunda %29 ve alt ekstremitte aerobik egzersiz grubunda %31 oranında olmuştur [206]. Ancak bizim çalışmamızdaki alıcılarda modifiye AHMTY mesafesi artışı %13,7 oranındaydı. Nakil alıcılarının nakilden sonra şiddeti değişen çeşitlilikte komplikasyonlara yüksek miktarda maruz kalırken aynı zamanda çok fazla toksik ilaç kullandıkları ve hatta bu sebeplerle yoğun bakıma yatabildikleri bilinmektedir [67, 118, 119]. Bizim çalışmamızdaki alıcılarda yürüme mesafesinde daha düşük oranda artış olması alıcıların periferik arter hastalığına karşı daha değişken klinik seyirli hastalar olmalarına bağlanabilir. Walker ve arkadaşları da yine intermitant kladikasyonu olan hastaları üç gruba ayırmışlardır ve aerobik egzersizin AHMYT mesafesi üzerine etkilerini araştırmışlar ve yine bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak benzer sonucu bulmuşlardır. Dikkatli planlanan üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin kladikasyonu olan hastalarda alt ekstremitelerde fiziksel rahatsızlık hissi oluşturmada hızlı semptomatik iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir. Bunu da egzersizin sağladığı bölgesel metabolik ve hemodinamik değişimlerden ziyade sistemik kardiyovasküler etkilere bağlamışlardır [207]. Çalışmamızdaki alıcılarda Modifiye AHMYT'de diğer çalışmalardan daha düşük mesafe artışı olması gücün (%48,4) düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir, buna rağmen istatistiksel fark gösterilebilmiştir. Çalışmamıza daha fazla sayıda alıcı dahil edilecektir sonuçlar tekrar analiz edilip literatüre sunulacaktır.

Literatürde nakil alıcılarında aerobik egzersiz eğitimi öncesi ve sonrasında maksimal egzersiz kapasitesini değerlendirmek ve verilen eğitimin etkinliğini belirlemek için modifiye AHMYT'nin kullanıldığı tek bir çalışma vardır [208]. Bu çalışmada, nakil üzerinden 6-8 hafta geçmiş, alıcılar fizyoterapist gözetiminde jimnastik salonunda bir seri istasyon eğitim egzersizlerini, gevşeme ve bilgilendirmeyi içeren rehabilitasyon programı ve ev programı uygulanan iki gruba ayrılmıştır. Alıcılara 10 haftalık egzersiz programı uygulanmıştır ancak çalışmada istasyon eğitimindeki egzersizlerin tipi şiddeti süresi hakkında herhangi bir bilgi verilmemiştir ve de eğitimden hemen sonra alıcılarda ölçüm yapılmamıştır. Çalışma kapsamında takip edilen alıcıların başlangıç ve altı ay sonra ölçülen değerleri karşılaştırıldığında iki grubun mekik yürüme mesafesi ve yaşam kalitesi

değerleri arasında fark bulunamamıştır [208]. Çalışmamızla zıt olarak Bird ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada 6 aylık takipte mesafe farkı gösterilememesinin sebebi egzersizin geri dönüşlülük prensibinin etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde akciğer hastalığı olan bireylerde üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin kardiyovasküler endurans kapasitesi ve oksijen tüketimi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [201, 202, 209]. KOAH hastalarının hepsinin yürüme şeklinde düzenli aerobik egzersiz eğitimi yaptığı çalışmada, hastalar üç gruba ayrılmış; birinci gruba dirençli üst ekstremité eğitimi (düşük ağırlık, yüksek tekrar sayısı ile ağırlıksız ve ağırlıklı üst ekstremité kol hareketleri), ikinci gruba modifiye edilmiş proprioseptif nöromusküler fasilitasyon üst ekstremité eğitimi (ağırlıklar ve solunum egzersizleriyle birleştirilerek) uygulanmış ve üçüncü gruba üst ekstremité eğitimi uygulanmamıştır. Hastalara 6 haftalık eğitim öncesi ve sonrasında koşu bandı ve kol ergometresinde kardiyopulmoner egzersiz testleri yapılmıştır. Her iki üst ekstremité eğitimi grubundaki hastalar ayrıca izokinetik kol ergometresinde 15 dk aerobik egzersiz eğitimi yapmışlardır. Üst ekstremité eğitimi uygulanan hastaların koşu bandındaki yürüme hızı ve oksijen tüketimleri artmıştır. Yürüyüşün mekanik etkinliği gelişmiştir [202]. Alt ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin tüm KOAH hastalarına uygulandığı başka bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve bir gruba ayrıca üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi uygulanmıştır. Program 20 dk/seans, 3 gün/hafta ve 8 hafta uygulanmıştır. Her 2 grubun alt ekstremité için endurans testinde benzer anlamlı gelişme gösterilmiştir. Ayrıca egzersiz toleransında artmayı gösteren oksijen tüketiminde anlamlı iyileşme bildirilmiştir [209]. Elli iki KOAH hastasının dahil edilip 38'inin (%73) çalışmayı tamamladığı başka bir çalışmada, hastalar dört gruba ayrılmış; bir grupta sadece alt ekstremité egzersizleri yapılırken diğer üç grupta alt ekstremité egzersizlerine ek olarak üst ekstremité endurans ve/veya kuvvet eğitimi kombinasyonlarını da yapılmış. Bütün hastalar pulmoner rehabilitasyon kapsamında 8 hafta boyunca, 3 gün/hafta, 20 dk bisiklet ergometresinde aerobik egzersiz, 20 dk yürüyüş şeklinde aerobik egzersiz, 3 set 10 tekrar diz ekstansörleri ve gluteal kaslara kuvvetlendirme egzersizi yapmışlar. Üst ekstremité endurans eğitimi kol ergometresi (15 dk, maksimum kalp

hızının %60'ında) ve desteksiz kol egzersizini (5 dk, desteksiz kol testinde elde edilen maksimum seviyenin bir alt seviyesindeki ağırlıkla) içerirken, üst ekstremité kuvvet eğitimi yardımcı solunum kasları ve kol hareketinden sorumlu kasların kuvvet eğitimi (serratus anterior, pektoralis major ve minör, latissimus dorsi, trapezius, biceps kaslarına, 10 tekrar, 2 set, 1 maksimum tekrarın %60'ında) içermiştir. Eğitim sonucunda, üst ekstremité endurans grubunda kol endurans süresi artmıştır. Tüm üst ekstremité egzersizleri eklenen gruplarda kol endurans kapasitesi klinik olarak artmıştır [201]. Bu çalışmalarda KOAH hastalarında kardiyopulmoner egzersiz testleriyle ölçülen oksijen tüketimi ve endurans kapasitesi ölçümleri yapılmıştır. Yeni planlanacak çalışmalarda alıcılarda egzersiz kapasitesini bu yöntemlerle değerlendiren ve egzersiz eğitiminin etkilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nakil sürecindeki hematolojik maliniteli hastalarda submaksimal egzersiz kapasitesini belirlemek için kullanılan 6DYT relaps olmayan mortalite tahmini ve genel sağ kalım için önemli bir belirleyicidir [93]. Aynı zamanda egzersiz eğitiminin etkilerini karşılaştırmak için yaygın olarak da kullanılmaktadır [19, 145, 146]. Çalışmamızda iyi yapılmış ve planlanmış altı haftalık sürekli üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sonrası 6DYT mesafesinin (eğitim grubu: 39,11 m, kontrol grubu=15,71 m, gruplar arası farkı=23,39 m) %67 güç ile arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızla benzer olarak sistematik derleme ve meta analizlerde hematolojik maliniteli hastalarda uygulanan alt ekstremité aerobik ve/veya dirençli egzersiz eğitimi sonrasında 6DYT yürüme mesafesinin arttığı gösterilmiştir [145, 146]. Nakil ile tedavi edilen hematolojik malinitelerde egzersiz eğitiminin standart tedaviye karşı etkilerini göstermek için yayınlanan sistematik derleme ve meta analiz raporunda, dirençli ve aerobik egzersiz eğitiminin nakil sürecinin tüm aşamalarında hastaların egzersiz kapasitesini arttırdığı belirtilmiştir. Egzersiz eğitiminin kardiyorespiratuar uygunluk üzerine orta düzeyde önemli etkisi olduğu gösterilmiştir [145]. Diğer sistematik derleme ve meta-analizi sonuçlarına göre; literatürde hematolojik malinitesi olan ve allojeneik/otolog nakil sürecindeki hastalara uygulanan egzersiz eğitiminin süresi, tipi, içeriği ve uygulandığı zaman (nakil öncesi, hastanede nakil için yatış esnasında veya taburculuk sonrası takip sürecinde) açısından çeşitlilikler vardır. Derlemede endurans, dirençli ve/veya günlük yaşam aktiviteleri eğitimi, ilerleyici gevşeme ve germe egzersiz programları

için tarama yapılmış. Nakil öncesi veya hemen sonrasında başlayan egzersiz eğitiminin hastalarda daha etkili ve yararlı olduğu, egzersiz eğitimine ne kadar erken başlanırsa kazanımların da o kadar çok olduğu vurgulanmaktadır. Allojeneik alıcılarda aerobik egzersiz eğitiminin egzersiz kapasitesini geliştirdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak hematolojik malinitelerin nakil sürecinde çok sık tıbbi komplikasyon gelişmesine rağmen, egzersiz eğitiminin güvenli ve uygulanabilir olduğu bildirilmektedir [146]. Bu gelişme, aerobik egzersizin fizyolojik olarak sağladığı bölgesel metabolik ve hemodinamik değişimlerden ziyade sistemik kardiyovasküler etkilerine bağlanabilir [207]. Ayrıca üst ekstremitelerde egzersiz eğitimi sonrası alıcılarda akut egzersize yanıt olan kollajen bağımlı maksimal platelet agregasyonunda artma koroner mikrodolaşımdaki trombojenik süreci hızlandırabilir [24]. Bu sayede egzersiz kapasitesi artıyor olabilir. Başka bir meta analizde çalışmamızın sonuçlarına zıt olarak hematolojik maliniteli hastalarda standart bakıma ek olarak uygulanan aerobik ve dirençli egzersiz eğitimlerinin (çoğunlukla farklı durasyon ve şiddetlerde çeşitli yürüme egzersizleri) çeşitli yöntemlerle değerlendirilen fiziksel performans (aerobik kapasite, kardiyovasküler uygunluk) üzerine etkilerini göstermede kanıtların yetersiz olduğu bulunmuştur [19]. Yayınlanan bu Cochrane meta analizindeki sonuçların bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı olması meta analize dahil edilen dokuz çalışmanın sadece altısının nakil alıcıları ile ilgili olmasına bağlanabilir. Diğer çalışmalara nakil öncesi dönemde çeşitli tedavilerin uygulandığı hematolojik maliniteli hastalar dahil edilmiştir [19]. Ayrıca 2017 yılında en son yayınlanan başka bir çalışmada, nakilden üç hafta önce başlayan ve nakil sürecinde 5 gün/hafta, 20-40 dk/gün uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon programının (alt ekstremitelerde kardiyovasküler endurans, kuvvetlendirme ve germe egzersizleri) alıcılarda 6DYT mesafesini arttırdığı bildirilmiştir [86]. Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olan bu artış, nakil adayı hastaların 3 MET'in üzerindeki fiziksel aktivite seviyesindeki artış ile artan egzersiz kapasitesine bağlanabilir [86].

Hematolojik maliniteli hastalar arasında dispne, öksürük, balgam, göğüs ağrısı, raller, hemoptizi, bozulmuş oksijenizasyon ve/veya akciğer infiltrasyonu gibi respiratuar semptomlar ve bulgular yaygındır [108, 109]. Allojeneik nakillerden sonra görülebilen bronşiolitis obliterans öksürük, dispne, siyanoz ve pulmoner

hiperinflasyonla karakterize [89] olmakla birlikte, nakil sonrası oluşan solunum yetmezliği ile alıcıların yoğun bakıma yatırılmasının en önemli sebeplerindendir [118, 119]. Çalışmamızda 6 hafta süren toplam 18 seans yapılan üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sonrasında aktivite (Modifiye Borg ölçeği) ve günlük yaşam aktivitelerinde meydana gelen dispne (MMRC dispne ölçeği) değişmemiştir. Ancak her iki grupta günlük yaşam aktivitelerinde oluşan dispne puanı azalmıştır. İstatistiksel fark gösterilememesinin sebebi vaka sayısının bu parametre için az olması (gücü:%12,5) veya alıcıların genel dispne seviyelerinin az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Egzersiz eğitimi grubunda 7 (%43,8) alıcının, kontrol grubunda ise 2 (%12,5) alıcının MMRC dispne ölçeği puanı minimal klinik anlamlılık olan 1 puan veya daha fazla azalmıştır. Eğitim grubunda 7 (%43,8), kontrol grubunda 9 (%56,3) alıcıda günlük yaşam aktiviteleri sırasında nefes darlığı yoktu. Grup içi sonuçlarımıza paralel olarak Tran ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, 11 bronşiolitis obliterans sendromu olan alıcıda uygulanan en az 8 hafta süren ve ortalama 24 seans yapılan alt ve üst ekstremité aerobik egzersizlerini de içeren kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programının dispneyi azalttığı bildirilmiştir [204]. Bu çalışmada alıcıların rehabilitasyon öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmıştır ve bir kontrol grubu yoktur [204]. Egzersiz eğitiminin dispneyi azaltması alıcılarda solunum ve periferik kasların kuvvetlenmesine bağlanabilir [145, 203, 209].

Çalışmamızın sonuçlarına zıt olarak alt ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin düzenli uygulandığı KOAH hastalarında rehabilitasyon programına eklenen 6-8 haftalık üst ekstremité aerobik ve/veya kuvvet eğitimlerinin hastaların dispnesini azalttığı gösterilmiştir [201, 202, 209]. Düzenli alt ekstremité aerobik egzersiz eğitimi yaptırılan KOAH hastalarının 3 gruba ayrıldığı ve daha önce detayı verilen çalışmada; iki gruba üst ekstremité eğitimleri eklenmiş, bir gruba eklenmemiştir. Üst ekstremité eğitimi uygulanan hastaların 6 haftalık eğitim sonrasında nefes darlığı algısı iyileşmiş [202]. Şiddetli KOAH hastasıyla yapılan ve detayı daha önce verilen diğer çalışmada, bir gruba alt ekstremité aerobik egzersiz eğitimi diğer gruba alt ve üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi birlikte uygulanmış. Her 2 grubun 8 haftalık eğitim sonunda dispnesinde iyileşme gösterilmiş. Alt ve üst ekstremité aerobik egzersizlerin birlikte uygulandığı grupta ise hem dispne ölçeğinde ve hem de maksimal statik ağız basıncında anlamlı gelişme olmuş

[209]. KOAH hastalarında yapılan benzer ve detayı daha önce verilen diğer çalışmada da, hastalar 4 gruba ayrılmış; bir grupta sadece alt ekstremitte egzersizleri yapılırken diğer üç grupta alt ekstremitte egzersizlerine ek olarak üst ekstremitte endurans ve/veya kuvvet eğitimi kombinasyonlarını da yapılmış. Tüm üst ekstremitte endurans ve/veya kuvvet egzersizleri eklenen gruplarda aktivite dispnesinin azaldığı gösterilmiş [201]. Çalışmamızdaki alıcılarda yardımcı solunum kas aktivasyonu ve solunum kas zayıflığı yoktu, ayrıca alıcılarımızın temel şikayeti dispne değildi. Ancak çalışmamızdaki alıcıların sonuçlarının aksine temel semptom ve şikayeti dispne olan KOAH hastalarında dispnenin üst ekstremitte eğitimiyle azalması hem temel solunum kaslarının [209] hem de yardımcı solunum kaslarının kuvvetlenerek diyafram kasının daha iyi bir pozisyonda daha iyi bir fonksiyonla çalışmasına bağlanabilir [203]. Temel şikayeti dispne olan akciğer etkilenimli alıcılarda egzersiz eğitiminin etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin öksürük üzerine etkilerini ne HKHN alıcılarında ne de diğer hastalıklarda araştıran çalışma yoktur. Ancak bir çalışmada aerobik egzersizin de dahil edildiği rehabilitasyon programı uygulanan inme geçiren hastalarda öksürük kuvvetinin arttığı gösterilmiştir [210]. Bu çalışmada inme geçiren hastalar eğitim ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrılmış. Bu hastalara 4 hafta boyunca egzersiz programı (15 dk rehabilitasyon ergometresi, 15 dk elektrik stimülasyonu, 5 gün/hafta,) uygulanmış. Eğitim grubuna farklı olarak etkilenen taraf üst ekstremitteye kuvvetlendirme ve normal eklem hareketlerini içeren 30 dk üst ekstremitte eğitimi verilmiştir. Eğitim grubunda tepe öksürük akışının arttığı gösterilmiştir [210]. Bu çalışmanın grup içi sonucuna paralel olarak eğitim grubumuzun öksürük kuvveti artmıştır ancak üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin öksürük kuvveti üzerine etkisi gösterilememiştir. Eğitim öncesinde eğitim grubumuzda 1 (%6,3) alıcının tepe öksürük akış değeri 270 L/dk'nın altındaydı, eğitim sonrasında ise bu alıcının öksürük kuvveti artarken, kontrol grubunda 1 (%6,3) alıcının tepe öksürük akış değeri 270 L/dk'nın altına indi. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi alıcılarda da meydana gelen kas zayıflığı, solunum fonksiyon anormallikleri gibi sebeplerle öksürüğün etkilenebileceğini düşünerek çalışmamızda tepe öksürük akış değerine bakılmıştır.

Çalışmamızdaki alıcılarda öksürük ve ekspiratuar kas kuvveti etkilenimi yaygın değildi, bu sebeple alıcılarda üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin zaten öksürük kuvveti iyi olan alıcılarda etkisi gösterilememiş olabilir. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nakil öncesinde çoğunlukla hematolojik malinitenin kendisi ve tedavileri sebebiyle zaten zayıf olduğu bilinen solunum kasları nakil sürecinde de çeşitli sebeplerle zayıflamaya devam eder [82, 87]. Literatürde henüz alıcılarda aerobik egzersiz eğitiminin solunum kas kuvveti üzerine etkilerini araştıran çalışma yoktur. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin KOAH hastalarında solunum kas kuvveti üzerine etkilerini araştıran tek bir çalışma vardır [209]. Şiddetli KOAH hastalarında yapılan ve detayı daha önce verilen bu çalışmada, bir gruba alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi diğer gruba alt ve üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi birlikte, 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Alt ve üst ekstremitte aerobik egzersizlerin birlikte uygulandığı KOAH hastalarının maksimal statik ağız basınçlarında artış bildirilmiş [209]. Çalışmamızdaki alıcılarda solunum kas zayıflığı yaygın olmamasına rağmen, KOAH hastalarında yapılan bu çalışmanın sonucuna benzer olarak, alıcılarda üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrasında solunum kas kuvveti artmıştır. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonucunda vücutta birçok değişim meydana gelmektedir. Bu değişimler 3 gün/hafta, 6 hafta süren eğitimle VO₂ ve oksijen nabızı gibi parametrelerin artarak vücutta sistemik pozitif etkiler oluşturması [29], 3 gün/hafta, 12 hafta süren eğitimle akut egzersize yanıt olan kollajen bağımlı maksimal platelet agregasyonunda artma etkisiyle egzersiz toleransında artma olması [24] ve de 12 hafta süren eğitimle kan basıncı ve vasküler parametrelerde oluşan iyileşme ile kan akışının artması [28] şeklindedir. Dolayısıyla üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrasında solunum kaslarının kuvvetlenmesiyle [209] diyafram kasının daha etkili çalıştığı söylenebilir [203]. Üst ve/veya alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimlerinin zayıf olan solunum kasları üzerine etkilerinin araştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nakil öncesinde hastalarda var olan sarkopeni ve kas zayıflığı [14 (a), 107], nakil sonrası erken dönem hastanede yatış sırasında ise bulantı, kusma, mukozit, ateş, GvHH ve kan değerlerinde aşırı azalma gibi komplikasyonlar sebebiyle erkeklerde daha fazla olmak üzere her iki cinsiyetin kas kuvveti azalmaktadır [104].

Çalışmamızdaki alıcılarda periferik kas kuvveti üzerine eğitim etkisi gösterilememiş olsa da eğitim grubunda daha fazla olmak üzere her iki gruptaki alıcıların kas kuvvetinde klinik anlamlılıktan fazla artış oldu.

Literatürde üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin üst ekstremité kas kuvveti üzerine etkilerinin araştırıldığı 3 çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir [22, 25, 29]. Spinal kord yaralanmalı hastalarda (n=10, 60 dk/gün, 3 gün/hafta, 10 hafta) kayak ergometresi ile üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin izokinetik dinamometre ile omuz ekleminin farklı yönlerdeki 6 hareketine bakılmış ve bizim çalışmamızın sonuçlarının aksine eğitim sonrasında üst ekstremité kas kuvvetinin arttığı gösterilmiş [22]. Bjerkefors ve arkadaşlarının çalışmasında kas kuvveti ölçümü bizim çalışmamıza üstün olarak altın standart yöntem olan izokinetik sistemle yapılmıştır [22]. Sağlıklı genç erkeklerde yapılan ve kontrol grubu olan başka bir çalışmada tekerlekli sandalye ergometresi ile üst ekstremité interval aerobik egzersiz eğitimi (3 gün/hafta, 6 hafta) sonrasında erkeklerin üst ekstremité çapı ve çevresi önemli ölçüde artmış ve deri kıvrım kalınlığında azalma gösterilmiştir. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin hem oksijen nabzını arttırmasıyla sistemik olarak hem de morfolojik değişimler olarak gösterilebilen periferik etkileriyle üst ekstremité kas kuvvet ve enduransını geliştirebildiği bildirilmiştir [29].

Nakil alıcılarında üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin kas kuvveti üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma yoktur. Genel olarak standart bakıma göre dirençli ve/veya alt ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin nakil adaylarında ve alıcılarında kas kuvvet ve enduransını arttırdığını gösteren çalışmalar vardır. Alt ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin alt ekstremité kas kuvveti üzerine orta düzeyde önemli etkisi varken, üst ekstremité kas kuvveti üzerine küçük pozitif önemli etkisi vardır [145, 146, 205]. Nakil sonrası erken hastanede yatış sürecinde ise üst ve alt ekstremité kuvvetlendirme egzersizleri ile alt ekstremité aerobik egzersiz eğitimi içeren kapsamlı rehabilitasyon programı sonrası alıcılarda alt ekstremité kas kuvveti korunabilmektedirler [20]. Egzersiz eğitimlerinin daha çok alt ekstremitéye yönelmiş olması sebebiyle alıcılarda alt ekstremité kas kuvveti korunurken/artarken üst ekstremité kas kuvveti zayıflayabilmektedir [21].

Çalışmamızda üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sonrasında periferik kas kuvvetinde literatürdeki bu çalışmaların aksine, eğitim etkisi gösterilememiştir. Çalışmamızda periferik kas kuvveti için çalışmanın gücü çok düşüktü (güç:%5,7). Örneklem sayısının bu parametre için yetersiz olması, ayrıca aerobik egzersiz eğitim iş yükü, frekansı ve süresinin yetersiz kalması sebebiyle uygulanan aerobik egzersiz eğitimi periferik kasların kuvvetini artırmakta yetersiz kalmış olabilir. Hastaların tolere edebildiği daha yüksek iş yüklerinde verilen üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin periferik kas kuvveti üzerine etkileri araştırılmalıdır.

Ayrıca alıcılarda iyileşme sürecinde çoklu ilaç kullanımı ve komplikasyonlar gibi nedenlerle kas kuvveti azalmaya devam etmektedir [82]. Dolayısıyla alıcıların kas kuvvetinde anlamlı artış olmasa da azalma olmaması da olumlu bir sonuç olarak görülebilir.

Nakil sürecinde alıcıların izole odalarda kalması, uzamış yatak istirahati, şiddetli aplazi ve nötropeni gibi sebeplerle alıcılarda fiziksel aktivite seviyesinin azaldığı bilinmektedir [128, 130]. Çalışmamızın sonuçlarına göre alıcılarda üst ekstremité egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda fiziksel aktivite parametrelerinden sadece uyku süresi azaldı, diğer fiziksel aktivite parametrelerinde iyileşme olmadı. Ayrıca eğitim grubumuzda uyku süresi, kontrol grubumuzda da toplam enerji harcaması azaldı.

Literatürde üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin fiziksel aktivite üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma yoktur. Ancak nakilden üç hafta önce başlayan ve nakilden hemen sonraki 6 hafta boyunca 5 gün/hafta, 20-40 dk/gün uygulanan kardiyovasküler endurans, kuvvetlendirme ve germe egzersizlerini içeren fizyoterapi ve rehabilitasyon programının alıcıların 3 MET'in üzerindeki şiddette günlük fiziksel aktivite (akselerometre ile ölçülen) sürelerini ve fiziksel aktivite seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir [86]. Başka bir çalışmada da yine nakil için hastanede yatış döneminde başlayan ve taburculuğu takiben 6 hafta boyunca uygulanan ilerleyici dirençli egzersiz eğitiminin akselerometreyle değerlendirilen fiziksel aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir [211]. Bu çalışmalardaki alıcılar nakil sonrası hızlı toparlanmanın olduğu erken (pre-engrafman) engrafman (nakilden sonraki ilk 2-4 hafta) dönemindedir. Yayınlanan çalışmaların aksine çalışmamızın

sonuçlarına göre alıcılarda egzersiz eğitimi sonrası fiziksel aktivite parametrelerinden sadece uyku süresi azaldı [86, 211]. Engrafman tanım olarak hazırlık rejimini takip eden aplazi sonrası hücre serilerinin tekrar ortaya çıkarak tam kan tablosunun düzelmesi durumu olup lenfohematopoetik hücrelerin konakçıda yerleşmesidir [212]. Diğer çalışmaların aksine çalışmamızda egzersiz eğitimini takiben fiziksel aktivitede iyileşme gösterilememesinin nedeni dahil edilen alıcıların engrafman dönemini tamamlamış olmaları olabilir. Yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde nakil öncesi veya hemen sonrasında başlayan egzersiz eğitiminin alıcılarda daha etkili ve yararlı olduğu bildirilmiştir. Egzersiz eğitimine ne kadar erken başlanırsa kazanımların da o kadar çok olduğu vurgulanmaktadır. Hematolojik malinitelerin nakil tedavisi ve takibi sürecinde çok sık tıbbi komplikasyon gelişmesine rağmen, egzersiz eğitimi güvenlidir, uygulanabilir ve uygulanmalıdır [146]. Dolayısıyla pre-engrafman döneminde egzersizlerle beraber kan hücrelerinin daha hızlı toparlanıyor olması alıcıların fiziksel aktivite seviyelerini daha hızlı artırıyor olabilir. Ayrıca toplam enerji harcamasında artış, boş zaman egzersizlerinde artış gibi fiziksel aktivite parametrelerinde değişim sağlayabilmek için daha uzun süreli rehabilitasyon programları ve fiziksel aktivite danışmanlıkları yapılması gerekir [213]. Geç engrafman dönemindeki alıcılarda uzun süreli eğitimlerin fiziksel aktivite üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hematolojik maliniteli hastaların nakil öncesi ve sonrası uzun dönem takiplerinde yaşam kalitelerinin azaldığı gösterilmiştir [110]. Çalışmamızda sürekli üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası alıcıların yaşam kalitesi ölçeğinin fonksiyonel alt ölçek puanı arttı ve yorgunluk alt ölçek puanı azaldı, alıcılarda yaşam kalitesi iyileşti.

Literatürde birçok hasta grubunda yaygın olarak araştırılan yaşam kalitesi üzerine üst ekstremitte egzersiz eğitiminin etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur [30, 201, 209]. Yedi kalp yetmezliği hastasında yapılan çalışmada hastalara üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi zirve kalp hızının %75-85'inde, 40 dk/seans, 3 gün/hafta, toplam 12 hafta uygulanmış. Kontrol grubunun olmadığı ve örneklem sayısının çok az olduğu bu çalışmada kalp yetmezliği hastalarının ekokardiyografi

sonucu değişmemiş olsa da çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak yaşam kalitesinin iyileştiği gösterilmiştir [30]. Şiddetli KOAH hastalarıyla (n=28) yapılan ve detayı daha önce verilen başka bir çalışmadaysa bir gruba alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi diğer gruba alt ve üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimine birlikte 20 dk/seans, 3 gün/hafta uygulanmış. Sekiz haftalık eğitimin sonunda alt ve üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimlerinin birbirine üstünlüğü olmaksızın her iki gruptaki hastaların da yaşam kalitesinde iyileşme gösterilmiş [209]. Çalışmamızda kontrol grubu mevcuttur ve aerobik egzersizin alıcılarda yeterli fizyolojik eğitim etkisini oluşturabilmesi için egzersiz eğitimi haftada 3 gün ve 6 hafta boyunca uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına paralel olarak üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi ile yaşam kalitesinin iyileşmesi, alıcılarda kısıtlanan fonksiyonların artmasına ve en kalıcı, yıpratıcı semptom olan yorgunluğun azalmış olmasına bağlanabilir.

Detayı daha önce bahsedilen KOAH hastalarının (n=52) 4 gruba ayrıldığı çalışmada; alt ekstremitte egzersizlerine ilaveten uygulanan üst ekstremitte kuvvet/endurans eğitimlerinin sonucunda KOAH hastalarına kapsamlı ve çeşitli egzersiz eğitimleri uygulanmasına rağmen bizim çalışmamızın aksine yaşam kalitesinde iyileşme gösterilememiştir [201]. Bu çalışmaya 52 KOAH hastası dahil edilmiş ancak hastaların 38'i (%73) çalışmayı tamamlamış. 4 ayrı grubun olduğu bu çalışmada eğitim sonrasında hastaların yaşam kalitesinde iyileşme gösterilememesi rehabilitasyona uyum gösterip çalışmayı tamamlayamayan hasta sayısının fazla olmasına bağlanabilir. Sonuçta alt ekstremitte aerobik ve kuvvet egzersiz eğitimlerine ek olarak uygulanan üst ekstremitte kuvvet ve/veya endurans egzersiz eğitimleri KOAH hastalarında yaşam kalitesini değiştiremeyebildiği gösterilmiş.

Alıcılarda çeşitli egzersiz eğitimlerinin yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur, ancak izole üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini araştıran çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bronşiolitis obliterans sendromu olan alıcılarda (n=11) en az 8 hafta süren ve ortalama 24 seans yapılan alt ve üst ekstremitte aerobik egzersizlerini de içeren kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programının eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırmalarına göre alıcılarda subjektif semptomlar ve yaşam kalitesinin iyileştiği gösterilmiştir [204].

Başka bir çalışmada hazırlama rejimi uygulanan 64 hasta iki gruba ayrılmış. Eğitim grubundaki hastalara her gün ve günde 2 defa aerobik egzersiz ve günlük yaşam aktiviteleri eğitimleri uygulanmış, kontrol grubundaki hastalara aktif ve pasif eklem hareketi uygulanmış. Bu eğitim sonucunda nakil öncesinde hazırlama rejimi alan hastaların yaşam kalitelerinde iyileşme olduğu gösterilmiş [205]. Yayınlanan sistematik derleme ve meta analizler nakil alıcılarında alt ekstremitte aerobik ve/veya dirençli egzersiz eğitimlerinin yaşam kalitesini iyileştirdiğini bildirilmiştir [19, 145, 146]. Bizim çalışmamızda bu çalışmalarda olduğu gibi egzersiz eğitimi sonrası alıcıların yaşam kalitesi ölçeğinin fonksiyonel alt ölçek puanları artarak ve yorgunluk alt ölçek puanları azalarak yaşam kaliteleri iyileşmiştir. Egzersiz eğitimi ile alıcılarda kısıtlanan fonksiyonlar artmakta, en kalıcı ve yıpratıcı semptom olan yorgunluk azalarak yaşam kalitesi iyileşmektedir. Yayınlanan sistematik derlemelerle alt ekstremitte aerobik egzersiz ve/veya dirençli egzersiz eğitimlerinin alıcıların yaşam kalitesini iyileştirdiği bildirilmektedir, ancak üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi ve/veya dirençli egzersiz eğitimlerinde aynı şeyi söyleyebilmek için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde tek bir çalışmada üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin yorgunluk üzerine etkisi gösterilmiştir [202]. Detayı daha önce bahsedilen bu çalışmadaki tüm KOAH hastaları düzenli uygulanan alt ekstremitte aerobik egzersiz ve kuvvet eğitimine ek olarak üst ekstremitte eğitimi verilerek/verilmeyerek 3 gruba ayrılmış. Altı haftalık eğitim sonrasında tüm gruplarda yorgunluk algısı iyileşmiş [202]. Bu iyileşmeyi Ries ve arkadaşları KOAH hastalarının solunum fonksiyonlarında hiperinflasyonun azalmasına ve hastalarda oksijen tüketimlerinin artmasıyla hastaların egzersiz kapasitelerinin gelişmesine bağlamışlardır [202].

Literatürde üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin yorgunluk üzerine etkilerini nakil alıcılarında araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Ancak sistematik derleme ve meta analizlerde kardiyovasküler endurans, dirençli ve/veya günlük yaşam aktiviteleri eğitimi, ilerleyici gevşeme ve germe egzersiz programları gibi uygulamaların alıcılarda yorgunluğu iyileştirdiği bildirilmiştir [19, 145, 146]. Çalışmamızda Yorgunluk Şiddet Ölçeği ile değerlendirilen yorgunluk algısında eğitim sonrasında azalma yoktu, ancak yaşam kalitesi ölçeğinin yorgunluk alt

ölçeği puanı azalmıştı. Alıcılarımızın literatürle uyumlu olarak yorgunluk algılarının iyileşmesi eğitim grubundaki alıcıların 6 haftalık takip sonrasında egzersiz kapasitesi ve iş yüklerinde ortalama 20 watt'lık artış olurken egzersiz sırasındaki maksimum kol yorgunluk algısında azalma olmasına ve alıcıların artan iş yükünü daha iyi tolere ederek daha yüksek kalp hızlarında eğitim yapabilmelerine bağlanabilir. Ayrıca eğitim sonrasında solunum kasları kuvvetlenen alıcılarımızın diyaframlarının daha iyi bir pozisyonda çalışarak nefes darlığı ve yorgunluk algısı gibi semptomları da azaltmış olabilir. Alıcılarda naklin her aşamasında yaygın olarak görülen yorgunluk algısı subjektif bir geri bildirimdir. Çok fazla faktörden (fiziksel, psikolojik gibi) etkilenebilmektedir, yorgunluk üzerine çeşitli egzersiz eğitimlerinin etkilerinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Alıcıların uzun dönem takiplerinde yorgunluğun nakilden uzun yıllar sonrasında da görülmeye devam ettiği bildirilmiştir [139]. Çalışmamızda Yorgunluk Şiddet Ölçeği ile değerlendirilen yorgunluk algısında eğitim sonrasında azalma yoktu, ancak yaşam kalitesi ölçeğinin yorgunluk alt ölçeği puanı azalmıştı. Çalışmamızdaki alıcıların yaşam kalitesini değerlendirmek için hastalığa özel yaşam kalitesi ölçeği olan EORTCQOL kullanıldı. Yorgunluk algısını ölçmek için kullandığımız Yorgunluk Şiddet Ölçeği bu hastalardaki değişiklikleri algılamakta yeteri kadar hassas olmayabilir. Çalışmamızda bu ölçeği tercih etmemizin sebebi bu hastalık grubunda yorgunluğu değerlendirebileceğimiz Türkçe geçerliği olan başka ölçek olmamasıydı.

Nakil öncesinde ve sonrasında hastalarda depresyon ve anksiyete sıklıkla görülmektedir [140, 141]. Çalışmamızda sürekli üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrasında alıcıların anksiyete ve depresyon puanlarında iyileşme olmadı. Ancak eğitim grubumuzda depresyon, kontrol grubumuzda da anksiyete puanı azaldı.

Literatürde üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin anksiyete ve depresyon seviyeleri üzerine etkilerini araştıran çalışma yoktur. Ancak 2014 yılında yayınlanan cochrane meta analizi raporunda hematolojik maliniteli hastalarda standart bakıma ek olarak uygulanan alt ekstremitte aerobik ve dirençli egzersiz eğitimlerinin depresyonu iyileştirdiği gösterilmiştir [19]. Eğitim grubumuzdaki alıcıların sonuçlarına paralel olan bu iyileşme, egzersiz kapasitesinde artma ve

dispne algısında azalma ile depresyonunun azalması durumuna bağlanabilir [214]. Daha önce yayınlanan çalışmaların sonuçlarının aksine bizim çalışmamızda eğitimin etkisi gösterilememiş olsa da kontrol grubunda anksiyete, eğitim grubunda depresyon azalmıştır. Çalışmamızda eğitim etkisi gösterilememiş olsa da her iki grupta da yapılan egzersizler alıcıların zihinsel sağlık ve ruh haline iyi gelmiştir. Alıcılarda depresyon ve anksiyete üzerine daha uzun süreli uygulanan üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin etkileri araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, nakil alıcılarında altı hafta uygulanan üst ekstremité sürekli aerobik egzersiz eğitimi maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesini ve solunum kas kuvvetini artırır, yaşam kalitesini iyileştirir, uyku süresini azaltır. Ayrıca egzersiz eğitimi yapılan alıcılarda egzersiz iş yükü ilerleyici olarak artarken alıcıların egzersiz sırasındaki kol yorgunluk algısı azalır; böylece alıcılar artan iş yükünü daha iyi tolere ederek daha yüksek kalp hızlarında eğitim yapabilmektedirler. Egzersiz eğitimi grubundaki tüm alıcılar 3 gün/hafta ve 6 hafta boyunca egzersiz eğitimi seanslarına tam katıldı (18 seans, %100). Sürekli üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi 6 hafta boyunca düzenli uygulayan eğitim grubundaki alıcılarda ekspiratuar kas kuvveti artışına ikincil PEF değeri, egzersiz kapasitesi, günlük yaşam aktivitelerinde algılanan dispne, kas kuvveti, öksürük kuvveti, uyku süresi, yaşam kalitesi ve depresyon iyileşti. Kontrol grubundaki alıcıların hepsi ev programını düzensiz bir şekilde olsa da mutlaka günde bir defa yaptıklarını ifade ettiler. Üst ekstremité alternatif hareketleriyle birlikte solunum egzersizi yapan kontrol grubundaki alıcılarda ise egzersiz kapasitesi, günlük yaşam aktivitelerinde algılanan dispne, alt ekstremité kas kuvveti, yaşam kalitesi ölçeğinin alt ölçeği olan sosyal fonksiyonlar ve anksiyete iyileşti. Alıcılarda uygulanan üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin başka egzersizlerle çeşitlendirildiği ve daha uzun dönem takiplerinin yapıldığı rastgelenmiş kontrollü iyi planlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik deneyimler: Alıcılarda görülen yorgunluk sebebiyle tüm değerlendirmeler aynı gün içerisinde yapılamadı. Bu sebeple değerlendirmeler hafta içi ardışık olmayan iki günde yapıldı. İlk gün alıcılara submaksimal egzersiz kapasitesi, kuvvet ve anket ölçümleri yapıldı. Alıcılara metabolik holter takıldı. İki gün sonra

alıcının metabolik holteri çıkarıldı, maksimal egzersiz kapasitesi değerlendirildi. Alıcılar bir sonraki hafta eğitime başlayabildi. Egzersiz eğitimleri ardışık olmayan günlerde yapıldı. Tanılama süreci, hastalığın tedavi süresi ve nakil döneminde hastanede yatış sürecinde alıcıların ihtiyaçlarına göre kardiyopulmoner rehabilitasyon uygulamaları yapılmış olsa da alıcıların başlangıç sonuç ölçümleri düşüktü. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sırasında ve sonrasında alıcılar çeşitli oranlarda kol ağrısı ve uyuşma, ağrı, baş dönmesi ve eklem ağrısı, mide bulantısı belirtileri olduğunu bildirdiler. Alıcıların %31,3'ü bu süreçte herhangi bir semptom bildirmedi. Aerobik egzersiz yapan orta yaş ve üzeri tüm alıcılar 7-8. seanslardan sonra daha rahat merdiven ve yokuş çıkabildiklerini, ağırlık kaldırabildiklerini ve uyuyabildiklerini belirttiler, egzersizin etkinliğini ve önemini daha iyi anladıklarını ifade ettiler. Egzersiz eğitimi sırasında alıcılar birebir takip edilmeli, enfeksiyon kontrol kurallarına uyulmalıdır ve kan değerlerini göz önünde bulundurarak egzersiz eğitiminin yapılıp yapılmayacağına karar verilmelidir. Alıcılarda büyük oranda görülen depresyon ve anksiyete rehabilitasyon sürecine uyumu azaltabilmektedir. Fizyoterapist tedaviye uyumu arttırabilmek için, hastanın egzersize uyumunu azaltan bariyerlerini tespit edip yeterli ve gerekli çözümleri üretmekte istekli ve gayretli olmalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları: Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimin etkilerinin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırılabilmesi için yol gösterici olabilecek statik akciğer hacimleri ve pulmoner difüzyon kapasitesi ölçümleri teknik yetersizliklerden dolayı ölçülemedi. Ayrıca egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde altın standart ölçüm yöntemi olan kardiyopulmoner egzersiz testi yine çalışmanın yapıldığı dönemde cihazın arızalanmasından dolayı yapılamadı. Alıcıların yorgunlukları göz önüne alınarak ayrıntılı üst ekstremité kas kuvveti ölçümü ve üst ekstremité aerobik egzersiz testi yapılamadı. Araştırmacı fizyoterapist çalışmaya kör değildi, çalışma tek kördü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında sürekli üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin solunum fonksiyonları, maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, dispne, solunum ve periferik kas kuvveti, öksürük kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerinin araştırılması hedeflenen çalışmamızın sonuçları;

1. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında 6 hafta uygulanan aerobik egzersiz eğitimi alıcıların maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesini, inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetini arttırır, periferik kas ve öksürük kuvvetini korur, yaşam kalitesini iyileştirir, yorgunluğu azaltır, uyku süresini azaltır. Çalışmamızdaki alıcıların maksimal egzersiz kapasitesi %13,7, submaksimal egzersiz kapasitesi %6,9, inspiratuar kas kuvveti %6,5, ekspiratuar kas kuvveti %9,2 oranında arttı.
2. Değerlendirme ve egzersiz eğitimi sırasında alıcıların hiçbirinde senkop, kanama, hipoksi ve aşırı nefes darlığı gibi komplikasyon görülmedi. Sürekli üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi bu hematolojik malinitelerde etkindir ve güvenle uygulanabilir. Allojenik HKHN alıcılarının kliniğinin çok değişken olması ve nakil komplikasyonlarının değişik zamanlarda, farklı şiddetlerde ortaya çıkması sebebiyle aerobik egzersiz eğitimi sırasında hastalar çok düzenli ve sıkı takip edilmelidir.
3. Çalışmamızın üstünlükleri; nakilden sonra 100. günden birkaç yıl sonrasına kadar görülen nakille ilişkili olan yüksek orandaki komplikasyonlara rağmen HKHN alıcılarında sağkalım ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik uygulamaların önemi giderek artmaktadır. Bu hastalık grubunda, üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin maksimal ve submaksimal egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite ve kas kuvveti gibi, günümüzde önemi giderek artan birçok sonuç ölçümü üzerine etkileri araştırılmıştır. Ancak bizim çalışmamız üst ekstremitte sürekli aerobik egzersiz eğitiminin etkilerini HKHN alıcılarında araştıran ilk çalışmadır. Bu sebeple rastgellenmiş, kontrollü, ileriye dönük, tek kör planlanan ve yapılan çalışmamız literatüre önemli veri desteği sağlayacaktır. Alıcıların değerlendirmeleri güvenilir ve geçerli yöntemlerle

yapılmıştır. Aerobik egzersiz seansları sırasında her alıcı birebir takip edildi. Alıcıların tüm vital ve subjektif bulguları aerobik egzersiz eğitimi öncesi, tüm seans boyunca, sonrasında ve toparlanma sırasında ölçüldü. Yapılan ölçümler alıcıya ait egzersiz takip çizelgesine kaydedildi. Kalite kontrolü için çalışmaya başlamadan önce ve devam ederken değerlendirmelerin doğru yöntemlerle yapılıp yapılmadığı, ölçüm ve egzersiz eğitimi cihazlarının kalibrasyonları belirli aralıklarla kontrol edildi.

4. Çalışmamızda eğitim öncesinde alıcıların 7'sinin (%21,9) %FVC'si, 7'sinin (%21,9) %FEV₁'i, 7'sinin (%21,9) FEV₁/FVC'si, 5'inin (%15,6) %PEF'i ve 16'sının (%50) FEF_{%25-75}'i beklenen değerin %80'inden düşüktü. Eğitim öncesinde alıcıların %21,9'unda restriktif ve obstrüktif tip solunum fonksiyon testi anormalliği ve %50'sinde küçük hava yolu obstrüksiyonu vardı. Eğitim sonrasında alıcıların 8'inin (%25) %FVC'si, 7'sinin (%21,9) %FEV₁'i, 8'inin (%25) FEV₁/FVC'si, 3'ünün (%9,4) %PEF'i, 17'sinin (%53,1) FEF_{%25-75}'i beklenen değerin %80'inden düşüktü. Alıcılarımızda yüksek oranda solunum fonksiyon testi anormalliği görülmesinin sebebi alıcıların %3,1'inin halen sigara içiyor olmasından ve %53,1'inin sigarayı bırakmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Egzersiz eğitimi sonrası, gruplar arası solunum fonksiyon testi parametrelerinde değişim yoktu. Ancak eğitim grubunun FEV₁/FVC (%) ve PEF (L) değerleri arttı. Eğitim grubumuzda üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sonrasında PEF (L) değerinin artması ekspiratuvar kas kuvvetinin artışına bağlanabilir, FEV₁/FVC değerindeki değişim ise klinik anlamlı değildi. Çalışmamızda solunum fonksiyonlarında gelişme olmasa da kötüleşme olmaması da bu alıcılar için olumlu bir sonuçtur. Solunum fonksiyonları kötü olan HKHN alıcılarında üst ekstremité aerobik egzersiz eğitiminin etkilerinin incelendiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Alıcılarda yapılacak olan üst ve/veya alt ekstremité aerobik egzersiz eğitimlerinin solunum fonksiyonları üzerine etkilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Çalışmamızdaki alıcıların %78,1'inin modifiye AHMYT mesafesi (565,31±158,32 m, %AHMYT=65,45) beklenen değerin %80'inden düşüktü. Alıcıların %12,5'inin kalp hızı maksimal kalp hızının %85'inden düşüktü, yani bu alıcılar test sırasında maksimal kalp hızına ulaşamamıştı. Bu sonuçlar alıcılarda maksimal egzersiz kapasitesinin azaldığını göstermektedir. Üst ekstremité aerobik egzersiz eğitimi sonrası alıcıların %68,8'inin modifiye

AHMYT mesafesi ($625,53 \pm 163,15$ m, %AHMYT=72,24) beklenen değerin %80'inden düşüktü. Eğitim sonrasında alıcıların %12,5'inin kalp hızı maksimal kalp hızının %85'inden düşüktü, yani bu alıcılar test sırasında maksimal kalp hızına ulaşamamıştı. Egzersiz eğitimi sonrası, eğitim grubunda modifiye AHMYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi kontrol grubuna göre arttı. Egzersiz eğitimi sonrasında eğitim grubunda test sırasında ulaşılan maksimal kalp hızı yüzdesi, yüzde kalp hızı rezervi, istirahat sistolik kan basıncı ve Δ solunum frekansı kontrol grubuna göre arttı, dolayısıyla eğitim grubundaki alıcılar testi daha iyi tolere ettiler, daha fazla kalp hızına ulaşarak daha iyi test sonucuna ulaştılar. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında alıcıların maksimal egzersiz kapasitesi düzenli değerlendirilmelidir ve alıcılar 6 haftadan daha uzun süreli aerobik egzersiz eğitimi programına yönlendirilmelidir.

6. Çalışmamızdaki alıcıların %31,3'ünün 6DYT mesafesi ($579,38 \pm 75,18$ m, %6DYT=83,45) beklenen değerin %80'inden düşüktü. Alıcıların %68,7'sinin kalp hızı maksimal kalp hızının %80'inden yüksekti. Bu sonuçlar alıcılarda submaksimal egzersiz kapasitesinin azaldığını göstermektedir. Ayrıca submaksimal düzeyde değerlendirilen egzersiz testi sırasında alıcılarda beklenenden daha fazla kalp hızı artışı görülmüştür, bu sonuçlar hastalarda egzersize kalp hızı cevabının anormalleştiğini göstermektedir. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası alıcıların %15,6'sının 6DYT mesafesi ($606,79 \pm 71,23$ m, %6DYT=87,42) beklenen değerin %80'inden düşüktü. Eğitim sonrasında alıcıların %75'inin kalp hızı maksimal kalp hızının %80'inden yüksekti. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrasında eğitim grubunda 6DYT mesafesi ve beklenenin yüzdesi kontrol grubuna göre arttı. Yani bu alıcılarda egzersiz eğitimi sonrası submaksimal egzersiz kapasitesi artsa da alıcılarda egzersize anormal kalp hızı cevabı devam edebilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında alıcıların submaksimal egzersiz kapasitesi düzenli değerlendirilmelidir ve alıcılar 6 haftadan daha uzun süreli aerobik egzersiz eğitimi programına yönlendirilmelidir.
7. Çalışmamızda eğitim öncesinde alıcıların %50'sinde ve eğitim sonrasında %40,6'sında günlük aktiviteler sırasında nefes darlığı vardı. Eğitim öncesinde alıcıların sadece %3,1'inde istirahat dispnesi ve %53,1'inde aktivite dispnesi vardı. Eğitim sonrasında alıcıların hiçbirinde istirahat dispnesi yoktu ve

%50'sinde aktivite dispnesi vardı, gruplar arasında dispne puanları değişmedi. Egzersiz eğitimi grubunda 7 (%43,8) alıcının, kontrol grubunda ise 2 (%12,5) alıcının MMRC dispne ölçeği puanı minimal klinik anlamlılık olan 1 puan veya daha fazla azalmıştır. Çalışmamızdaki alıcılarda yardımcı solunum kas aktivasyonu ve solunum kas zayıflığı yoktu, ayrıca alıcılarımızın temel şikayeti dispne değildi. Temel şikayeti dispne olan akciğer etkilenimli alıcılarda egzersiz eğitiminin etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır

8. Çalışmamızdaki alıcıların %12,5'inin MİP'i, %3,1'inin MEP'i 80 cmH₂O'dan, %6,3'ünün %MİP'i ve %12,5'inin %MEP'i beklenen değerin %80'inden düşüktü. Alıcıların %12,5'inde inspiratuar, %3,1'inde ekspiratuar kas zayıflığı vardı. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrasında alıcıların hiçbirinde inspiratuar kas zayıflığı yoktu ve %6,3'ünde ekspiratuar kas zayıflığı vardı. Egzersiz eğitimi sonrası, eğitim grubunda MİP, %MİP, MEP ve %MEP değerleri kontrol grubuna göre arttı. Üst ve/veya alt ekstremitte aerobik egzersiz eğitimlerinin zayıf olan solunum kasları üzerine etkilerinin araştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Çalışmamızdaki alıcıların %87,5'inin diz ekstansörleri kas kuvveti (265,19±81,6 N, %62,82) ve %90,6'sının kavrama kas kuvveti (27,25±7,19 kgF, %58,72) yüzdeleri beklenen değerlerin %80'inden düşüktü. Alıcıların %87,5'inde alt ekstremitte kas kuvvet zayıflığı ve %90,6'sında üst ekstremitte kas kuvvet zayıflığı vardı. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sonrası alıcıların %71,9'unun diz ekstansörleri kas kuvveti (292,94±60,39 N, %68,77) ve %84,4'ünün kavrama kas kuvveti (29,04±7,6 kgF, %62,09) yüzdeleri beklenen değerlerin %80'inden düşüktü. Eğitim sonrasında alıcıların %71,9'unda alt ekstremitte kas kuvvet zayıflığı ve %84,4'ünde üst ekstremitte kas kuvvet zayıflığı vardı. Egzersiz eğitimi sonrası, gruplar arası periferik kas kuvvetindeki değişim anlamlı değildi. Ancak grup içinde periferik kaslar kuvvetlendi. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında alıcıların periferik kas kuvveti düzenli değerlendirilmelidir ve alıcılar egzersiz eğitimi programına yönlendirilmelidir. Daha fazla alıcının dahil edildiği çalışmalarda egzersiz eğitimlerinin periferik kas kuvveti üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.
10. Çalışmamızda eğitim öncesinde eğitim grubunda 1 (%6,3) alıcının öksürük kuvveti zayıftı, eğitim sonrasında ise kontrol grubunda 1 (%6,3) alıcının

öksürük kuvveti zayıftı. Alıcılarımızda öksürük ve ekspiratuar kas kuvveti etkilenimi yaygın değildi, alıcılarda üst ekstremitte egzersiz eğitimi sonrasında öksürük kuvveti değişmedi. Alıcılarda öksürük kuvveti ve öksürük kuvvetine egzersiz eğitiminin etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. Çalışmamızın sonuçlarına göre alıcılarda üst ekstremitte egzersiz eğitimi sonrası eğitim grubunda fiziksel aktivite parametrelerinden sadece uyku süresi azaldı, diğer fiziksel aktivite parametrelerinde iyileşme olmadı. Ayrıca eğitim grubumuzda uyku süresi, kontrol grubumuzda da toplam enerji harcaması azaldı. Alıcılarımız geç engrafman döneminde olduğu için fiziksel aktivitede değişim olmamış olabilir. Ayrıca toplam enerji harcamasında artış, boş zaman egzersizlerinde artış gibi fiziksel aktivite parametrelerinde değişim sağlayabilmek için daha uzun süreli rehabilitasyon programları ve fiziksel aktivite danışmanlıkları yapılması gerekir. Geç engrafman dönemindeki alıcılarda uzun süreli eğitimlerin fiziksel aktivite üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.
12. Çalışmamızda egzersiz eğitimi sonrasında alıcıların yaşam kalitesi ölçeğinin fonksiyonel alt ölçek puanları artarak ve yorgunluk alt ölçek puanları azalarak yaşam kaliteleri iyileşmiştir. Egzersiz eğitimi ile alıcılarda kısıtlanan fonksiyonlar artmakta, en kalıcı ve yıpratıcı semptom olan yorgunluk azalarak yaşam kalitesi iyileşmektedir. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi ve/veya dirençli egzersiz eğitimlerinin yaşam kalitesini iyileştirdiğini söyleyebilmek için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.
13. Eğitim öncesinde alıcıların %50'si şiddetli yorgundu, eğitim sonrasında %53,1'i şiddetli yorgundu. Altı haftalık takip sonrasında alıcıların şiddetli yorgunluk oranları da değişmemiştir, Yorgunluk Şiddet Ölçeği ile değerlendirilen yorgunluk algısında azalma olmadı, ancak yaşam kalitesi ölçeğinin yorgunluk alt ölçeği puanında azalma vardı. Alıcılarda naklin her aşamasında yaygın olarak görülen yorgunluk algısı subjektif bir geri bildirimdir. Çok fazla faktörden (fiziksel, psikolojik gibi) etkilenebilmektedir, yorgunluk üzerine çeşitli egzersiz eğitimlerinin etkilerinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.
14. Eğitim öncesinde alıcıların %15,6'sında anksiyete, %46,9'unda depresyon vardı. Eğitim sonrasında alıcıların %12,5'inde anksiyete ve %40,6'sında depresyon vardı. Çalışmamızda sürekli üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi

sonrasında alıcıların anksiyete ve depresyon puanlarında iyileşme olmadı. Ancak eğitim grubumuzda depresyon, kontrol grubumuzda da anksiyete puanı azaldı. Çalışmamızda eğitim etkisi gösterilememiş olsa da her iki grupta da yapılan egzersizler alıcıların zihinsel sağlık ve ruh haline iyi gelmiştir. Alıcılarda depresyon ve anksiyete üzerine daha uzun süreli uygulanan üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin etkileri araştırılmalıdır.

15. Submaksimal düzeyde yapılan egzersiz eğitimi sonucunda alıcılarda egzersiz iş yükü ilerleyici olarak artarken alıcıların egzersiz sırasındaki kol yorgunluk algısı azaldı; alıcılar artan iş yükünü daha iyi tolere ettikleri için alıcılarda daha yüksek kalp hızlarında eğitim yapılabilmiştir. Üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi sırasında ve sonrasında alıcılar uyuşma, kol ağrısı ve uyuşma, ağrı, baş dönmesi ve eklem ağrısı, mide bulantısı, mide bulantısı ve kol ağrısı olduğunu belirtti. Alıcıların ilaç tedavileri devam etmekteydi, özellikle kortikosteroid veya yeni toksik ilaca başlanan alıcılar bu semptomları bildirmişlerdir. Ancak hiçbir alıcı egzersizi yarım bırakmamıştır. Alıcıların sadece %31,3'ü herhangi bir semptom bildirmedi. Aerobik egzersiz yapan orta yaş ve üzeri tüm alıcılar 7-8. seanslardan sonra daha rahat merdiven ve yokuş çıkabildiklerini, ağırlık kaldırabildiklerini ve uyuyabildiklerini belirttiler; egzersizin etkinliğini ve önemini daha iyi anladıklarını ifade ettiler. Egzersiz eğitimi alıcıların günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılıklara sebep olan semptomlarını iyileştirerek genel rahatlama sağlamıştır. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. İnternet: Howlader, N; Noone, AM; Krapcho, M; Miller, D; Bishop, K; Kosary, CL; Yu, M; Ruhl, J; Tatalovich, Z; Mariotto, A; Lewis, DR; Chen, HS; Feuer, EJ; Cronin, KA (eds). . CANCER STATISTICS REVIEW 1975-2014: INTRODUCTION. National Cancer Institute. URL: http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fseer.cancer.gov%2Fcsr%2F1975_2014%2Fresults_figure%2Fsect_01_intro1_6pgs.pdf&date=2017-12-18, Son Erişim Tarihi: 2017-12-18.
2. Cullen, M. (2001, Mar). 'Best Supportive Care' has had its day. *The Lancet. Oncology*, 2 (3), 173-175.
3. Tosetto, A., Balduini, C. L., Cattaneo, M., De Candia, E., Mariani, G., Molinari, A. C., Rossi, E., and Siragusa, S.; Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. (2009, Nov). Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: guidelines of the Italian Society For Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thrombosis Research*, 124 (5), 13-18.
4. Dimeo, F., Schwartz, S., Fietz, T., Wanjura, T., Böning, D., and Thiel, E. (2003, Oct). Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 11 (10), 623-628.
5. Cleeland, C. S. (2001, Sep). Cancer-related fatigue: new directions for research. Introduction. *Cancer*, 92 (6),1657-1661.
6. Miaskowski, C., and Buchsel, P. (Editors). (1999). *Oncology nursing: assessment and clinical care*. St. Louis: Mosby Publishing, 1233-1237.
7. Mock, V. (2004). Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (32), 112-118.
8. Demark-Wahnefried, W., Clipp, E. C., Lipkus, I. M., Lobach, D., Snyder, D. C., Sloane, R., Peterson, B., Macri, J. M., Rock, C. L., McBride, C. M., and Kraus, W. E. (2007, Jul). Main outcomes of the fresh start trial: a sequentially tailored, diet and exercise mailed print intervention among breast and prostate cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 25(19), 2709-2718.
9. Elbl, L., Vasova, I., Tomaskova, I., Jedlicka, F., Kral, Z., Navratil, M., Smardova, L., Wagnerova, B., and Vorlicek, J. (2006, May). Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of functional capacity after treatment of lymphomas in adults. *Leukemia & Lymphoma*, 47(5), 843-851.
10. Smith, S. K., Zimmerman, S., Williams, C. S., Preisser, J. S., and Clipp, E. C. (2008, Feb). Post-traumatic stress outcomes in non-hodgkin's lymphoma survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(6), 934-941.

11. Hjermland, M. J., Fosså, S. D., Oldervoll, L., Holte, H., Jacobsen, A. B., and Loge, J. H. (2005, Sep). Fatigue in long-term hodgkin's disease survivors: a follow-up study. *Journal of Clinical Oncology*, 23(27), 6587-6595.
12. Tisdale, M. J. (2009, Apr). Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological Reviews*, 89(2), 381-410.
13. Molassiotis, A. (2003, Nov). Anorexia and weight loss in long-term survivors of haematological malignancies. *Journal Of Clinical Nursing*, 12(6), 925-927.
14. (a) Morishita, S., Kaida, K., Tanaka, T., Itani, Y., Ikegame, K., Okada, M., Ishii, S., Kodama, N., Ogawa, H., and Domen, K. (2012, Dec). Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*, 20(12), 3161-3168.
15. Teasell, R., and Dittmer, D. K. (1993, Jun). Complications of immobilization and bed rest. Part 2: other complications. *Canadian Family Physician Médecin de Famille Canadien*, 39, 1440-1442, 1445-1446.
16. Dittmer, D. K., and Teasell, R. (1993, Jun). Complications of immobilization and bed rest. Part 1: musculoskeletal and cardiovascular complications. *Canadian Family Physician Médecin de Famille Canadien*. 39, 1428-1432, 1435-1437.
17. Coleman, E. A., Goodwin, J. A., Kennedy, R., Coon, S. K., Richards, K., Enderlin, C., Stewart, C. B., McNatt, P., Lockhart, K., and Anaissie, E. J. (2012, Sep). Effects of exercise on fatigue, sleep, and performance: a randomized trial. *Oncology Nursing Forum*, 39(5):468-77.
18. Courneya, K. S., Sellar, C. M., Stevinson, C., McNeely, M. L., Peddle, C. J., Friedenreich, C. M., Tankel, K., Basi, S., Chua, N., Mazurek, A., and Reiman, T. (2009, Sep). Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *Journal of Clinical Oncology*, 27(27), 4605-4612.
19. Bergenthal, N., Will, A., Streckmann, F., Wolkewitz, K. D., Monsef, I., Engert, A., Elter, T., and Skoetz, N. (2014, Nov). Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), CD009075.
20. Jarden, M., Baadsgaard, M. T., Hovgaard, D. J., Boesen, E., and Adamsen, L. (2009, May). A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 43(9), 725-737.
21. Takekiyo, T., Dozono, K., Mitsuishi, T., Murayama, Y., Maeda, A., Nakano, N., Kubota, A., Tokunaga, M., Takeuchi, S., Takatsuka, Y., and Utsunomiya,

- A. (2015, Apr). Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*, 23(4), 985-992.
22. Bjerkefors, A., Jansson, A., and Thorstensson, A. (2006, Jul). Shoulder muscle strength in paraplegics before and after kayak ergometer training. *European Journal of Applied Physiology*, 97(5), 613-618.
 23. Elmer, S. J., Danvind, J., and Holmberg, H. C. (2013, Jan). Development of a novel eccentric arm cycle ergometer for training the upper body. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(1), 206-211.
 24. El-Sayed, M. S., Younesian, A., Rahman, K., Ismail, F. M., and El-Sayed Ali, Z. (2004). The effects of arm cranking exercise and training on platelet aggregation in male spinal cord individuals. *Thrombosis Research*, 113(2), 129-136.
 25. Jacobs, P. L. (2009, May). Effects of resistance and endurance training in persons with paraplegia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(5), 992-997.
 26. Swank, C., Thompson, M., and Medley, A. (2013). Aerobic exercise in people with multiple sclerosis: its feasibility and secondary benefits. *International Journal of MS Care*, 15(3), 138-145.
 27. Treat-Jacobson, D., Bronas, U. G., and Leon, A. S. (2009, Aug). Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vascular Medicine*, 14(3), 203-213.
 28. Westhoff, T. H., Schmidt, S., Gross, V., Joppke, M., Zidek, W., van der Giet, M., and Dimeo, F. (2008, Jul). The cardiovascular effects of upper-limb aerobic exercise in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 26(7), 1336-1342.
 29. Tordi, N., Gimenez, M., Predine, E., and Rouillon, J. D. (1998, Aug). Effects of an interval training programme of the upper limbs on a wheelchair ergometer in able-bodied subjects. *International Journal of Sports Medicine*, 19(6), 408-414.
 30. Nyquist-Battie, C., Fletcher, G. F., Fletcher, B., Carlson, J. M., Castello, R., and Oken, K. (2007, Jan-Feb). Upper-extremity exercise training in heart failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 27(1), 42-45.
 31. Paul, K. L. (2011, May). Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *American Journal of Physical Medicine & rehabilitation/Association of Academic Physiatrists*, 90(5), 88-94.
 32. Schneider, C. M., Dennehy, C. A., and Carter, S. D. (Editors). (2003). *Exercise and Cancer Recovery*. USA: Human Kinetics Publishing, 11-42.

33. Moorman, A. V. (2016, Apr). New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 101(4), 407-416.
34. Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Hillmen, P., Hallek, M., and Buske, C.; ESMO Guidelines Committee. (2015, Sep). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*, 26 Suppl 5, 78-84.
35. Lowenberg, B., Downing, J. R., and Burnett, A. (1999, Sep). Acute myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 341(14):1051-62.
36. Deininger, M. W. N., Tyner, J. W., and Solary, E. (2017, Jun). Turning the tide in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Nature Reviews. Cancer*, 17(7), 425-440.
37. Hillman, R., Kenneth, A., and Rinder, H. (Editors). (2005). *Hematology in clinical practice*. New York: McGraw Hill Professional Publishing.
38. Urba, W. J., and Longo, D. L. (1993, Sep). Hodgkin's disease in adults. Part II. *Investigative Radiology*, 28(9), 848-859.
39. Bataille, R., and Harousseau, J. L. (1997, Jun). Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 336(23), 1657-1664.
40. Copelan, E. A., and McGuire, E. A. (1995, Mar). The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*, 85(5), 1151-1168.
41. Terpstra, W., and Löwenberg, B. (1997, Mar). Application of myeloid growth factors in the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 11(3), 315-327.
42. Anderson, J. E., Appelbaum, F. R., and Storb, R. (1995, Mar). An update on allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome. *Leukemia & Lymphoma*, 17(1-2), 95-99.
43. Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M., Cornelissen, J., de Witte, T., Dini, G., Einsele, H., Gaspar, H. B., Gratwohl, A., Passweg, J., Peters, C., Rocha, V., Saccardi, R., Schouten, H., Sureda, A., Tichelli, A., Velardi, A., and Niederwieser, D.; European Group for Blood and Marrow Transplantation. (2010, Feb). Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in europe 2009. *Bone Marrow Transplantation*, 45(2), 219-234.
44. No authors listed. (2005, Jul). New definition proposed for stem cell transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 11(7), 569.

45. Bryder, D., Rossi, D. J., and Weissman, I. L. (2006, Aug). Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *The American Journal of Pathology*, 169(2), 338-346.
46. Arai, F., and Suda, T. (2007, Jun). Maintenance of quiescent hematopoietic stem cells in the osteoblastic niche. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1106, 41-53.
47. Trumpp, A., Essers, M., and Wilson, A. (2010, Mar). Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nature Reviews. Immunology*, 10(3), 201-209.
48. Soutar, R. L., and King, D. J. (1995, Jan). Bone marrow transplantation. *British Medical Journal*, 310(6971), 31-36.
49. Russell, J. A., Desai, S., Herbut, B., Brown, C., Luidar, J., Ruether, J. D., Stewart, D., Chaudhry, A., Booth, K., Jorgenson, K., Coppes, M. J., Turner, A. R., Larratt, L., Poon, M. C., and Klassen, J. (1997, May). Partially mismatched blood cell transplants for high-risk hematologic malignancy. *Bone Marrow Transplantation*, 19(9), 861-866.
50. Hurley, C. K., Wagner, J. E., Setterholm, M. I., and Confer, D. L. (2006, Jan). Advances in HLA: practical implications for selecting adult donors and cord blood units. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12(1), 28-33.
51. Petersdorf, E. W., Hansen, J. A., Martin, P. J., Woolfrey, A., Malkki, M., Gooley, T., Storer, B., Mickelson, E., Smith, A., and Anasetti, C. (2001, Dec). Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 345(25), 1794-1800.
52. Ringdén, O. (1997, Mar). Bone marrow transplantation using unrelated donors for haematological malignancies. *Medical Oncology*, 14(1), 11-22.
53. Lee, S. J., Vogelsang, G., and Flowers, M. E. (2003, Apr). Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 9(4), 215-233.
54. Champlin, R. E., Schmitz, N., Horowitz, M. M., Chapuis, B., Chopra, R., Cornelissen, J. J., Gale, R. P., Goldman, J. M., Loberiza, F. R. Jr., Hertenstein, B., Klein, J. P., Montserrat, E., Zhang, M. J., Ringdén, O., Tomany, S. C., Rowlings, P. A., Van Hoef, M. E., and Gratwohl, A. (2000, Jun). Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*, 95(12), 3702-3709.
55. Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G., Arcese, W., Schwerdtfeger, R., Bosi, A., Jacobsen, N., Ruutu, T., de Lima, M., Finke, J., Frassoni, F., and Gluckman,

- E.; Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry. (2004, Nov). Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 351(22), 2276-2285.
56. Dreger, P., Klöss, M., Petersen, B., Haferlach, T., Löffler, H., Loeffler, M., and Schmitz, N. (1995, Nov). Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood*, 86(10), 3970-3978.
 57. Wingard, J. R., Hsu, J., and Hiemenz, J. W. (2011, Feb). Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 25(1), 101-116.
 58. Schattenberg, A. V., and Levenga, T. H. (2006, Nov). Differences between the different conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation. *Current Opinion in Oncology*, 18(6), 667-670.
 59. Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralto, S., Lazarus, H., Ho, V., Apperley, J., Slavin, S., Pasquini, M., Sandmaier, B. M., Barrett, J., Blaise, D., Lowski, R., and Horowitz, M. (2009, Dec). Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow*, 15(12):1628-1633.
 60. Jethava, Y. S., Sica, S., Savani, B., Socola, F., Jagasia, M., Mohty, M., Nagler, A., and Bacigalupo, A. (2017, Nov). Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. 52(11), 1504-1511.
 61. Morris, E. S., MacDonald, K. P., Kuns, R. D., Morris, H. M., Banovic, T., Don, A. L., Rowe, V., Wilson, Y. A., Raffelt, N. C., Engwerda, C. R., Burman, A. C., Markey, K. A., Godfrey, D. I., Smyth, M. J., and Hill, G. R. (2009, Apr). Induction of natural killer t cell-dependent alloreactivity by administration of granulocyte colony-stimulating factor after bone marrow transplantation. *Nature Medicine*, 15(4), 436-441.
 62. Baron, F., and Storb, R. (2006, Jan). Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 13(1), 26-41.
 63. Robin, M., Porcher, R., De Castro Araujo, R., de Latour, R. P., Devergie, A., Rocha, V., Larghero, J., Adès, L., Ribaud, P., Mary, J. Y., and Socié, G. (2007, Nov). Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 13(11), 1304-1312.

64. Carreras, E., and Apperley, J. (Editors). (2008). *Early complications after HSCT. Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook*. New York: McGraw Hill Professional Publishing, 211-235.
65. Tichelli, A., Rovó, A., and Gratwohl, A. (2008). Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology*, 125-133.
66. Inamoto, Y., and Lee, S. J. (2017, Apr). Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*, 102(4), 614-625.
67. Soubani, A. O., Miller, K. B., and Hassoun, P. M. (1996, Apr). Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*, 109(4), 1066-1077.
68. Fukuda, T., Hackman, R. C., Guthrie, K. A., Sandmaier, B. M., Boeckh, M., Maris, M. B., Maloney, D. G., Deeg, H. J., Martin, P. J., Storb, R. F., and Madtes, D. K. (2003, Oct). Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 102(8), 2777-2785.
69. Bhatia, S., Francisco, L., Carter, A., Sun, C. L., Baker, K. S., Gurney, J. G., McGlave, P. B., Nademanee, A., O'Donnell, M., Ramsay, N. K., Robison, L. L., Snyder, D., Stein, A., Forman, S. J., and Weisdorf, D. J. (2007, Nov). Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the bone marrow transplant survivor study. *Blood*, 110(10), 3784-3792.
70. Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P., and Holler, E. (2009, May). Graft-versus-host disease. *Lancet*, 373(9674), 1550-1561.
71. Sullivan, K. M., Mori, M., Sanders, J., Siadak, M., Witherspoon, R. P., Anasetti, C., Appelbaum, F. R., Bensinger, W., Bowden, R., and Buckner, C. D., et al. (1992). Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 10 Suppl 1, 127-134.
72. Filipovich, A. H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J. R., Lee, S. J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E. W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzman, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittleman, B., Rizzo, J. D., Robinson, M., Schubert, M., Schultz, K., Shulman, H., Turner, M., Vogelsang, G., and Flowers, M. E. (2005, Dec). National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 11(12), 945-956.
73. Nassereddine, S., Rafei, H., Elbahesh, E., and Tabbara, I. (2017, Apr). Acute graft versus host disease: a comprehensive review. *Anticancer Research*, 37(4), 1547-1555.

74. Cahn, J. Y., Klein, J. P., Lee, S. J., Milpied, N., Blaise, D., Antin, J. H., Leblond, V., Ifrah, N., Jouet, J. P., Loberiza, F., Ringden, O., Barrett, A. J., Horowitz, M. M., and Socié, G.; Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire; Dana Farber Cancer Institute; International Bone Marrow Transplant Registry. (2005, Aug). Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a Joint Société Française De Greffe De Moëlle Et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*, 106(4), 1495-1500.
75. Ball, L. M., and Egeler, R. M.; EBMT Paediatric Working Party. (2008, Jun). Acute gvhd: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplantation*, 41 Suppl 2, 58-64.
76. Lee, S. J., Klein, J. P., Barrett, A. J., Ringden, O., Antin, J. H., Cahn, J. Y., Carabasi, M. H., Gale, R. P., Giral, S., Hale, G. A., Ilhan, O., McCarthy, P. L., Socie, G., Verdonck, L. F., Weisdorf, D. J., and Horowitz, M. M. (2002, Jul). Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*, 100(2), 406-414.
77. Pidala, J., Kurland, B., Chai, X., Majhail, N., Weisdorf, D. J., Pavletic, S., Cutler, C., Jacobsohn, D., Palmer, J., Arai, S., Jagasia, M., and Lee, S. J. (2011, Apr). Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the chronic GVHD consortium. *Blood*, 117(17), 4651-4657.
78. Kurosawa, S., Oshima, K., Yamaguchi, T., Yanagisawa, A., Fukuda, T., Kanamori, H., Mori, T., Takahashi, S., Kondo, T., Kohno, A., Miyamura, K., Umemoto, Y., Teshima, T., Taniguchi, S., Yamashita, T., Inamoto, Y., Kanda, Y., Okamoto, S., and Atsuta, Y. (2017, Oct). Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation according to affected organ and severity of chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, (10), 1749-1758.
79. Devergie, A. (Editor). (2008). *Graft versus host disease. The EBMT handbook*. New York: McGraw Hill Professional Publishing, 257-279.
80. Vermaete, N., Wolter, P., Verhoef, G., and Gosselink, R. (2014, Mar). Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. *Annals of Hematology*, 93(3), 411-424.
81. (b) Morishita, S., Kaida, K., Ikegame, K., Yoshihara, S., Taniguchi, K., Okada, M., Kodama, N., Ogawa, H., and Domen, K. (2012, Apr). Impaired physiological function and health-related QOL in patients before hematopoietic stem-cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*, 20(4), 821-829.

82. White, A. C., Terrin, N., Miller, K. B., and Ryan, H. F. (2005, Jul). Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation. *Chest*, 128(1), 145-152.
83. Kramer, M., Heussner, P., Herzberg, P. Y., Andree, H., Hilgendorf, I., Leithaeuser, M., Junghanss, C., Freund, M., and Wolff, D. (2013, Apr). Validation of the grip test and human activity profile for evaluation of physical performance during the intermediate phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*, 21(4), 1121-1129.
84. Inoue, J., Ono, R., Okamura, A., Matsui, T., Takekoshi, H., Miwa, M., Kurosaka, M., Saura, R., and Shimada, T. (2010, Sep). The impact of early rehabilitation on the duration of hospitalization in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation Proceedings*, 42(7), 2740-2744.
85. Stenehjem, J. S., Smeland, K. B., Murbraech, K., Holte, H., Kvaløy, S., Thorsen, L., Arbo, I., Jones, L. W., Aakhus, S., Lund, M. B., and Kiserud, C. E. (2016, Jul). Cardiorespiratory fitness in long-term lymphoma survivors after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *British Journal of Cancer*. 115(2), 178-187.
86. Morishita, S., Kaida, K., Yamauchi, S., Wakasugi, T., Ikegame, K., Ogawa, H., and Domen, K. (2017, Jul). Relationship of physical activity with physical function and health-related quality of life in patients having undergone allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *European Journal of Cancer Care*, 26(4).
87. Kovalszki, A., Schumaker, G. L., Klein, A., Terrin, N., and White, A. C. (2008, Jun). Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 41(11), 965-969.
88. Dimeo, F. C., Tilmann, M. H., Bertz, H., Kanz, L., Mertelsmann, R., and Keul, J. (1997, May). Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer*, 79(9), 1717-1722.
89. Link, H., Reinhard, U., Blaurock, M., and Ostendorf, P. (1986, Jul). Lung function changes after allogenic bone marrow transplantation. *Thorax*, 41(7), 508-512.
90. Morishita, S., Kaida, K., Yamauchi, S., Sota, K., Ishii, S., Ikegame, K., Kodama, N., Ogawa, H., and Domen, K. (2013, Aug). Relationship between corticosteroid dose and declines in physical function among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Supportive Care in Cancer*, 21(8), 2161-2169.
91. Knols, R. H., de Bruin, E. D., Uebelhart, D., Aufdemkampe, G., Schanz, U., Stenner-Liewen, F., Hitz, F., Taverna, C., and Aaronson, N. K. (2011, Sep).

- Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplantation*, 46(9), 1245-1255.
92. Shelton, M. L., Lee, J. Q., Morris, G. S., Massey, P. R., Kendall, D. G, Munsell, M. F., Anderson, K. O., Simmonds, M. J., and Giralt, S. A. (2009, Apr). A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psycho-Oncology*, 18(4), 353-359.
 93. Jones, L. W., Devlin, S. M., Maloy, M. A., Wood, W. A., Tuohy, S., Espiritu, N., Aquino, J., Kendig, T., Michalski, M. G., Gyurkocza, B., Schaffer, W. L., Ali, B., Giralt, S., and Jakubowski, A. A. (2015, Nov). Prognostic importance of pretransplant functional capacity after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *The Oncologist*, 20(11), 1290-1297.
 94. Simmonds, M. J. (2002, Oct). Physical function in patients with cancer: psychometric characteristics and clinical usefulness of a physical performance test battery. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24(4), 404-414.
 95. Parreira, V. F., Janaudis-Ferreira, T., Evans, R. A., Mathur, S., Goldstein, R. S., and Brooks, D. (2014, Jun). Measurement properties of the incremental shuttle walk test: a systematic review. *Chest*, 145(6), 1357-1369.
 96. Barğı, G., Güçlü, M. B., Aribaş, Z., Akı, Ş. Z., and Sucak, G. T. (2016, Feb). Inspiratory muscle training in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 24(2), 647-659.
 97. Tuchman, S. A., Lane, A., Hornsby, W. E., Bishop, C., Thomas, S., Herndon, J. E. 2nd, Long, G., Gasparetto, C., and Jones, L. W. (2015, Feb). Quantitative measures of physical functioning after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma: a feasibility study. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 15(2), 103-109.
 98. Wood, W. A., Deal, A. M., Reeve, B. B., Abernethy, A. P., Basch, E., Mitchell, S. A., Shatten, C., Hie Kim, Y., Whitley, J., Serody, J. S., Shea, T., and Battaglini, C. (2013, Oct). Cardiopulmonary fitness in patients undergoing hematopoietic SCT: a pilot study. *Bone Marrow Transplantation*, 48(10), 1342-1349.
 99. Finsterer, J., Löscher, W. N., Wanschitz, J., Quasthoff, S., and Grisold, W. (2016, Dec). Secondary myopathy due to systemic diseases. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(6), 388-402.
 100. Kim, Y. R., Haam, S. J., Park, Y. G., Lim, B. J., Park, Y. M., and Paik, H. C. (2012, Sep). Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Medical Journal*, 53(5), 1054-1057.

101. Bergeron, A., Bengoufa, D., Feuillet, S., Meignin, V., Peffault de Latour, R., Rybojad, M., Gossot, D., Azoulay, E., Socié, G., and Tazi, A. (2011, Mar). The spectrum of lung involvement in collagen vascular-like diseases following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report of 6 cases and review of the literature. *Medicine*, 90(2), 146-157.
102. Ramirez-Sarmiento, A., Orozco-Levi, M., Walter, E. C., Au, M. A., Chien, J. W. (2010, Feb). Influence of pretransplantation restrictive lung disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 16(2), 199-206.
103. Samuelson, C., O'Toole, L., Boland, E., Greenfield, D., Ezaydi, Y., Ahmedzai, S. H., and Snowden, J. A. (2016, Jun). High prevalence of cardiovascular and respiratory abnormalities in advanced, intensively treated (transplanted) myeloma: the case for 'late effects' screening and preventive strategies. *Hematology*, 21(5), 272-279.
104. Takekiyo, T., Dozono, K., Nara, S., Murayama, Y., Minamihama, N., Nakano, N., Kubota, A., Tokunaga, M., Miyazono, T., Takeuchi, S., Takatsuka, Y., and Utsunomiya, A. (2017, Oct). Gender differences in physical function and muscle mass change in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 52(10), 1460-1462.
105. Wiskemann, J., Herzog, B., Kuehl, R., Schmidt, M. E., Steindorf, K., Schwerdtfeger, R., Dreger, P., and Bohus, M. (2017, Nov). Impact of hsct conditioning and glucocorticoid dose on exercise adherence and response. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(11), 2143-2150.
106. Brotelle, T., Lemal, R., Cabrespine, A., Combal, C., Hermet, E., Ravinet, A., Bay, J. O., and Bouteloup, C. (2017, Mar). Prevalence of malnutrition in adult patients previously treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition: Official Journal of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*, pii: S0261-5614(17)30107-3.
107. Tanaka, S., Imataki, O., Kitaoka, A., Fujioka, S., Hanabusa, E., Ohbayashi, Y., Uemura, M., Arima, N., and Yamamoto, T. (2017, Jun). Clinical impact of sarcopenia and relevance of nutritional intake in patients before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(6), 1083-1092.
108. Chaoui, D., Legrand, O., Roche, N., Cornet, M., Lefebvre, A., Peffault de Latour, R., Sanhes, L., Huchon, G., Marie, J. P., and Rabbat, A. (2004, Apr). Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia*, 18(4), 670-675.
109. Garcia, J. B., Lei, X., Wierda, W., Cortes, J. E., Dickey, B. F., Evans, S. E., and Ost, D. E. (2013, Oct). Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(5), 432-440.

110. Esser, P., Kuba, K., Scherwath, A., Johansen, C., Schwinn, A., Schirmer, L., Schulz-Kindermann, F., Kruse, M., Koch, U., Zander, A. R., Kröger, N., Götze, H., and Mehnert, A. (2017, Oct). Stability and priority of symptoms and symptom clusters among allogeneic HSCT patients within a 5-year longitudinal study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 54(4), 493-500.
111. Maschmeyer, G., Link, H., Hiddemann, W., Meyer, P., Helmerking, M., Eisenmann, E., Schmitt, J., and Adam, D. (1994, May). Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer*, 73(9), 2296-2304.
112. Reich, G., Mapara, M. Y., Reichardt, P., Dörken, B., and Maschmeyer, G. (2001, Mar). Infectious Complications After High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation: Comparison Between Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma and Patients With Solid Tumors. *Bone Marrow Transplantation*, 27(5), 525-529.
113. Maschmeyer, G., and Donnelly, J. P. (2016, Apr). How to manage lung infiltrates in adults suffering from haematological malignancies outside allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 173(2), 179-189.
114. Shorr, A. F., Susla, G. M., and O'Grady, N. P. (2004, Jan). Pulmonary infiltrates in the non-hiv-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest*, 125(1), 260-271.
115. Camus, P., and Costabel, U. (2005, Oct). Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 26(5), 458-481.
116. Luskin, M. R., Banerjee, R., Del Percio, S., and Loren, A. W. (2015, Sep). A pound of cure requires an ounce (or more) of prevention: survivorship and complications of therapy for hematologic malignancies. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 10(3), 225-236.
117. Afessa, B., Tefferi, A., Hoagland, H. C., Letendre, L., and Peters, S. G. (1992, feb). Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clinic Proceedings*, 67(2), 117-122.
118. Crawford, S. W., Pepe, M., Lin, D., Benedetti, F., and Deeg, H. J. (1995, Aug). Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(2), 690-695.
119. Crawford, S. W. (1998, Feb). Using outcomes research to improve the management of blood and marrow transplant recipients in the intensive care unit. *New Horizons: an Official Publication of the Society of Critical Care Medicine*, 6(1), 69-74.

120. Bruce, J. T., Tran, J. M., Phillips, G., Elder, P., Mastronarde, J. G., Devine, S. M., Hofmeister, C. C., and Wood, K. L. (2012, Oct). Chemotherapeutic agents increase the risk for pulmonary function test abnormalities in patients with multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 12(5), 325-329.
121. Piesiak, P., Gorczynska, E., Brzecka, A., Kosacka, M., and Jankowska, R. (2013). Pulmonary function impairment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 755, 143-148.
122. Piñana, J. L., Martino, R., Barba, P., Bellido-Casado, J., Valcárcel, D., Sureda, A., Briones, J., Brunet, S., Rodriguez-Arias, J. M., Casan, P., and Sierra, J. (2012, Jan). Pulmonary function testing prior to reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in an unselected patient cohort predicts posttransplantation pulmonary complications and outcome. *American Journal of Hematology*, 87(1), 9-14.
123. Hegland, K. W., Okun, M. S., and Troche, M. S. (2014, Aug). Sequential voluntary cough and aspiration or aspiration risk in parkinson's disease. *Lung*, 192(4), 601-608.
124. Hoffman Ruddy, B., Nadun Kuruppumullage, D., Carnaby, G., Crary, M., Lehman, J., and Ilegbusi, O. J.. (2017, Jan). Computational modelling of cough function and airway penetrant behavior in patients with disorders of laryngeal function. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2(1), 23-29.
125. Badr, C., Elkins, M. R., and Ellis, E. R. (2002). The effect of body position on maximal expiratory pressure and flow. *The Australian Journal of Physiotherapy*, 48(2), 95-102.
126. King, M., Brock, G., and Lundell, C. (1985, Jun). Clearance of mucus by simulated cough. *Journal of Applied Physiology*, 58(6), 1776-1782.
127. Miller, R. G., Jackson, C. E., Kasarskis, E. J., England, J. D., Forshe, D., Johnston, W., Kalra, S., Katz, J. S., Mitsumoto, H., Rosenfeld, J., Shoesmith, C., Strong, M. J., and Woolley, S. C.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. (2009, Oct). Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*, 73(15), 1218-1226.
128. Jafari, H., Jannati, Y., Nesheli, H. M., and Hassanpour, S. (2017, Jan). Effects of nonpharmacological interventions on reducing fatigue after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 22, 13.

129. Hacker, E. D., Fink, A. M., Peters, T., Park, C., Fantuzzi, G., and Rondelli, D. (2017, May/Jun). Persistent fatigue in hematopoietic stem cell transplantation survivors. *Cancer Nursing*, 40(3), 174-183.
130. Tonosaki, A. (2012, Feb). Impact of walking ability and physical condition on fatigue and anxiety in hematopoietic stem cell transplantation recipients immediately before hospital discharge. *European Journal of Oncology Nursing: the Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 16(1), 26-33.
131. Tudor-Locke, C., and Bassett, D. R. Jr. (2004). How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Medicine*, 34(1), 1-8.
132. Tonosaki, A. (2012, Dec). The long-term effects after hematopoietic stem cell transplant on leg muscle strength, physical inactivity and fatigue. *European Journal of Oncology Nursing: the Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 16(5), 475-482.
133. Annibali, O., Tendas, A., Pignatelli, A., Mauroni, R., Carli, I., Chierichini, A., Tomarchio, V., Cupelli, L., Saltarelli, D., Inzeo, A., Surano, M., Piedimonte, M., Marchesi, F., Sollazzo, F., Conte, E., Viggiani, C., Di Piazza, F., Tirindelli, M. C., and Arcese, W.; Quality of Life Working Party of the Rome Transplant Network. (2017, Apr). Protection during haemopoietic stem cell transplantation: a survey from the quality of life working party of the rome transplant network. *BMJ Supportive & Palliative Care*, pii: bmjspcare-2017-001312.
134. Schumacher, A., Sauerland, C., Silling, G., Berdel, W. E., Stelljes, M., and Koch, R. (2017, Sep). Development of quality of life in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with regard to anxiety, depression and resilience. *Bone Marrow Transplantation*, 52(9), 1334-1337.
135. Majhail, N. S. (2017, Jun). Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, pii: S1658-3876(17)30045-6.
136. Atilla, E., Atilla, P. A., Toprak, S. K., and Demirer, T. (2017, Oct). A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Clinical Transplantation*, 31(10).
137. Esser, P., Kuba, K., Mehnert, A., Schwinn, A., Schirmer, L., Schulz-Kindermann, F., Kruse, M., Koch, U., Zander, A. R., Kröger, N., Schilling, G., Götze, H., and Scherwath, A. (2017, May). Investigating the temporal course, relevance and risk factors of fatigue over 5 years: a prospective study among patients receiving allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplantation*, 52(5), 753-758.
138. Hjerstad, M. J., Knobel, H., Brinch, L., Fayers, P. M., Loge, J. H., Holte, H., and Kaasa, S. (2004, Aug). A prospective study of health-related quality of

- life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 34(3), 257-266.
139. Deuring, G., Kiss, A., Halter, J. P., Passweg, J. R., and Grossman, P. (2017, Jan). Cardiac autonomic functioning is impaired among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors: a controlled study. *Bone Marrow Transplantation*, 52(1), 66-72.
 140. El-Jawahri, A. R., Vandusen, H. B., Traeger, L. N., Fishbein, J. N., Keenan, T., Gallagher, E. R., Greer, J. A., Pirl, W. F., Jackson, V. A., Spitzer, T. R., Chen, Y. B., and Temel, J. S. (2016, Mar). Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 122(5), 806-812.
 141. Penalba, V., Asvat, Y., Deshields, T. L., Vanderlan, J. R., and Chol, N. (2017, Jun). Rates and predictors of psychotherapy utilization after psychosocial evaluation for stem cell transplant. *Psycho-Oncology*.
 142. Broers, S., Kaptein, A. A., Le Cessie, S., Fibbe, W., and Hengeveld, M. W. (2000, Jan). Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(1), 11-21.
 143. Battaglini, C. L., Hackney, A. C., Garcia, R., Groffi, D., Evans, E., and Shea, T. (2009, Jun). The effects of an exercise program in leukemia patients. *Integrative Cancer Therapies*, 8(2), 130-138.
 144. Mello, M., Tanaka, C., and Dulley, F. L. (2003). Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 32(7), 723-728.
 145. Persoon, S., Kersten, M. J., van der Weiden, K., Buffart, L. M., Nollet, F., Brug, J., and Chinapaw, M. J. (2013, Oct). Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 39(6), 682-690.
 146. van Haren, I. E., Timmerman, H., Potting, C. M., Blijlevens, N. M., Staal, J. B., and Nijhuis-van der Sanden, M. W. (2013, Apr). Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, 93(4), 514-528.
 147. de Koning, C., Nierkens, S., and Boelens, J. J. (2016, Dec). Strategies before, during, and after hematopoietic cell transplantation to improve T-cell immune reconstitution. *Blood*, 128(23), 2607-2615.
 148. Hayes, S. C., Rowbottom, D., Davies, P. S., Parker, T. W., and Bashford, J. (2003, Jan). Immunological changes after cancer treatment and participation

- in an exercise program. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(1), 2-9.
149. Kim, S. D., and Kim, H. S. (2006, Dec). A series of bed exercises to improve lymphocyte count in allogeneic bone marrow transplantation patients. *European Journal of Cancer Care*, 15(5), 453-457.
 150. Bom, E. A., de Souza, C. V., Thiesen, R. A., Miranda, E. C., and de Souza, C. A. (2012). Evaluation of respiratory conditions in early phase of hematopoietic stem cell transplantation. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, 34(3), 188-192.
 151. Callow, C. R., Swindell, R., Randall, W., and Chopra, R. (2002, Aug). The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *British Journal of Haematology*, 118(2), 677-682.
 152. Winningham, M. L., MacVicar, M. G., and Burke, C. A. (1986, Oct). Exercise for cancer patients: guidelines and precautions. *The Physician and Sports Medicine*, 14(10), 125-134.
 153. Elter, T., Stipanov, M., Heuser, E., von Bergwelt-Baildon, M., Bloch, W., Hallek, M., and Baumann, F. (2009, Sep). Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing intensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *International Journal of Hematology*, 90(2), 199-204.
 154. Alibhai, S. M., O'Neill, S., Fisher-Schlombs, K., Breunis, H., Brandwein, J. M., Timilshina, N., Tomlinson, G. A., Klepin, H. D., and Culos-Reed, S. N. (2012, Oct). A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. *Leukemia Research*, 36(10), 1255-1261.
 155. Baumann, F. T., Zopf, E. M., Nykamp, E., Kraut, L., Schüle, K., Elter, T., Fauser, A. A., and Bloch, W. (2011, Aug). Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. *European Journal of Haematology*, 87(2), 148-156.
 156. Dimeo, F., Bertz, H., Finke, J., Fetscher, S., Mertelsmann, R., and Keul, J. (1996, Dec). An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 18(6), 1157-1160.
 157. No authors listed. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series*, 894, i-xii, 1-253.
 158. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., and Carbone, P. P. (1982, Dec). Toxicity and response

- criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am Journal of Clinical Oncology*, 5(6), 649-655.
159. Karnofsky, D. A., and Burchenal, J. H. (1949). *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. New York: Columbia University Press.
 160. Schag, C. C., Heinrich, R. L., and Ganz, P. A. (1984, Mar). Karnofsky performance status revisited: reliability, validity and guidelines. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2 (3), 187–193.
 161. Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R., and Yernault, J. C. (1993, Mar). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official statement of the european respiratory society. *The European Respiratory Journal. Supplement*, 16: 5–40.
 162. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C. P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pedersen, O. F., and Wanger, J. (2005, Nov). Interpretative strategies for lung function tests. *The European Respiratory Journal*, 26 (5), 948–968.
 163. No authors listed. (1991, Nov). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *The American Review of Respiratory Disease*, 144 (5), 1202–1218.
 164. Greenfield, D. M., Wright, J., Brown, J. E., Hancock, B. W., Davies, H. A., O'Toole, L., Eiser, C., Coleman, R. E., and Ross, R. J. (2006, Feb). High incidence of late effects found in hodgkin's lymphoma survivors, following recall for breast cancer screening. *British Journal of Cancer*, 94(4), 469–472.
 165. Singh, S. J., Morgan, M. D., Scott, S., Walters, D., and Hardman, A. E. (1992, Dec). Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*, 47(12), 1019-1024.
 166. Wilson, R. C., and Jones, P. W. (1989, Mar). A comparison of the visual analogue scale and modified borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clinical Science*, 76(3), 277-282.
 167. Probst, V. S., Hernandez, N. A., Teixeira, D. C., Felcar, J. M., Mesquita, R. B., Gonçalves, C. G., Hayashi, D., Singh, S., and Pitta, F. (2012, Feb). Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respiratory Medicine*, 106(2), 243-248.
 168. Brubaker, P. H., and Kitzman, D. W. (2011, Mar). Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*, 123(9), 1010-1020.

169. Lauer, M. S., Okin, P. M., Larson, M. G., Evans, J. C., and Levy, D. (1996, Apr). Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the framingham heart study. *Circulation*, 93(8), 1520-1526.
170. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002, Jul). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166 (1), 111-117.
171. Holland, A. E., Hill, C. J., Rasekaba, T., Lee, A., Naughton, M. T., and McDonald, C. F. (2010). Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(2), 221-225.
172. Gibbons, W. J., Fruchter, N., Sloan, S., and Levy, R. D. (2001, Mar-Apr). Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 21(2), 87-93.
173. Mahler, D. A., and Wells, C. K. (1988, Mar). Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*, 93 (3), 580-586.
174. Stenton, C. (2008, May). The MRC breathlessness scale. *Occupational Medicine*, 58 (3), 226-227.
175. de Torres, J. P., Pinto-Plata, V., Ingenito, E., Bagley, P., Gray, A., Berger, R., and Celli, B. (2002). Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Chest*, 121 (4), 1092-1098.
176. American Thoracic Society/European Respiratory Society. (2002, Aug). ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166 (4), 518-624.
177. Gosselink, R., De Vos, J., van den Heuvel, S. P., Segers, J., Decramer, M., and Kwakkel, G. (2011). Impact of inspiratory muscle training in patients with copd: what is the evidence? *The European Respiratory Journal*, 37(2), 416-425.
178. Evans, J. A., and Whitelaw, W. A. (2009, Oct). The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respiratory Care*, 54 (10), 1348-1359.
179. Bohannon, R. W. (1997). Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78(1), 26-32.
180. van der Ploeg, R. J., and Oosterhuis, H. J. (1991, Mar). The "make/break test" as a diagnostic tool in functional weakness. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54(3), 248-251.

181. Knols, R. H., Aufdemkampe, G., de Bruin, E. D., Uebelhart, D., and Aaronson, N. K. (2009, Mar). Hand-held dynamometry in patients with hematological malignancies: measurement error in the clinical assessment of knee extension strength. *BMC Musculoskeletal Disorders [electronic resource]*, 10, 31.
182. Fess, E. E. (Editor). (1992). *Grip strength*. Chicago: American Society of Hand Therapists, 41–45.
183. Mathiowetz, V., Kashman, N., Volland, G., Weber, K., Dowe, M., and Rogers, S. (1985, Feb). Grip and pinch strength: normative data for adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 66(2), 69-74.
184. Kim, J. K., Park, M. G., and Shin, S. J. (2014, Aug). What is the minimum clinically important difference in grip strength? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 472(8), 2536-2541.
185. Mathiowetz, V., Weber, K., Volland, G., and Kashman, N. (1984, Mar). Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *The Journal of Hand Surgery*, 9(2), 222-226.
186. Pavletic, S. Z., Martin, P., Lee, S. J., Mitchell, S., Jacobsohn, D., Cowen, E. W., Turner, M. L., Akpek, G., Gilman, A., McDonald, G., Schubert, M., Berger, A., Bross, P., Chien, J. W., Couriel, D., Dunn, J. P., Fall-Dickson, J., Farrell, A., Flowers, M. E., Greinix, H., Hirschfeld, S., Gerber, L., Kim, S., Knobler, R., Lachenbruch, P. A., Miller, F. W., Mittleman, B., Papadopoulos, E., Parsons, S. K., Przepiorka, D., Robinson, M., Ward, M., Reeve, B., Rider, L. G., Shulman, H., Schultz, K. R., Weisdorf, D., and Vogelsang, G. B.; Response Criteria Working Group. (2006, Mar). Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response Criteria Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12(3), 252-266.
187. Kang, S. W., and Bach, J. R. (2000, Jul). Maximum insufflation capacity. *Chest*, 118(1), 61-65.
188. Watz, H., Waschki, B., Meyer, T., and Magnussen, H. (2009, Feb). Physical activity in patients with COPD. *The European Respiratory Journal*, 33(2), 262-272.
189. Patel, S. A., Benzo, R. P., Slivka, W. A., and Sciurba, F. C. (2007). Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *COPD*, 4(2), 107-112.
190. Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett, D. R. Jr, Tudor-Locke, C., Greer, J. L., Vezina, J., Whitt-Glover, M. C., and Leon, A. S. (2011, Aug). Compendium of physical activities: a second update of

- codes and met values. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(8), 1575-1581.
191. Cankurtaran, E. S., Ozalp, E., Soygur, H., Ozer, S., Akbiyik, D. I., and Bottomley, A. (2008, Jan). Understanding the reliability and validity of the EORTC QLQ-C30 in Turkish cancer patients. *European Journal of Cancer Care*, 17(1), 98-104.
 192. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., and de Haes, J. C., et al. (1993, Mar). The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376.
 193. Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., and Bottomley, A. (Editors). (2001). The EORTC QLQ-C30 scoring manual. european organization for research and treatment of cancer. Brussels, Belgium, Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
 194. Armutlu, K., Korkmaz, N. C., Keser, I., Sumbuloglu, V., Akbiyik, D. I., Guney, Z., and Karabudak, R. (2007, Mar). The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift für Rehabilitations Forschung. Revue Internationale de Recherches de Réadaptation*, 30(1), 81–85.
 195. Krupp, L.B., Larocca, N. G., Muirnash, J., and Steinberg, A. D. (1989, Oct). The Fatigue Severity Scale - application to patients with multiple-sclerosis and systemic lupus-erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121-1123.
 196. Stone, P., Hardy, J., Huddart, R., A'Hern, R., and Richards, M. (2000, Jun). Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *European Journal of Cancer: Official Journal for European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [and] European Association for Cancer Research (EACR)*, 36(9), 1134-1141.
 197. Zigmond, A. S., and Snaith, R. P. (1983, Jun). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370.
 198. Aydemir, Ö., Güvenir, T., Küey, L., ve Kültür, S. (1997). Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 8(4), 280-287.
 199. Ries, A. L., Bauldoff, G. S., Carlin, B. W., Casaburi, R., Emery, C. F., Mahler, D. A., Make, B., Rochester, C. L., Zuwallack, R., and Herrerias, C. (2007, May). Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 131(5), 4S-42S.

200. Hayran, M. (2011). *Sağlık araştırmaları için temel istatistik*. Ankara: Omega.
201. McKeough, Z. J., Bye, P. T., and Alison, J. A. (2012, Aug). Arm exercise training in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Chronic Respiratory Disease*, 9(3), 153-162.
202. Ries, A. L., Ellis, B., and Hawkins, R. W. (1988, Apr). Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 93(4), 688-692.
203. Martinez, F. J., Couser, J. I., and Celli, B. R. (1991, Mar). Respiratory response to arm elevation in patients with chronic airflow obstruction. *The American Review of Respiratory Disease*, 143(3):476-80.
204. Tran, J., Norder, E. E., Diaz, P. T., Phillips, G. S., Elder, P., Devine, S. M., and Wood, K. L. (2012, Aug). Pulmonary rehabilitation for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 18(8), 1250-1254.
205. Baumann, F. T., Kraut, L., Schüle, K., Bloch, W., and Fauser, A. A. (2010, Feb). A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 45(2), 355-362.
206. Zwierska, I., Walker, R. D., Choksy, S. A., Male, J. S., Pockley, A. G., and Saxton, J. M. (2005, Dec). Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Journal of Vascular Surgery*, 42(6), 1122-1130
207. Walker, R. D., Nawaz, S., Wilkinson, C. H., Saxton, J. M., Pockley, A. G., and Wood, R. F. (2000, Apr). Influence of upper- and lower-limb exercise training on cardiovascular function and walking distances in patients with intermittent claudication. *Journal of Vascular Surgery*, 31(4), 662-669.
208. Bird, L., Arthur, A., Niblock, T., Stone, R., Watson, L., and Cox, K. (2010, Mar). Rehabilitation programme after stem cell transplantation: randomized controlled trial. *Journal of Advanced Nursing*, 66(3), 607-615.
209. Sívori, M., Rhodius, E., Kaplan, P., Talarico, M., Gorojod, G., Carreras, B., López, C., and Shimojo, C. (1998). [Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. Comparative study of aerobic training of lower limbs vs. combination with upper limbs]. *Medicina*, 58(6), 717-727.
210. Kim, D. H., and Jang, S. H. (2016, Oct). Effects of an upper-limb exercise program for improving muscular strength and range of movement on respiratory function of stroke patients. *Journal of Physical Therapy Science*, 28(10), 2785-2788.

211. Hacker, E. D., Collins, E., Park, C., Peters, T., Patel, P., and Rondelli, D. (2017, Apr). Strength training to enhance early recovery after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 23(4), 659-669.
212. Cahill, R. A., Spitzer, T. R., and Mazumder, A. (1996, Jul). Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, 18(1), 177-184.
213. Elley, C. R., Kerse, N., Arroll, B., and Robinson, E. (2003, Apr). Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ: British Medical Journal / British Medical Association*, 326(7393), 793.
214. Lacasse, Y., Brosseau, L., Milne, S., Martin, S., Wong, E., Guyatt, G. H., and Goldstein, R. S. (2002). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews [electronic resource]*, (3), CD003793.



Ek-1. Etik Kurul İzni

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı: 25901600 /171
Konu: Toplantı Kararları

11/05/2016

Sayın Doç.Dr. Mevlut Başnok 659/17
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25 Nisan 2016 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. Mustafa BENEKLİ
DEKAN

EK-1 Etik Kurul kararı

Ek-1. (devam) Etik Kurul İzni

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Üst Ekstremitte Aerobik Egzersiz Eğitiminin Egzersiz Kapasitesi ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	G.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar-Doktora Tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili				
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		07.04.2016	I	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU		07.04.2016	I	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ				☐				
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU				☐				
	DİĞER				☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 23\ Toplantı tarihi: 25.04.2016								
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza			
Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ BAŞKAN	Deri ve Zührevi Hast. AD.	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof.Dr.Zeki YILDIRIM BAŞKAN YARD.	Göğüs Hast. AD.	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç.Dr.Tolga Reşat AYDOS RAPORTÖR	Tıbbi Farmakoloji A.D	B.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof.Dr.Irfan KARAGÖZ ÜYE	Biyomedikal Kalibrasyon ve Araşt. Merkezi Müdürü	G.Ü.M.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı			

Ek-1. (devam) Etik Kurul İzni

Prof.Dr.Öznur Leman BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Rukiye Filiz KARADAĞ ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mine Esin OCAKTAN ÜYE	Halk Sağlığı AD.	A.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Y.B.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Tugba HIRFANOĞLU ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Özlem BOĞOÇLU ÜYE	Sivil Temsilci	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: **Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Üst Ekstremitte Aerobik Egzersiz Eğitiminin Egzersiz Kapasitesi ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması**
Sorumlu Araştırmacının Adı: **Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ**
Diğer Araştırmacıların Adı: **Arş. Gör. Gülşah BARÇI, Doç. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT, Prof. Dr. Münici YAĞCI**
Destekleyici (varsa):---

“Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Üst Ekstremitte Aerobik Egzersiz Eğitiminin Egzersiz Kapasitesi ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni size hematolojik malignite tanınız sebebiyle hematopoetik kök hücre nakli yapılmış olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Anabilim Dalında, Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü’nün sorumluluğu altındadır.

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

Bu çalışmanın amacı; hematopoetik kök hücre nakli üzerinden en az 100 gün geçmiş hematolojik maligniteli hastalarda üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitiminin egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırmaktır. Elde edilen veriler, bu hastalara uygulanacak fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları konusunda yol gösterici olacaktır.

Çalışmamıza; Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümüne ayaktan gelen hastaların en az 30’u dahil edilecektir. Hastalar rastgele iki gruba ayrılacaktır. Eğitim grubundaki hastalara aerobik egzersiz eğitimi, kontrol grubundaki hastalara ise standart fizyoterapi tedavileri uygulanacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Hastalar rastgele iki gruba ayrılacaktır. En az on beş hastaya aerobik egzersiz eğitimi, en az on beş hastaya da standart fizyoterapi tedavileri 6 hafta boyunca uygulanacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
29.05.2013/01	1/3

Ek-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

1. Yapılacak olan uygulamaların herhangi bir rahatsızlığı bulunmamaktadır.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Hematopoetik kök hücre nakli olan hematolojik maligniteli hastalarda uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları konusunda var olan çalışmalarda pulmoner rehabilitasyonun hastaların egzersiz kapasitesini artırdığı, semptomlarını iyileştirdiği, yaşam kalitelerini artırdığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızın sonuçlarıyla pulmoner rehabilitasyon programının olumlu etkisini gösterip, uygulanmasının Türkiye ve dünya çapında yaygınlaştırılmasını amaçlıyoruz.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

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

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

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

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

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

ADI : GÜLŞAH BARÇI
GÖREVİ : ARŞ. GÖR.
TELEFON : 0531 793 87 64

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

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

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

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

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
29.05.2013/01	2/3

Ek-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü'yü, 05053838086 nolu telefondan arayabileceğimi ve Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Emniyet Mah. Muammer Yaşar Bostancı Cad. No:16 06500 Beşevler/Ankara adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI
ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.**

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin

Rev. Tarihi / No.su:

29.05.2013/01

Sayfa

3/3

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Barğı, Gülşah
 Uyuğu : Türkiye Cumhuriyeti
 Doğum tarihi ve yeri : 20/07/1986-Ankara
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (531) 7938764
 Faks : 0 (312) 2162636
 e-mail : gulsahbargi@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi/FTR	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/FTR	2013
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/SBF	2009
Lise	Cumhuriyet Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2011-devam ediyor	Gazi Üniversitesi	Araştırma görevlisi
2010-2011	Özen Özel Eğitim Merkezi	Fizyoterapist
2009-2011	Özel Elif Gül Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	Fizyoterapist

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Barğı, G., Güçlü, M. B., Arıbaş, Z., Akı, Ş. Z., and Sucak, G. T. (2016, Feb). Inspiratory Muscle Training In Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Supportive Care in Cancer*, 24(2), 647-659.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..