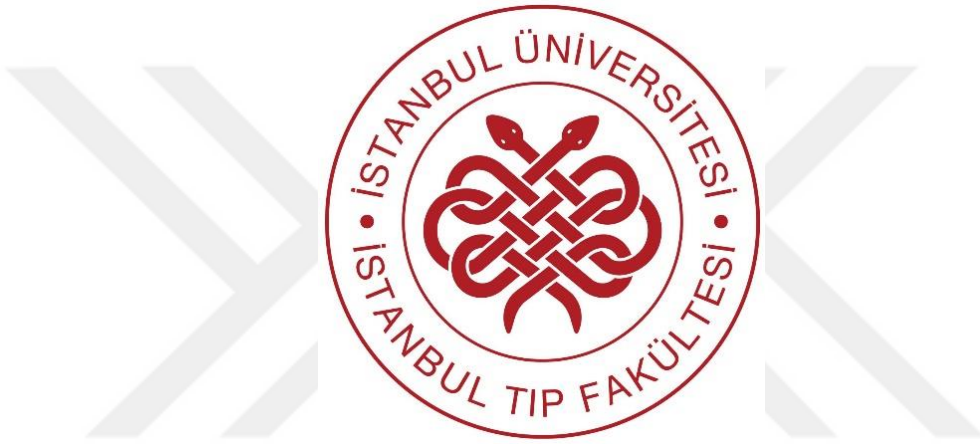


T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS
HASTALARINDA LAKTAT DÜZEYİNİN
NOKTURNAL HİPOKSEMİ VE PULMONER
HİPERTANSİYON İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Türkan Gözde Yalçın

Danışman
Doç. Dr. Züleyha Bingöl

İSTANBUL 2021

ÖNSÖZ

Çalışmamız Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020’de ilan edilen COVID-19 pandemisi sürecinde tamamlandı. Tez yazım süreci; zorlu pandemi koşullarında çok sevdiğim, hekimliği ve insani yönleri ile kendim ve asistan arkadaşlarımın örnek aldığı, bizleri kendimizi geliştirmeye heveslendiren, sorunlarımızda yol gösteren ve destek olan, saygıdeğer tez danışmanı hocam Doç. Dr. Züleyha BİNGÖL sayesinde bitirilebildi. Kendisinin tez öğrencisi olmaktan onur duyarım. Yalnızca tez sürecinde değil tüm eğitimim boyunca verdiği emekler için kalpten teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca, her türlü bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana kattıklarından dolayı bölümümüz Anabilim Dalı Başkanları Prof. Dr. Tülin Çağatay ve Prof. Dr.N.Gülfer Okumuş ile tüm öğretim üyesi hocalarıma; çalışmamızda özveri ve titizlikle yaptığı ekokardiyografik değerlendirmeler ile katkı sunan Doktor Öğretim Üyesi Ekrem Bilal Karaayvaz’a; Uyku Laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. Esen Kıyan’a; süreci tamamlayabilmemde istememi beklemeden yardım eden Doktor Öğretim Üyesi Aylin Pıhtılı’ya ve beraber uzmanlık sürecini yaşadığım, çalışma arkadaşlığı yaparken birbirimizi gözetip zorlukları atlatabildiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bölümümüzde geçirdiğim tüm zamanda güleryüz, sevgi ve saygı ile arkadaşlık yapan, istisnasız tüm emekçilere ve özellikle her zaman verdiği destekten dolayı Algın Eraslan’a teşekkür ederim. İlk günden son güne kadar en çok zaman geçirdiğim, birçok şey paylaştığım, birlikte çok eğlendiğim Ayşegül’e, Berivan’a, Burak’a ve Merve’ye yalnız bırakmadıkları, güzellikleri ve arkadaşlıkları için çok teşekkür ederim.

Bugünlere beni getiren, kendilerinden çok beni düşünen ve yanımda olan aileme bugün ve her zaman minnettarım.

Dr. Türkan Gözde Yalçın
İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR.....	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
I.GİRİŞ.....	5
II.GENEL BİLGİLER.....	7
A. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	7
1. Tanım	7
2. Epidemiyoloji.....	7
3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	8
4. Patogenez	9
5. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları.....	9
6. Laboratuvar Bulguları.....	10
7. Solunum Fonksiyon Testleri ve Egzersiz Testleri	11
8. Bronkoalveolar Lavaj Bulguları.....	11
9. Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikleri	11
10. Görüntüleme Yöntemleri	13
11. Tanı	15
12. Ayırıcı Tanı	16
13. Tedavi	19
14. İzlem ve Prognoz Belirteçleri	21
15. Akut Alevlenmeler.....	23
16. Komorbiditeler.....	23
B. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Pulmoner Hipertansiyon	24
C. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Uykuda Solunum Bozuklukları	25
D. Arteriyel Laktat Düzeyi	26
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
IV.BULGULAR.....	31
V.TARTIŞMA	41
VI.KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ.....	74

KISALTMALAR

6DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi
6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi
AHİ: Apne Hipopne İndeksi
BDH: Bağ Dokusu Hastalığı
BNP: Beyin Natriuretik Peptid
CPI: Komozit Fizyolojik İndeks
DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
FEV₁: Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
FVC: Zorlu Vital Kapasite
GAP: Cinsiyet, Yaş ve Fizyoloji Evreleme Sistemi
İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları
İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
LDH: Laktat Dehidrogenaz
NH: Nokturnal Hipoksemi
ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi
oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
OUA: Obstrüktif Uyku Apne
PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PH: Pulmoner Hipertansiyon
SAB: Sağ Atrial Basıncı
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
SKK: Sağ Kalp Kateterizasyonu
sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SpO₂: Parmak Ucu Oksijen Satürasyonu
SUU: Sabah Uaynır Uyanmaz
TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktör beta
TRV: Triküspit Yetersizlik Akım Hızı
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLolar DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1: Histopatolojik Olağan İnterstisyel Pnömoni Paterni Kriterleri	12
Tablo 2: Olağan interstisyel pnömoni paterni için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kriterleri	14
Tablo 3: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis tanısı için radyolojik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirmesi.....	17
Tablo 4: Olağan İnterstisyel Pnömoni ilişkili Hastalıklar	18
Tablo 5: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının demografik, fonksiyonel parametreleri	31
Tablo 6: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının fonksiyonel parametreleri.....	32
Tablo 7: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının polisomnografi ve ekokardiyografi bulguları	33
Table 8: Obstrüktif Uyku Apne tanısı olan ve olmayan olguların karşılaştırılması.....	34
Tablo 9: Nokturnal hipoksemi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması	35
Tablo 10: Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan olguların karşılaştırılması	37
Tablo 11: Eforla desatürasyonu olan ve olmayan olguların karşılaştırılması	38
Tablo 12: Sabah uyanır uyanmaz arter kan gazındaki laktat düzeyi ile korelasyon gösteren değişkenler	40

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa No**

Şekil 1: İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Tanısal Algoritma	16
---	----



ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında laktat düzeyinin nokturnal hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkisi

AMAÇ: Nokturnal hipoksemi, eforla desatürasyon ve pulmoner hipertansiyonun idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) prognozuna olumsuz etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle bu üç komorbid durumun erken tespiti için belirteçlerin araştırılması hastalık prognozuna olumlu katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda arter kan gazı (AKG) laktat düzeyinin nokturnal hipoksemi, eforla desatürasyon ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Kesitsel çalışmamıza, 2019–2020 yılları arasında, İTF Göğüs Hastalıkları İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen, güncel rehberlere göre tanı almış, hipoksemik solunum yetersizliği olmayan İPF olguları dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ek hastalıkları ve semptom süreleri kaydedildi. Tüm olgulara spirometri, difüzyon kapasitesi ölçümü, gündüz arter kan gazı analizi, 6 dakika yürüme testi (6DYT), transtorasik ekokardiyografi, nokturnal oksimetri ve/veya polisomnografi yapıldı.

(Etik kurul dosya No:2019/1440).

BULGULAR: Gündüz hipoksemisi olmayan 25 İPF olgusu çalışmamıza dahil edildi. Yedi olguda (%26.9) pulmoner hipertansiyon (PH) saptandı. Olguların üçünde saturasyonun %90'ın altında geçtiği süre uykuda geçen sürenin %20'sinden fazlaydı, 17'sinde (%85) obstrüktif uyku apne tanısı mevcuttu (9 hafif, 3 orta, 5 ağır şiddette). PH saptanan 7 olgunun laktat düzeyi diğerlerine göre farklılık göstermedi. Eforla desaturasyon saptanan 9 olgunun gündüz AKG'de laktat düzeyi diğerlerine göre daha yüksekti (gündüz AKG'de laktat: 1.42 ± 0.38 mmol vs. 1.16 ± 0.87 mmol $p=0.049$, sabah uyanır uyanmaz AKG'de laktat: 1.38 ± 0.68 mmol vs. 1.08 ± 0.44 mmol $p=0.379$). İPF olgularında gündüz alınan AKG'deki laktat düzeyi sabah uyanır uyanmaz alınan AKG'deki laktat düzeyi ($R_s=0.604$, $p=0.002$) ve 6DYT'deki desatürasyon ($R_s=0.401$, $p=0.047$) ile korelasyon göstermekteydi. Sabah uyanır uyanmaz alınan AKG'deki laktat düzeyi ile uyku süresindeki minimum saturasyon ($R_s=-0.490$, $p=0.015$), nokturnal desaturasyon yüzdesi ($R_s=0.445$, $p=0.029$), apne hipopne indeksi ($R_s=0.537$, $p=0.018$) ve oksijen desatürasyon indeksi ($R_s=-0.674$, $p=0.002$) korele idi.

Nokturnal hipoksemi parametreleri, eforla desaturasyon ve pulmoner hipertansiyon varlığı ile oluşturulan modelde çoklu regresyon analizinde laktat düzeyinin sadece nokturnal hipoksemi ile bağımsız ilişkili olduğu saptandı ($p=0.034$).

SONUÇ: Çalışmamızda gündüz arter kan gazındaki laktat düzeyinin eforla desatüre olan olgularda arttığı, sabah uyanır uyanmaz alınan arter kan gazındaki laktat düzeyinin nokturnal hipoksemi ile ilişkili olduğu ve nokturnal hipoksemi ile pulmoner hipertansiyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner fibrozis, laktat, pulmoner hipertansiyon, nokturnal hipoksemi, eforla desatürasyon.

ABSTRACT

Association of lactate level with nocturnal hypoxemia and pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Background: Nocturnal hypoxemia, exertional desaturation and pulmonary hypertension have a negative impact on the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Searching for markers for early detection of these three comorbid conditions will contribute positively to the prognosis of the disease. In our study, we investigated the relationship between arterial blood gas (ABG) lactate level and nocturnal hypoxemia, exertional desaturation, and pulmonary hypertension.

Method: In our cross-sectional study, IPF cases without hypoxemic respiratory failure, who were followed up in the ITF Chest Diseases Interstitial Pulmonary Diseases Outpatient Clinic between 2019 and 2020, who were diagnosed according to current guidelines, were included. Age, gender, body mass index, comorbidities and duration of symptoms of the cases were recorded. Spirometry, diffusion capacity measurement, daytime arterial blood gas analysis, 6-minute walking test (6MWT), transthoracic echocardiography, nocturnal oximetry and / or polysomnography were performed in all cases. (EthicNo: 2019/1440).

Results: Twenty-five IPF cases without daytime hypoxemia were included in our study. Pulmonary hypertension (PH) was detected in seven patients (26.9%). The time when saturation was less than 90% in three of the cases was more than 20% of the time spent asleep, 17 (85%) were diagnosed with obstructive sleep apnea (9 mild, 3 moderate, 5 severe). Lactate levels of 7 patients with PH did not differ from the others. The lactate level in daytime ABG was higher in 9 patients with exertional desaturation (lactate level in daytime ABG: $1.42 \pm 0.38\text{mmol}$ vs. $1.16 \pm 0.87\text{mmol}$ $p = 0.049$, lactate level in ABG after sleep: $1.38 \pm 0.68\text{mmol}$ vs. $1.08 \pm 0.44\text{mmol}$ $p = 0.379$). In IPF cases, lactate level in ABG taken during the day was correlated with lactate level in ABG after sleep ($R_s = 0.604$, $p = 0.002$) and desaturation in 6MWT ($R_s = 0.401$, $p = 0.047$). Lactate level in ABG after sleep and minimum saturation during sleep ($R_s = -0.490$, $p = 0.015$), percentage of nocturnal desaturation ($R_s = 0.445$, $p = 0.029$), apnea hypopnea index ($R_s = 0.537$, $p = 0.018$) and oxygen the desaturation index ($R_s = -0.674$, $p = 0.002$) was correlated. In the multiple regression analysis of the model created with nocturnal hypoxemia parameters, exertional desaturation and the presence of pulmonary hypertension, lactate level was found to be independently associated only with nocturnal hypoxemia ($p = 0.034$).

Conclusion: In our study, it was shown that lactate level in daytime arterial blood gas increased in patients with exertional desaturation, Lactate level in ABG after sleep was associated with nocturnal hypoxemia, and there was a relationship between nocturnal hypoxemia and pulmonary hypertension.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, lactate, pulmonary hypertension, nocturnal hypoxemia, exertional desaturation.



I. GİRİŞ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), etiyolojisi bilinmeyen, ileri yaşta görülen kronik, ilerleyici, akciğerle sınırlı fibrotik bir akciğer hastalığıdır.¹ Hastalığın insidansı 100.000'de 2.8-9.3 bulunmuştur.² Prevalansı ise yaşla birlikte artmaktadır.³ Morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tanı anından itibaren ortalama beklenen yaşam süresi 3 ile 5 yıldır.⁴

İPF'nin ileri dönemlerinde hipoksemik solunum yetersizliği görülür ve %3-85'inde pulmoner hipertansiyon (PH) ortaya çıkmaktadır.⁵ İPF olgularında PH varlığının fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi vardır. Kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.^{6,7} İPF gibi kronik akciğer hastalıklarında istirahatte hipoksemi ortaya çıkmadan önce eforla ya da uyku sırasında hipoksemi görülebilir. Nokturnal hipoksemi vazokonstrüktif ve mitojen mediatör salınımına neden olur ve pulmoner dolaşımda vazokonstriksiyon ve vasküler yeniden yapılanmaya neden olabilir. Bir çalışmada interstisyel akciğer hastalarında (İAH) mediatör salınımının (Endotelin-1) önemli ölçüde uyku sırasında yaşanan desatürasyon ile arttığı ve bu artışın parsiyel oksijen basıncı ve ortalama pulmoner arter basıncı ile negatif korelasyonu gösterilmiştir.⁸ Ayrıca aralıklı uyku oksijen desatürasyonunu ileri evre İPF hastalarında daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.⁹

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında altı dakika yürüme testinde (6DYT) belirlenen 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) ve test sonundaki saturasyon PH ile korele bulunmuştur.¹⁰ Test sonundaki saturasyon PH'nin bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır. Bazı çalışmalarda 6DYT sırasında saptanan desatürasyonun, artmış mortalite riski için bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür.^{11,12} Kısa 6DYM ve test bitiminden sonra gecikmiş kalp atım hızı düzelmesi mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir.^{13,14}

İPF hastalarında gelişen PH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi yoktur. Bu nedenle eforla desatürasyon ve nokturnal hipokseminin tespiti ve tedavisi bu hastaların yönetimine önemli katkı sağlayacaktır. Bu konuda araştırılmış ve net ortaya konulmuş bir belirteç yoktur. Arter kan gazı laktat düzeyi kolay ve hızlı uygulanan bir tetkiktir. Doku oksijen ihtiyacının ağırlığını gösteren bir belirteçtir ve doku hipoperfüzyonunu yansıtır. İstirahat halindeki laktat değeri, düşük oksidatif kapasitenin belirtecidir. Oksidatif kapasite azaldığında, glikoliz yolu devreye girdiğinden laktat seviyesi artmaktadır. Serum laktik asit seviyeleri uzun zamandır doku hipoksisinin tanısal bir göstergesi olmuştur ve sepsisli hastaların tedavilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.¹⁵ Yoğun bakım ünitesinde kritik hastalarda artan laktat seviyeleri olumsuz sonuçlarla bağlantılı bulunmuştur.¹⁶ Pulmoner embolide laktat düzeyinin mortalite riski, kısa dönem hastalığa bağlı

gelişen komplikasyonlar ile ilişkisi gösterilmiştir.^{17,18} Obstrüktif uyku apne (OUA) hastalarında yapılan bir çalışmada kronik nokturnal hipokseminin laktat aşırı üretiminde kritik öneme sahip olduğu tespit edilmiştir.¹⁹

Çalışmamızda bu bilgiler ışığında İPF hastalarında arter kan gazındaki laktat seviyesinin eforla desatürasyon, nokturnal hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon öngörülebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda gündüz istirahatte hipoksemik solunum yetmezliği olmayan İPF olgularında gündüz dinlenme sırasında ve sabah uyanır uyanmaz alınan arter kan gazı örneklerindeki laktat düzeylerinin eforla desatürasyon, nokturnal hipoksemi ve PH ile ilişkisini araştırmak amaçlanmaktadır. Laktat düzeyi yüksekliğinin İPF hastalığında gündüz hipoksemi gelişmeden nokturnal hipoksemiye erken saptayabilecek bir belirteç olarak belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede İPF'li hastalarda pulmoner hipertansiyonu erken saptayabilecek bir belirteç ortaya koymak ve etkin yönetimi sağlamak hedeflenmektedir.

II. GENEL BİLGİLER

A. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

1. Tanım

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, etiyolojisi bilinmeyen, esas olarak ileri yaşta görülen kronik, ilerleyici, akciğerle sınırlı fibrotik bir akciğer hastalığıdır. ¹ Histopatolojik ve/veya radyolojik olarak akciğerde olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni ile karakterizedir.¹

2. Epidemiyoloji

İdiyopatik pulmoner fibrozis nadir bir hastalık olup gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. Bunun sebebi yıllar içinde geliştirilen tanı kriterleri, epidemiyolojik araştırmalarda görülen tasarım farklılıkları, standart olmayan vaka tanımı ve teşhis kodu sistemleri olarak belirtilmektedir.²⁰ İPF, fibrotik İAH içinde en yaygın olanıdır ve tüm fibrotik İAH vakalarının %17-86'sını oluşturmaktadır.^{21,22} Farklı ülkelerde yapılmış 34 insidans araştırmasının derlendiği bir çalışmada İPF insidansının 100.000'de 0.2-93.7 arasında değiştiği görülmüştür. Ülkemizde Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2007-2009 yılları arasında yaptığı çalışmada İAH'nın insidansı 100.000'de 25.8 saptanmıştır. Hastaların %19.9'unun İPF olduğu, İPF insidansının 100.000'de 4.69 olduğu bildirilmiştir.²³

Yaş arttıkça İPF prevalansı artmaktadır ve ortalama tanı yaşı 65'tir.³ Altmış beş yaşın üzerindeki hastalarda prevalansı 100.000'de 400'e kadar yükselmektedir.²⁴ Çoğu çalışmada erkek egemenliği bildirilmektedir; bunun biyolojik bir eğilim veya davranışsal ve çevresel faktörlerle ilişkili olup olmadığı belirsizdir.³ Türk Toraks Derneği'nin devam etmekte olan "Olağan İnterstisyel Pnömoni (UIP) Kayıt Çalışması"nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak bulunmuştur. Bu olguların sadece %4.7'si 50 yaşın altında, %82.9'u ise 60 yaşın üstündedir. Olguların %83.7'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5.14'tür. Kadın olgular arasında hiç 50 yaşın altında hasta saptanmamıştır.²⁵

İPF prognozu oldukça kötü bir hastalıktır, İPF hastalarında sağkalımın benzer demografik özellikteki hastalarda görülen bazı kanserlerden daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar vardır.²⁶ Hastalığın seyrinin hastadan hastaya değişken ve öngörülemez olmasına rağmen tedavisiz hastalarda tanıdan itibaren ortalama sağkalım süresi 3-5 yıl olarak belirtilmektedir.⁴ Birçok çalışmada; İPF ile ilişkili ölüm oranı erkeklerde daha yüksektir ve

yaşla artmaktadır.^{27,28} Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda İPF'ye bağlı ölüm oranlarında yıllar içinde artış gözlenmektedir.²⁹ ABD merkezli bir çalışmada İPF nedenli ölümlerin %60'ı solunum yetmezliği sebebi olmaktadır. Bunu kardiyovasküler nedenler (%8.5) ve akciğer kanseri (%2.9) takip etmektedir.³⁰ Daha güncel bir çalışmada İPF'de akut alevlenmeye bağlı ölüm oranı %40 bulunmuştur ve geçmiş çalışmalara göre daha yüksek tespit edilmiştir.³¹ İPF'ye eşlik eden PH'nin de mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu gösterilmiştir.³²

3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İdiyopatik pulmoner fibrozis'in etiyolojisi bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içilmesi, çevresel veya mesleki maruziyetler, otoimmünite, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel infeksiyonlardır.³³

Yaş, İPF için en güçlü demografik risk faktörüdür ve "hızlandırılmış" akciğer yaşlanmasının nedeni olduğu düşünülmektedir. Yaşlanmanın tüm hücrel ve moleküler karakteristik özellikleri İPF'de abartılı ve vaktinden önce gerçekleşir.³⁴

Akciğer epitelini hedef alan çeşitli çevresel maruziyetler, İPF riskini artırır. Hem sporadik hem de ailesel hastalıkta en tutarlı kanıt, sigara içilmesi olarak saptanmıştır. Artan risk, tarım ve çiftçilik, hayvancılık, odun tozu, metal tozu, taş tozu ve silika gibi mesleki maruziyetlerle de ilişkilendirilmiştir.^{35,36}

Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve human herpes virüs 7, İPF'nin gelişimi ya da akut alevlenmelerinden sorumlu olabilecekleri bildirilmiş viral etkenler arasındadır.³⁷⁻³⁹ Ek olarak, hem genel bakteri yükünde artış hem de bol miktarda streptokok ve stafilokok varlığı, İPF'li hastalarda artmış hastalık progresyon riski ve konakçı immün yanıtının dolaşım ve akciğerdeki ölçümleri ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁰⁻⁴³

Geçtiğimiz on yılda, mide içeriğinin mikro aspirasyonlarının, İPF'de akciğer epitelinde bir başka potansiyel hasar nedeni olduğu öne sürülmüştür. İPF hastalarında yüksek gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) prevalansı vardır ve genel popülasyona kıyasla belirgin olarak yüksektir (%10-20'ye kıyasla %87-94).⁴⁴⁻⁴⁶

Tüm bu risk faktörleri epitel hasarına katkıda bulunabilse de, genel olarak, herhangi bir risk faktörü ile hastalığın patogenezi veya ilerlemesi arasındaki nedensel bağlantıyı desteklemek için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.^{47,48}

4. Patogenez

İdiyopatik pulmoner fibrozis, genel olarak birden fazla genetik ve çevresel risk faktörünün etkileşiminin sonucunda ortaya çıktığı ve yaşlanmakta olan alveolar epitelde tekrarlayan mikro yaralanmalar merkezi bir rol oynamaktadır. Bu mikro yaralanmalar, anormal epitel-fibroblast iletişimini, matriks üreten miyofibroblastların indüksiyonunu ve önemli ölçüde hücre dışı matriks birikimini ve akciğer interstisyumunun yeniden şekillenmesini başlatır.⁴⁹

Tip 2 alveolar epitel hücreleri, homeostaz sırasında veya akciğer hasarından sonra tip 1 alveolar epitel hücrelerinin yenilenmesine katkıda bulunan akciğer içindeki kök hücrelerdir.^{50,51} İPF’de tip 1 alveolar epitel hücrelerinin kaybı ve anormal tip 2 alveolar epitel hücreler, idiyopatik pulmoner fibroz dokusunda tanımlanmıştır. Fibroblastik odaklar tipik olarak hiperplastik veya apoptotik alveolar epitel hücrelerine bitişik olarak bulunur.⁵² İPF’de tip 2 alveolar epitel hücre telomerlerinin erken kısalması gözlenir.⁵³ İPF olgusunun akciğer dokusundan alınan tip 2 alveolar epitel hücrelerin bozulmuş yenileme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir.⁵⁴

Aktive edilmiş alveolar epitel hücreleri, kontraktıl miyofibroblastların aktivasyonunu ve toplanmasını yönlendiren Transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve sitokinleri salgılar.⁵⁵ Bu aktive miyofibroblastlar, normal alveolar yapıyı ve gaz değişimini bozan hücre dışı matriks bileşenleri biriktirir. Mezenkimal hücre proliferasyonu, akciğer interstisyum perisitleri, dolaşımdaki fibrositler, epitelyal mezenkimal geçiş ve endotelyal mezenkimal geçiş dahil olmak üzere birçok miyofibroblast kaynağı önerilmiştir.^{51,56} İPF’de kanıtlar anormal hücre dışı matris birikiminin hastalık patogeneze katkıda bulunduğunu göstermektedir.^{57,58} Anormal hücre dışı matriks üretimine paralel olarak, anormal akciğer yeniden şekillenmesi ortaya çıkmaktadır. Hasar görmüş alveolar epitel bölgelerinde gelişimsel yolların aktivasyonu ile rejeneratif bir yanıt meydana gelir.⁵⁹ Solunum bronşiyollerine kadar iletilen hava yollarında bulunan ve kök hücre işlevi gören hava yolu bazal hücrelerinde anormal aktivasyon gerçekleşir ve hasarlı alveolarepitelin yeniden epitelizeasyonuna katkıda bulunabilir.⁶⁰⁻⁶³

5. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Hastalık semptom ve bulguları genellikle akciğerlerde belirgin hasar gerçekleşene kadar ortaya çıkmaz ve bu sebeple hastalığın tanısında gecikmeler olmaktadır. Hastalar tipik olarak kuru öksürük ve/veya ilerleyici efor dispnesi ile başvurumaktadırlar. Olguların %80'den fazlası inatçı, öksürük kesici ilaçlara yanıt vermeyen, kuru öksürükten yakınmaktadır.⁶⁴ Efor dispnesi varlığı kondüsyon kaybına, sigara içmeye, amfizem, kardiyovasküler hastalık veya obezite gibi komorbiditelere bağlanabilmektedir. Bu da tanıda gecikmelere yol açmaktadır. İPF hastalarının tanıdan önce birçok hekim tarafından değerlendirildiği, hastaların %38'inin İPF tanısından önce en az üç doktor tarafından görüldüğü bildirilmiştir.^{49,64,65}

Bazen hastalar, sıklıkla ateş ve grip benzeri semptomların eşlik ettiği, günler ile haftalarca süren solunum yolu kötüleşmesi ile akut bir şekilde başvurur. Bu akut alevlenmeler, akut interstisyel akciğer hastalığının diğer formlarından dikkatli tanısıl ayırım gerektirmektedir.⁴⁹

Bağ dokusu hastalığı (BDH), ilaca bağlı akciğer toksitesi ve kronik hipersensivite pnömonisi gibi ayırıcı tanıda değerlendirilebilecek hastalıkların belirtilerine dikkat edilmesi, ilişkili hastalıkları dışlamak için gereklidir. Ayrıntılı maruziyet, aile öyküsü, ilaç kullanımı ve sistem sorgulaması yapılmalıdır.⁶⁴⁻⁶⁶

Fizik muayenede, genellikle bibaziler inspiratuar ince-velkro raller duyulmakta ve hastaların yaklaşık %30'unda parmak çomaklaşması görülmektedir.^{25,67,68} Türk Toraks Derneği UIP Kayıt Çalışması'nda İPF hastalarının %92.2'sinde velkro raller ve %36.4'ünde çomak parmak saptanmıştır.²⁵ İleri hastalık olgularında pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilmektedir. Bu olgularda fizik muayenede pretibial ödem, hepatomegali ve boyun ven dolgunluğu saptanmaktadır.⁶⁹

6. Laboratuvar Bulgular

Laboratuvar bulguları genellikle spesifik değildir ve çoğunlukla BDH gibi alternatif tanıları dışlamak için kullanılır. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör, antinükleer antikor ve anti-cyclic citrullinated peptide antikorları rutin olarak bakılmalıdır.²⁵

İPF'li bazı hastalarda da BDH tanı kriterlerini karşılamadan düşük titrede pozitif romatoid faktör ve antinükleer antikor titreleri görülebilir. Subklinik bir otoimmün bozukluğun özelliklerine sahip bu İPF hastalarının farklı bir klinik seyir ve tedavilere yanıtı olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Öte yandan, BDH ile ilişkili İAH şüphesi olan ve düşük otoantikor titreleri olan bazı hastalar, herhangi bir spesifik otoimmün hastalık kriterlerini tam olarak karşılamamaktadır ve bu da ayırıcı tanıyı sorunlu hale getirmektedir.⁷⁰ Yakın zamanda,

Avrupa Solunum Derneği - Amerikan Toraks Derneği (ERS - ATS) ortak görev grubu, İAH bulunan klinik, serolojik ve/veya pulmoner morfolojik özellikleri karakterize edilmiş fakat romatolojik kriterleri karşılamayan bireyleri tanımlamak için 'otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni' terimini önermiştir.⁷¹

7. Solunum Fonksiyon Testleri ve Egzersiz Testleri

İdiyopatik pulmoner fibroziste pulmoner fonksiyon testleri tipik olarak, azalmış zorlu vital kapasite (FVC) ile karakterize olup spirometride restriktif patern gözlenmektedir. Gaz değişiminde bozulma ile karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi (DLCO) azalma gözlenmektedir. DLCO'da azalma hafif hastalıkta tek fonksiyonel anormallik olabilir. Bununla birlikte, eşzamanlı amfizemli hastalarda, restriktif ve obstrüktif kusurların birlikte olması nedeniyle tahmin edilen FVC değerleri yanlış bir şekilde normal görünebilmektedir.⁷²

Altı dakika yürüme testi noninvaziv, uygulaması basit bir test olup hastalığın seyrini izlemede, prognozunu değerlendirmede ve oksijen tedavisine ihtiyacı belirlemede takipte kullanılmaktadır. Testin standardizasyonunun olmaması nedeniyle prognostik değeri sınırlıdır. Bazı çalışmalarda 6 DYT sırasındaki desatürasyonun, kısa yürüme mesafesi ve test bitiminden sonra gecikmiş kalp hızı iyileşmesinin artmış mortalite riski için bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür.¹¹⁻¹⁴

8. Bronkoalveolar Lavaj Bulguları

İPF'de bronkoalveolar lavaj bulgularının tanısal değeri yoktur. Klinik ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) görünümleri İPF için tipik olan hastalarda, tanı amacıyla bronkoalveolar lavaj yapılması gerekli değildir. bronkoalveolar lavaj ayırıcı tanıya giren kronik hipersensitivite pnömonisi gibi diğer hastalıkların dışlanması için yapılmaktadır. İPF'de bronkoalveolar lavajda nötrofil artışı görülebilir.⁷³

9. Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikleri

İdiyopatik pulmoner fibrozisin tipik histopatolojik paterni olan UIP paterninin ayırt edici özelliği ve tanısal kriteri; akciğerde yeniden şekillenmeye ve genellikle bal peteği değişikliğine neden olan, daha az etkilenen parankim alanlarıyla dönüşümlü yamalı yoğun fibrozisin görülmesidir. Bu histopatolojik değişiklikler tipik olarak subplevral ve paraseptal parankimi ön planda etkiler. İnflamasyon genellikle hafiftir ve tip 2 pnömositlerin hiperplazisi ve bronşiyolar epitel ile ilişkili lenfositlerin ve plazma hücrelerinin düzensiz interstisyel infiltrasyonundan oluşur. Fibrotik bölgeler, çoğalan fibroblastların ve miyofibroblastların

(fibroblast odakları olarak adlandırılan) dağınık konveks subepitelyal odakları tutarlı bir bulgu olmasına rağmen, esas olarak yoğun kollajenden oluşur.

Mikroskopik bal peteği görünümü, sıklıkla bronşiyolar epitel ile kaplanan, mukus ve inflamatuvar hücrelerle dolu kistik fibrotik hava boşlukları ile karakterizedir. İnterstisyumda düz kas metaplazisi, yaygın olarak fibrozis ve bal peteği görünümünde görülür. UIP paterninin kesin patolojik tanısı, özellikle bal peteği görünümü mevcut olduğunda ve yukarıdaki özelliklerin tümü mevcut olduğunda yapılabilir. Bununla birlikte bal peteği görünümünün yokluğunda diğer tüm tipik özellikler mevcutsa, olası UIP paterni olarak değerlendirilir.⁷⁴

Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından 2018 yılında yayınlanan İPF tanı rehberinde UIP için histopatolojik sınıflama Tablo 1’de verilmiştir.⁷⁴

Tablo 1: Histopatolojik Olağan İnterstisyel Pnömoni Paterni Kriterleri

UIP	Olası UIP	Şüpheli/Belirsiz UIP	Alternatif tanı
- Yapısal distorsiyonla (destrüktif skarlaşma ve/veya bal peteği) birlikte yoğun fibroz - Fibrozisin subplevral ve/veya paraseptal dağılımı baskın - Fibrozisin akciğer parankiminde yamalı dağılımı - Fibroblast odakları - Alternatif tanı özellikleri olmamalı	- İlk kolondaki özelliklerden bazıları var ancak UIP dedirtmiyor - ve - Alternatif tanı özellikleri olmamalı - veya - Tek başına bal peteği varlığı	- Yapısal distorsiyonla birlikte olan veya olmayan fibrozis. Hem UIP hem de UIP dışı özellikler mevcut* - İlk kolondan bazı özellikler olabilir - ancak diğer bulgular alternatif tanıya işaret ediyor	- Tüm biyopsilerde idiyopatik interstisyel pnömonilerin diğer özellikleri (örneğin fibroblastik odak yokluğu veya fibrozis yokluğu) - Kronik hipersensitivite pnömonisi, Langerhans hücre histiyositozu, sarkoidoz ve lenfanjioleiomyomatozis gibi diğer tanılarının bulgularının olması

UIP: olağan interstisyel pnömoni

*Granülomlar, hyalen membranlar (bazı hastalarda ortaya çıkan İPF'nin akut alevlenmesi ile ilişkili durumlar dışında), belirgin hava yolu merkezli değişiklikler, ilişkili fibrozisin olmadığı interstisyel inflamasyon alanları, belirgin kronik fibröz plörit, organize pnömoni.

Küçük boyutları göz önüne alındığında, transbronşiyal biyopsiler UIP 'nin kesin tanısı için genellikle yetersizdir.⁷⁵ Kesin bir histolojik patern gerektiğinde, cerrahi akciğer biyopsisi tercih edilir. Video torakoskopik cerrahi tercih edilen yaklaşımdır. Şiddetli fizyolojik bozukluğu veya önemli komorbiditesi olan hastalarda cerrahinin riskleri güvenli bir İPF tanısı koymanın faydalarından daha ağır basabilir; bu nedenle, biyopsi yapıp yapmama konusundaki nihai karar, hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir. Farklı segmentlerden elde edilen numunelerdeki histolojik paternler uyumsuz olabileceğinden iki veya üç lobdan birden çok biyopsi alınmalıdır. Orta lob ve lingulada nonspesifik fibrozis daha fazla olacağından normal – hafif – orta tutulum görülen başka loblardan biyopsi alınması önerilir.

10. Görüntüleme Yöntemleri

İdiyopatik pulmoner fibrozis şüphesi olan hastalarda YÇBT’de UIP paterninin olup olmadığı araştırılmalıdır. 2018 yılında Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından yayınlanan İPF tanı rehberinde YÇBT bulgularına göre dört tanı kategorisi belirlenmiştir.⁷⁴ (Tablo 2)

Tablo 2: Olağan interstisyel pnömoni paterni için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kriterleri

UIP	Olası UIP	Şüpheli / Belirsiz UIP	Alternatif tanı
- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. Sıklıkla heterojen (bazen diffüz, /bazen asimetrik) - Balpeteği ve traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi (Hafif buzlu cam, retiküler patern, pulmoner ossifikasyon üzerine eklenebilir)	- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. Sıklıkla heterojen (bazen diffüz, /bazen asimetrik) - Retiküler patern ve periferik traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazisi - Hafif düzeyde buzlu cam olabilir	- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. - Hafif buzlu cam varlığına veya distorsiyona bağlı olabilecek ince retikülasyon (erken UIP paterni) - Dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyolojiyi düşündürmeyecek akciğer fibrozisi	- Kistler - Belirgin mozaik görünümü - Buzlu camın baskın olması - Yaygın mikronodüller - Sentrlobuler nodüller - Nodüller - Konsolidasyon - Peribronkovasküler, perilenfatik dağılımın baskın olması - Üst veya orta lobda dağılımın baskın olması - Plevral plaklar, dilate özefagus, distal klavikula erozyonu, aşırı LAP, plörezi, plevral kalınlaşma

LAP: lenfadenopati, UIP: olağan interstisyel pnömoni,

Bal peteği görünümü, kalın, belirginleşmiş duvarları olan tipik olarak 3-10 mm bazen daha büyük çapta, kümelenmiş kistik hava boşluklarını ifade eder. Genellikle traksiyon bronşektazi ve bronşiyolektaziyi içeren retiküler bir patern eşlik eder.⁷⁶ Bal peteği oluşumu genellikle birbiri üzerinde çok sayıda subplevral kist tabakası olarak ortaya çıkar, ancak aynı zamanda tek bir tabaka olarak da mevcut olabilir. Bu durumlarda, bal peteği görünümü ile paraseptal amfizem veya traksiyon bronşiyolektazisi arasındaki ayrım zor olabilir.⁷⁷ Bu sebeple bal peteği görünümü için gözlemciler arası tutarsızlık vardır.⁷⁸⁻⁸⁰ Bal peteği görünümü, UIP'nin ayırıcı bir özelliğidir ve tipik olarak dorsal, bazal ve subplevral alanda bulunur. Kesin UIP paterni denilebilmesi için bulunması zorunludur.

Traksiyon bronşektazisi ve bronşiyolektazi, fibrozisin ayırt edici diğer özelliğidir ve UIP'de önemli bir prognostik belirteçtir.⁸¹ Bu özellik, akciğer parankimindeki retraktil fibrozisin neden olduğu düzensiz bronşiyal ve bronşiyollar genişlemeyi temsil eder.⁷⁶ UIP'li hastaların BT görüntülerinde traksiyon bronşektazi ağırlıklı olarak periferik alanda görülür ve etkilenen hava yolları tipik olarak düzensiz bir variköz görünüme sahiptir. Bu görünüm traksiyon bronşektazisini fibrozisle ilgisi olmayan bağımsız bronşektaziden ayırt etmeye yardımcı olur.⁸² Traksiyon bronşektazisi fibrotik non-spesifik interstisyel pnömoni hastalarda da göze çarpan bir özelliktir, ancak bu hastalarda görülen dilate bronşlar genellikle akciğerde daha merkezdedir.

İPF'de hafif buzlu cam opasiteleri bulunabilir. Ancak ince bir retiküler patern üzerine eklenen buzlu cam opasitesi fibrozisi temsil eder. Traksiyon bronşektazi ve bronşiyolektazisi varlığı, bu iki durum arasında ayrım yapmaya yardımcı olur.⁸³ Pür buzlu cam opasitesi UIP'nin tipik bir özelliği değildir ve İPF'li bir hastada varlığı akut alevlenme olasılığını arttırmaktadır.^{84,85}

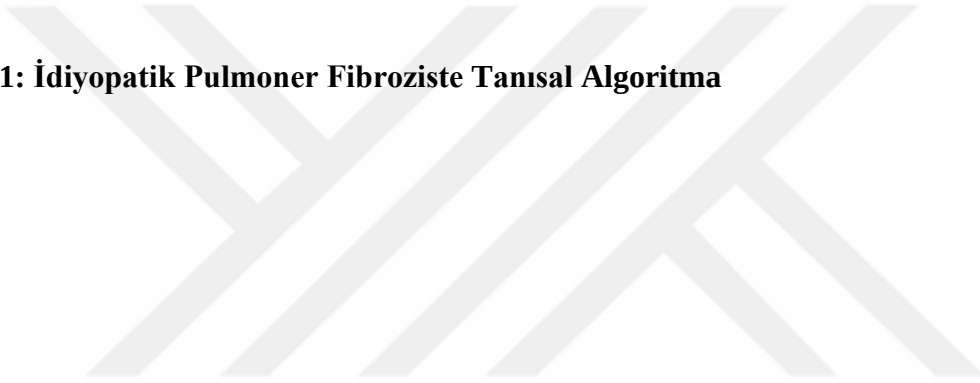
UIP'li hastaların yaklaşık %70'inde BT'de hafif mediastinal lenf nodu büyümesi görülmektedir.⁸⁶ Bazen, ossifikasyonun bir sonucu olarak fibrozis alanlarında ince lineer veya küçük nodüler kalsifikasyon odakları gözlenir ve bu kalsifikasyonların prevalansı anlamlı derecede yüksektir.⁸⁷ Prevelans UIP'li hastalarda (%28,5) diğer fibrotik akciğer hastalıklarına (%8,3) göre daha yüksektir.⁸⁸ Tipik UIP'li bazı hastalarda, üst ve orta akciğerlerde bilateral düzensiz plöroparenkimal kalınlaşma ile bazı idiyopatik plöroparenkimal fibroelastoz özellikleri de olabilir.⁸⁹ Bu durum ayrı bir antite olarak kabul edilene kadar bu hastalar İPF'li kabul edilmelidir.

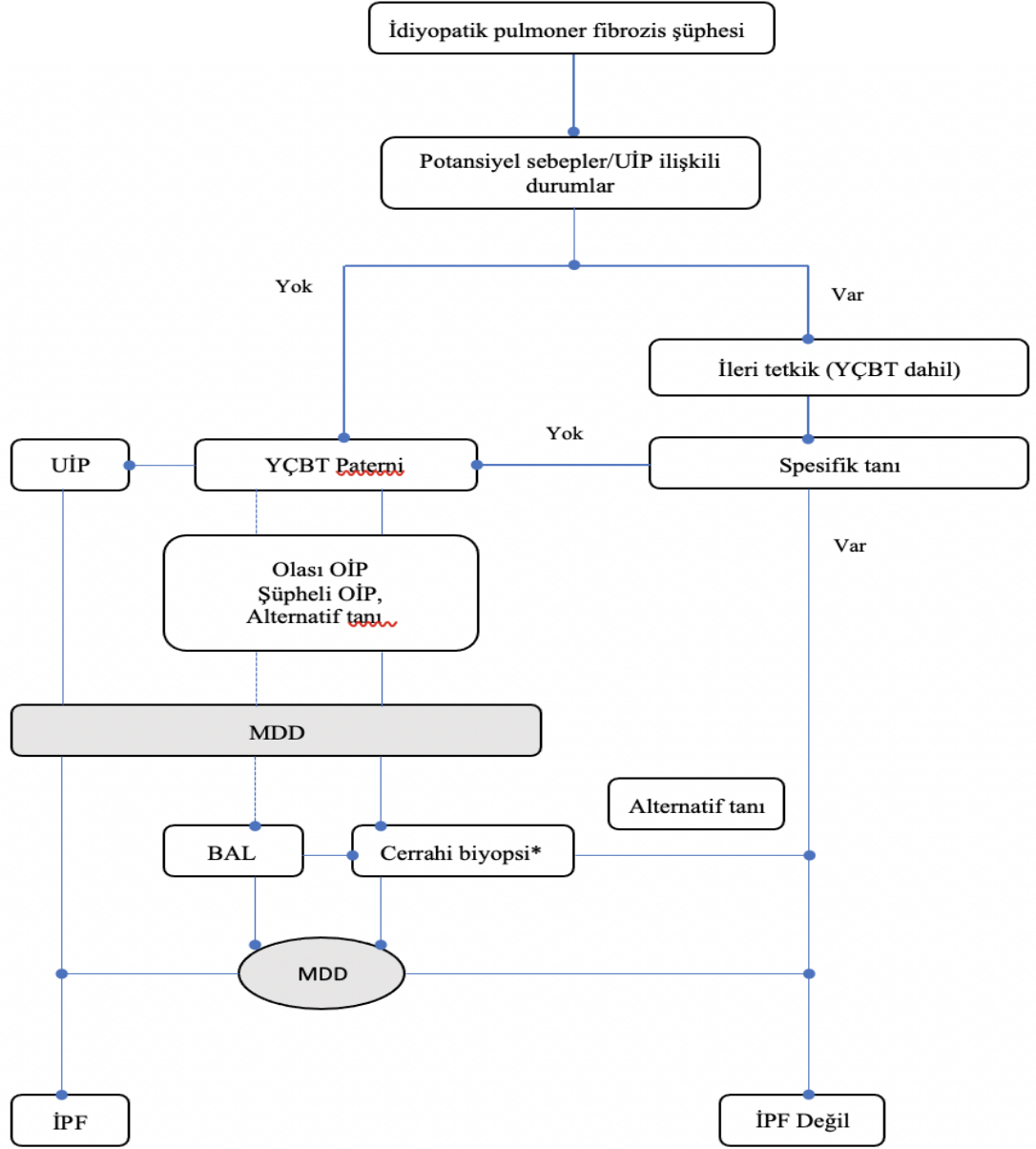
11. Tanı

Tanısal yaklaşım kapsamlı bir klinik değerlendirme ile başlar. YÇBT ile görüntüleme her zaman gereklidir ve tanısal olabilir. İdiyopatik interstisyel pnömonisi olan hastalarda uygun klinik prezentasyonda (örneğin, sigara içme öyküsü olan, >60 yaş hastalar) YÇBT'de tipik UIP paterni görülmesi durumunda histopatolojik tanıya gerek duyulmadan İPF tanısı konulabilmektedir.⁹⁰⁻⁹² Tanısal yaklaşım 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF tanı rehberinde şematik olarak özetlenmiştir (Şekil 1)

İPF tanısını güvenle koyabilmek için multidisipliner değerlendirme ile göğüs hastalıkları, radyoloji ve patoloji hekimlerince tüm klinik bilgilerin tartışılıp değerlendirilmesi önerilmektedir.^{90,92} Multidisipliner değerlendirme kullanılmasının %50'den fazla oranda tanıda değişikliğe neden olabileceği tespit edilmiştir.^{93,94} Multidisipliner değerlendirmeye rağmen net tanı konulamayan olgular da olabilmektedir.⁹⁵

Şekil 1: İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Tanısal Algoritma





* Cerrahi akciğer biyopsisi, intra, peri veya postoperatif komplikasyon riski yüksek olan hastalarda endike değildir (örn., İstirahatte şiddetli hipoksemi ve/veya hematokrit düzeltilmesinden sonra difüzyon kapasitesi %25'ten az olan şiddetli pulmoner hipertansiyon)⁹⁶

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulguları UIP için olası, şüpheli olduğunda veya alternatif tanı düşündüren bulgular varlığında kesin tanı için biyopsi gerekebilir. YÇBT ve histopatolojik bulguların kombinasyonları ile tanıya yaklaşılabılır. 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF tanı rehberinde önerilen YÇBT ve histopatolojik bulguların kombinasyonları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis tanısı için radyolojik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirmesi

Klinik olarak şüphelenilen İPF		Histopatoloji paterni			
		UIP	Olası UIP	Belirsiz	Alternatif tanı
YÇBT paterni	UIP	İPF	İPF	İPF	İPF değil
	Olası UIP	İPF	İPF	İPF (olası)*	İPF değil
	Belirsiz	İPF	İPF (olası)*	Belirsiz**	İPF değil
	Alternatif tanı	İPF (olası)* / İPF değil	İPF değil	İPF değil	İPF değil
<i>İPF: idiyopatik pulmoner fibrosis, UIP: olağan interstisyel pnömoni</i> * Olası İPF; 50 yaşından büyük erkek veya 60 yaşından büyük kadın hastada ≥ 4 lobda hafif ya da ≥ 2 lobda traksiyon bronşektazi / bronşiolektazisi, 70 yaşın üzerindeki hastada %30 dan fazla retikülasyon, bronkoalveolar lavajda lenfositöz yokluğu ile birlikte veya değil nötrofil sayısının artmış olması, multidisipliner yaklaşım ile İPF tanısı konulması ** Belirsiz; Yeterli bir biyopsi ile İPF değil denilemiyorsa, Yeterli bir biyopsi varlığında multidisipliner yaklaşım ile alternatif bir tanı konulamıyorsa					

12. Ayırıcı Tanı

İdiyopatik pulmoner fibrozisin temel özelliği radyolojik ve/veya patolojik olarak UIP paterninin gösterilmesidir.⁷⁴ Ancak UIP sadece İPF’de görülmez. İPF tanısı koyabilmek için UIP paterni yapabilecek diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, mesleksi ve çevresel nedenlerin dışlanması gerekmektedir (tablo 4).

Tablo 4: Olağan İnterstisyel Pnömoni ilişkili Hastalıklar

•	İdiyopatik pulmoner fibrozis
•	Kronik hipersensitivite pnömonisi
•	Bağ dokusu hastalıkları (ör: romatoid artrit, sistemik sklerozis, idiyopatik inflamatuvar

	miyozit)
•	Asbestozis
•	İlaç toksisiteleri (Amiodaroni metoreksat, nitrofurantoin, bleomisin gibi fibrozis yapanlar)
•	Ailesel pulmoner fibrozis
•	Hermansky-Pudlak sendromu
•	Telomer sendromları

Kronik hipersensivite pnömonisi ve İPF'nin birbirinden ayırt edilmesi zordur. Hastalar genellikle antijenlere maruz kaldıklarını hatırlamazlar ya da bilmezler. Bu yüzden sebep olan etkenin tanımlanması güç hale gelir.^{97,98} Kapsamlı bir anamnez tanı için önemlidir. İPF'de sıklıkla görülen çomak parmak kronik hipersensivite pnömonisi hastalarının %50'ye varan kısmında görülebilmektedir.^{99,100} YÇBT'de bal peteği oluşumu sıktır, üst-orta zon hakimiyetine sahiptir. Buzlu cam opasiteleri ve hava hapsini gösteren mozaik atenüasyon kronik hipersensivite pnömonisini İPF'den ayıran ipuçlarıdır.^{97,98} Patolojik patern her iki durumda da çok benzer olabilir, ancak fibroblastik odaklar daha az baskındır ve genellikle solunum bronşiyollerinin çevresinde bulunur.¹⁰¹ Köprü oluşturan fibrozis varlığı, lümen içi fibrozis, izole dev hücreler veya granülomlar, lenfoid agregatlar ve sentrilobüler fibrozis kronik hipersensivite pnömonisi tanısı için olması beklenen özelliklerdir.¹⁰²

Bağ dokusu hastalığı hastaları, akciğer tutulumu riski altındadır. Nonspesifik interstisyel pnömoni paterni BDH'da en sık görülen paternidir. Ancak romatoid artrit ve sistemik skleroz gibi hastalıklarda UIP paterni görülebilir.^{103,104} İdiyopatik interstisyel pnömoni vakalarının %15'inde bir BDH gelişir.¹⁰⁵ Sigara içmeyen, genç (<50 yaşında) ve kadın hastalarda UIP paterni varlığında altta yatan bir BDH şüphesini uyandırmalıdır.¹⁰³ Genç (<50 yaşında) bir kadındaki UIP paterni altta yatan bir BDH şüphesini uyandırmalıdır.¹⁰³ Romatoid artrit çoğunlukla yaşlıları, sigara içenleri ve erkekleri etkileyen bir istisnadır.

Asbestoziste nadiren UIP paterni görülebilir.¹⁰⁶ Tanı genellikle mesleki ya da çevresel maruziyet öyküsü ve radyolojik bulgularla konur.¹⁰⁷ Perifer ve alt lob tercihi hem asbestozis hem de İPF'de benzerdir, ancak fibrozis asbestoziste daha kabadır.¹⁰⁶ Visseral ve parietal plevral kalınlaşma asbestozisi İPF'den ayırmak için iyi bir ipucudur. Parankimal bantlar visseral plevral reaksiyonla ilişkili iken plevral plaklar parietal plevra ile ilişkilidir.¹⁰⁷ Histolojik olarak diffüz interstisyel fibrozis ve asbest cisimleri görülür.¹⁰⁷

İlaç toksisitelerinde klinik ve radyolojik belirtiler genellikle altta yatan sitotoksik ve sitotoksik olmayan histopatolojik mekanizmayı yansıtır. Maruziyet ile hastalığın başlangıcı arasındaki ilişkinin tanımlanamaması nedeniyle sıklıkla yanlış teşhis edilirler. Bazen bulgular ilaç kesildikten yıllar sonra ortaya çıkabilir. En yaygın radyolojik paternler NSİP, organize pnömoni ve diffüz alveolar hasardır, ancak UIP de görülebilir.¹⁰⁸ Pulmoner fibrozise en sık neden olan ilaçlar kemoterapötik ajanlar (siklofosamid, karmustin ve lomustin, bleomisin), amiodaron ve daha nadir olarak altın, sülfasalazin ve metotreksattır.¹⁰⁸

Hermansky – Pudlak sendromu nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Prevelansı 1/500.000–10.000.000'dir. Onuncu kromozomun geniş kolundaki farklı mutasyonlar, lipozomal seroid-lipofusin birikimine yol açar.¹⁰⁹ Okülökütan hipopigmentasyon (albinizm), trombosit disfonksiyonu, granülomatöz kolit ve bazı alt tiplerde pulmoner fibrozis hastalığının özellikleridir.¹⁰⁹ Hermansky – Pudlak sendromunda görülen pulmoner fibrozis ile İPF çok benzerdir, ancak bazı farklılıklar vardır. Tomografi erken evrelerde hafif retikülasyon, interlobüler septal ve plevral kalınlaşma, buzlu cam opasiteleri ve periferik bal peteği görünümü gösterir. Daha ilerlemiş vakalar daha kaba bir retikülasyon, peribronkovasküler kalınlaşma, subplevral kistler ve santral hava yolları bronşektazisi ile ilişkilidir. Orta-alt lob tutulumu ve üst lobun bal peteği görünümü beklenir.¹¹⁰

13. Tedavi

İdiyopatik pulmoner fibrozis için küratif bir tedavi olmadığından, tedavinin temel hedefleri; hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, yaşam kalitesini korumak ve sağkalımı iyileştirmektir. İPF'nin erken teşhisi, hastaların hastalığın ilerlemesini azaltan tedavilerin kullanılması ve akciğer transplantasyonu için geç kalınmaması önemlidir. İPF'de antifibrotik tedavilerin yanısıra komorbiditelerin tedavisi ve pulmoner rehabilitasyon optimal tedavinin bir parçası olmalıdır.^{111–113} Son yıllarda İPF tedavisindeki gelişmeler pirfenidon ve nintedanibin İPF tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir ve her ikisinin de İPF'li hastalarda kullanılması önerilmektedir.¹¹³ Plasebo kontrollü, randomize çalışmalarda, her iki antifibrotik ilacın FVC düşüş oranını 1 yıl boyunca yaklaşık %50 yavaşlattığı gösterilmiştir.^{114,115} Antifibrotik ilaçlarla akut alevlenmeler gibi ciddi solunum olaylarının azaltılmasında ve solunum olayları nedeniyle hastaneye yatışta azalma gösterilmiştir.^{116,117} Meta-analizler bu ajanların mortaliteyi azaltabildiğini ve hastalıksız sağkalımı arttırdıklarını göstermektedir.^{118,119}

Pirfenidon, kollajen sentezinin inhibisyonu, TGF- β ve tümör nekroz faktörü alfa'nın down regülasyonu ve fibroblast proliferasyonunda bir azalma dahil olmak üzere bir dizi

antiinflatuar ve antifibrotik etkiye sahiptir.¹²⁰ Pirfenidon, 200mg tablet veya 267mg kapsül formlarında mevcuttur. Haftalık doz titrasyonları ile 2000mg tablet veya 2403mg kapsül tam dozlarına çıkılarak ve hastalık progresyonunu önlediği sürece devam edilir. Pirfenidon yemekle birlikte alınmalıdır. En sık yan etkileri; fotosensitivite, anoreksi, bulantı, kusma ve hepatotoksisitedir.¹¹⁵ Karaciğer fonksiyonları periyodik olarak izlenmelidir.

Nintedanib, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri, FGF reseptörleri ve PDGF reseptörü dahil olmak üzere büyüme faktörü yolaklarını hedefleyen bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Hastalara başlangıçta günde iki kez ağızdan alınmak üzere 150 mg nintedanib reçete edilir ve hastalık progresyonunu engellediği sürece devam edilmelidir. İlaç yemekle birlikte alınmalıdır. Nintedanibin en yaygın yan etkisi ishaldir ve bu genellikle ishal önleyici ajanlarla tedavi edilebilir.¹¹⁴ Kontrol edilemeyen yan etkiler ortaya çıkarsa doz günde iki kez 100 mg'a düşürülebilir. İlaça bağlı karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyonları başlangıçta test edilmeli, ilk 3 ay boyunca aylık olarak izlenmeli ve ardından klinik olarak endike olduğu şekilde izlenmelidir. Nintedanib, kanama riskinde küçük bir artışla ilişkili olduğundan, bu ajan, tam doz antikoagülan tedavi alan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Nintedanib ile miyokard enfarktüsü dahil ateroembolik olaylar da bildirilmiştir.¹¹⁴ Koroner arter hastalığı olanlar da dahil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır.

Antifibrotik ilaçları bire bir karşılaştıran çalışmalar yapılmadığından, bir ajanı diğerine tercih etmek yan etki spektrumuna göre yapılmaktadır. Bir meta-analiz ile pirfenidon ve nintedanibin benzer faydalar sağladığı sonucuna varmıştır.^{121,122} Klinisyenlere tedavinin başlama zamanlaması, bir yanıtın nasıl tanımlanması gerektiği ve tedavinin ne zaman kesilmesi gerektiği konusunda rehberlik edecek yeterli veri yoktur.¹²³

Mevcut kılavuzlar İPF'yi tedavisinde antiasit kullanılmasını önermesine rağmen, klinik çalışmalarda bu öneriyi destekleyecek veri yoktur.¹¹³ İki çalışmada antasit kullanımı, akciğer fonksiyonunda daha yavaş bir düşüş ve daha düşük bir ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir.^{124,125} Diğer taraftan son veriler, antiasit tedavinin İPF'li hastalarda solunum yolu enfeksiyonu riskini artırabileceğini düşündürmektedir.¹²⁶ Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS), Japon Solunum Derneği (JRS) ve Latin Amerika Toraks Derneği (ALAT) tarafından Temmuz 2015'te yayınlanan, kanıta dayalı İPF tedavisi kılavuzunda, nintedanib, pirfenidon ve anti-asit ilaçlarının kullanımı için şartlı öneri bulunmaktadır.¹¹³

Sigaranın bırakılması, influenza ve pnömokok aşılarının uygulanması gibi non-farmakolojik tedavi yaklaşımları İPF tedavisinde öncelikli yaklaşımlar olmaktadır.¹²⁷

Güncel kılavuzlar, istirahat, eforla veya uyku sırasında hipoksemisi olan İPF'li hastalar için uzun süreli oksijen tedavisini tavsiye etmektedir.⁴ Uzun süreli oksijen uygulaması, egzersiz dispnesini azaltmakta ve egzersiz toleransını iyileştirmektedir.¹²⁸ Uzun süreli oksijen tedavisi ihtiyacı 6DYT, koşu bandı testi veya gereğinde nokturnal saturasyon takibi veya polisomnografi ile belirlenebilmektedir. Dinlenme sırasında, egzersiz sırasında veya uyku sırasında %88 veya daha düşük oksijen saturasyonu, evde oksijen tedavisinin başlatılmasını gerektirmektedir.¹²⁷

Pulmoner Rehabilitasyon; ileri akciğer hastalığı olan yetişkinler için tasarlanmış yapılandırılmış bir egzersiz programıdır. İPF'li hastalar için egzersiz kapasitesini ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir.¹²⁹

Akciğer transplantasyonu, seçilmiş adaylar için hayatta kalma süresini uzatabilir ve yaşam kalitesini artırabilir.¹³⁰¹³¹ Ancak, İPF'li transplant alıcılarının yalnızca %66'sı transplantasyondan sonra 3 yıldan fazla hayatta kalır ve yalnızca %53'ü 5 yıldan fazla hayatta kalmaktadır.¹³² Değerlendirme süreci ve bekleme süresi aylar - yıllar sürebileceğinden, İPF hastalarının tanı anında bir nakil merkezine sevk edilmeleri önerilmektedir.¹³³ İPF'de transplantasyon kriterleri; altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de $\geq$ %10 ya da DLCO $\geq$ %15 azalma, oksijen desaturasyonu ($\text{SaO}_2 < \%88$), 6 dakika yürüme mesafesi <250 m, altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin >50 m azalması, pulmoner hipertansiyonun eklenmesi, akut alevlenme, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatırıştır. Yaygın kontrendikasyonlar arasında; kür olmayan kanser varlığı, ilerlemiş akciğer dışı organ yetmezliği ve sosyal destek sisteminin bulunmaması yer almaktadır.¹³³

14. İzlem ve Prognoz Belirteçleri

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların hastalık progresyonu ve tedavi takibi açısından düzenli aralıklarla izlenmesi önemlidir. Sınırlı veri olduğundan ve net bir fikir birliği olmadığından çoğu izlem önerileri ve sıklığı kısmi kanıtlara ve uzman görüşüne dayanmaktadır. İzlemenin temel taşları; semptom ve fonksiyonel durumu değerlendirilmesi, progresyon ve prognozun takibidir.

İdiyopatik pulmoner fibroziste hastalık seyrindeki önemli farklılıklar göz önüne alındığında, prognoz belirteçleri, hasta takibi, tedavi ile ilgili kararlar ve hastanın akciğer transplantasyonu için değerlendirmesine ne zaman başvurulacağı açısından yararlı görülmektedir. Mevcut verilerin çoğu retrospektif çalışmalardan veya nispeten kısa takip dönemleri ile karakterize klinik araştırmaların post-hoc analizinden gelmesine rağmen, birçok klinik ve fizyolojik parametre İPF'de kötü prognoz belirteci olarak önerilmiştir. Erkek

cinsiyet, ileri yaş, sigara içme öyküsü, düşük vücut kitle indeksi ve başlangıçtaki dispne daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.^{134,135} Birden fazla temel komorbidite; pulmoner arteriyel hipertansiyon, amfizem, GÖRH ve akciğer kanseri varlığı kısa sağkalım ile ilişkilendirilmektedir.^{32,134} Buna rağmen pulmoner arteriyel hipertansiyon veya GÖRH tedavisinin sağkalımı iyileştirip iyileştirmediği açık değildir.^{126,134,136}

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide kesin veya olası UIP varlığı ile birlikte fibrozisin hem kalitatif hem de kantitatif ölçümlerinin mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Histolojik olarak artan fibroblastik odak sayısı kötü prognostik işarettir.¹³⁴

Tanı anındaki düşük FVC, total akciğer kapasitesi ve DLCO ile birlikte erken mortalitenin güçlü bir göstergesidir.^{134,135} Ancak belirli bir zaman periyodunda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmalar erken mortalite için başlangıç değerlerinden daha güçlü bir belirteç olarak görülmektedir.^{137,138} FVC'de hem sınırdaki (%5-10) hem de önemli ($\geq$ %10) düşüşler daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.¹³⁹ DLCO'da 6-12 ay içindeki önemli azalmanın ($>$ %15) artmış mortalite riskini öngördüğü saptanmıştır.^{138,139} 6DYM'nin tanı anında <250 ml olması ve 24 haftada >50 ml düşüş olması mortalite için bağımsız belirleyici olarak bulunmuştur.¹⁴⁰

İdiyopatik pulmoner fibrozisi evrelemek ve sağkalımı tahmin etmek için farklı demografik, klinik, fizyolojik ve radyolojik parametrelerin kombinasyonlarına dayanan çeşitli risk modelleri önerilmiştir. Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilen kompozit fizyolojik indeks (CPI) sadece üç pulmoner fonksiyon ölçümü ile [DLCO, FEV₁(Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm) ve FVC] tasarlanmış ve YÇBT'deki fibrozis yaygınlığı ile korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır.¹⁴¹ Aynı zamanda CPI skorunun içerdiği parametrelerin tek tek olmasından daha güçlü bir mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir.¹⁴² Mura ve arkadaşları CPI >41.0 olmasının, prospektif bir kohortta (risk oranı=5.36, p=0.0071) ve retrospektif bir kohortta (risk oranı=4.20, p=0.042) 3 yıllık sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁴³ Ley ve arkadaşları üç büyük ve coğrafi olarak farklı kohortlardan gelen verileri kullanarak basit, çok boyutlu bir prognostik evreleme sistemi geliştirmiştir. Modele dört temel değişken dahil edilmiştir: cinsiyet (G), yaş (A) ve iki solunum fizyolojisi değişkeni (P) (FVC ve DLCO). Cinsiyet, yaş, fizyoloji (GAP) indeksinin üç ağırlık evresine göre, 1 yıllık ölüm riski sırasıyla %6, %16 ve %39 olarak bulunmuştur.¹⁴⁴

15. Akut Alevlenmeler

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında yeni ortaya çıkan YÇBT bulguları, dispnenin kötüleşmesi ya da yeni ortaya çıkması ile ilişkili olan ve etiyojisi bilinmeyen solunum fonksiyonundaki akut bozulmaları 2007'de yayınlanan bir uzlaşı bildirisi ile İPF'nin akut alevlenmeleri olarak tanımlamıştır.⁸⁵

2016'da yayınlanan uluslararası uzmanlar grubu raporunda hastaların klinik, radyolojik, patolojik ve prognostik benzerlikler göstermeleri nedeniyle İPF akut alevlenmesinde idiyopatik olma koşulunu ortadan kaldırılıp “idiyopatik” ve “tetiklenmiş” şeklinde bir alt gruplama tanımlanmıştır. Güncellenen tanımlamaya göre İPF akut alevlenmesi, yeni ortaya çıkmış, yaygın alveoler anormallikle birlikte klinik olarak akut solunumsal kötüleşme ile karakterizedir.¹⁴⁵

Akut alevlenmelerin insidansı yıllık %5-14.2 arasında olduğu bildirilmektedir.^{134,145} Etiyojisi net değildir ancak akut akciğer hasarına yol açan enfeksiyon, aspirasyon, cerrahi, altta yatan fibrozisin hızlanması veya hava kirliliği ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır.^{124,145-147}

Akut alevlenmeler, fizyolojik olarak ilerlemiş hastalığı olanlarda daha yaygındır ve düşük FVC en önemli risk faktörüdür. Akut alevlenmeler, hastalık seyrinde önemli bir bozulmaya ve ölüm riskine neden olmaktadır. Hastane içi ölüm oranı rutin olarak %50'nin üzerinde ve mekanik ventilasyon gerektirenlerde %90 civarındadır.¹⁴⁵

Akut alevlenmelerin tedavisinde görüş birliği bulunmamaktadır. Genellikle hastaneye yatış gerektirir. Oksijen tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotikler verilmektedir. Uluslararası tedavi kılavuzları, akut alevlenmeleri olan hastaların tedavisinde yüksek doz kortikosteroidlerin kullanımı için zayıf kanıtlı öneri içermektedir. Destek bakım tedavinin temelini oluşturur. Yüksek hastane içi mortalite oranları nedeniyle, İPF'ye bağlı solunum yetmezliği olan hastalarda mekanik ventilasyondan kaçınılması önerilmektedir.⁴ Bununla birlikte, son veriler, mekanik ventilasyonun daha önce bildirilenden daha düşük genel mortalite oranları ile ilişkili olabileceğini ve İPF'li hastaların bir alt kümesinin mekanik ventilasyondan, özellikle noninvazif ventilasyondan fayda görebileceğini göstermektedir.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

16. Komorbiditeler

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında PH, KOAH, akciğer kanseri ve obstrüktif uyku apne gibi pulmoner komorbiditeler ile iskemik kalp hastalığı ve GÖRH gibi sistemik komorbiditeler oldukça yaygın olarak saptanmıştır.⁵ Tek merkezli bir çalışmada, İPF hastalarının sadece %12'sinde komorbid bir hastalık olmadığı, hastaların %58'inin 1-3 arası

komorbiditeye sahip olduğu ve %30'unun 4-7 arası komorbid hastalıklara sahip olduğu gösterilmiştir.³² Pulmoner ve ekstrapulmoner komorbid durumların varlığı hastalık prognozunu olumsuz etkilemektedir ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.¹⁵¹

Pulmoner komorbid durumlar arasında en iyi karakterize edilen PH'dir. İPF'de PH sıklığı değişiklik gösterir ve hastaların %30-50'sinde görülme eğilimindedir.¹⁵¹ Pulmoner arter basıncındaki artış hafif olsa bile, PH sağkalımında bozulma ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵²

Diğer bir önemli komorbid durum, kombine pulmoner fibroz ve amfizem (KPFA)'dir. YÇBT'de üst zonlarda amfizem, bazallerde balpeteği ve/veya traksiyon bronşiektazilerinin varlığı ile tanısı konulan bir tablodur.¹⁵³ KPFA olgularında İPF'ye kıyasla daha yüksek oranda PH görüldüğü ve daha kötü sağkalım olduğu öne sürülmektedir.^{154,155}

İdiyopatik pulmoner fibrozis ve akciğer kanseri, ortak risk faktörleri ile epidemiyolojik olarak ilişkilendirilmektedir. Akciğer kanseri gelişimi, alt akciğer bölgelerinde daha yaygındır ve sıklıkla skuamöz hücreli karsinom alt tipindedir.¹⁵⁶ İPF ve akciğer kanseri birlikteliğinde genel olarak sağkalım daha kötüdür.

Gastroözofageal reflü dahil olmak üzere çok sayıda ekstrapulmoner komorbid durumun klinik önemi vardır. Kohort ve popülasyon tabanlı çalışmalar, aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı riskinde artış olduğunu ileri sürmüştür. Benzer şekilde, çalışmalar İPF'de venöz tromboembolizm insidansının arttığını öne sürmektedir.¹⁵¹

Uykuda solunum bozuklukları İPF'li hastalarda giderek artan bir komorbiditedir ve bu durum İPF'de sağlık durumunun bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir.¹⁵⁷

B. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon, pulmoner vasküler yatağın küçük damarlarını tutan, ilerleyici, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. İPF'de görülen PH; 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda akciğer hastalıklarına bağlı ve/veya hipoksiye bağlı Grup 3 PH'de yer almaktadır.¹⁵⁸ İPF'deki PH gelişimi hipoksemik vazokonstriksiyon ve vasküler yatağın ilerleyici fibrozisiyle oluşan destrüksiyonuna bağlanmaktadır.¹⁵⁹

Yapılan çalışmalarda, İPF hastaları arasında PH prevalansı %3 ile %86 arasında değişmektedir; bununla birlikte çoğunlukla sıklığı %30 ile %50 arasında olma eğiliminde bulunmuştur.⁵ İleri hastalığı olan İPF olgularında akciğer transplantasyonu başlangıç değerlendirmesi sırasında yapılan sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile prekapiller PH prevalansı %32-46 saptanmıştır.^{6,160-162}

İdiyopatik pulmoner fibrozis’de görülen PH genellikle hafif - orta şiddettedir, ancak hastaların %2-10’unda şiddetli PH mevcuttur ve ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) 35-40mmHg’den yüksek saptanmıştır.^{6,160}

Pulmoner hipertansiyon varlığı; artmış dispne, azalmış 6DYM ile ölçülen egzersiz kapasitesi ve kardiyopulmoner egzersiz testinde pik oksijen daha düşük akciğer difüzyon kapasitesi, daha fazla oksijen gereksinimi ve daha düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur.^{6,163,164}

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında PH varlığında vazodilatör tedavi denemeleri çoğunlukla başarısız olmuştur. Bu nedenle güncel rehberlere göre İPF ve PH birlikteliğinde vazodilatör tedavi önerilmemektedir. Bu olguların deneyimli PH merkezlerince yönetilmesi ve vazodilatör tedavi adaylarının multidisipliner ekipler tarafından belirlenmesi önerilmektedir.¹⁵¹

C. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Uykuda Solunum Bozuklukları

Obstrüktif uyku apne, uyku fragmentasyonunda artış, azalmış yavaş dalga ve REM uykusu, nokturnal hipoksemi gibi uykuda solunum bozuklukları ve kötü uyku kalitesi İPF’de artan sıklıkta bildirilmektedir. İPF’de görülen restriksiyon ve akciğer hacmindeki azalmanın üst hava yolu tonusunu azaltıp kollapsı artırarak OUA gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir.^{165,166} Bu ilişki hayvan modellerinde gösterilmiştir, ancak İAH kohortlarında net doğrulanmamıştır.¹⁶⁷ Sırtüstü akciğer hacmi ölçümleri uyku sırasında proksimal hava yolu obstrüksiyonunun daha belirleyicisi olabilir, ancak bu henüz gösterilmemiştir.¹⁶⁸ Bununla birlikte OUA’nın gastroözofageal reflüyü artırarak inflamasyon ve aralıklı nokturnal hipoksemi ile gelişen oksidatif strese artışla birlikte pulmoner fibrozisin ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir.^{169,170}

İdiyopatik pulmoner fibroziste OUA prevalansı yapılan çalışmalarla oldukça değişken olmakla birlikte çoğunlukla artmakta olduğu görülmektedir. İki ABD’li veri tabanındaki 9286 hastanın analizinde %5.9; Yunanistan’da bir interstisyel akciğer hastalığı biriminde polisomnografi yapılan 31 hastada %91 olarak bulunmuştur.^{9,171} Yakın tarihli prospektif bir Fransız çalışmasında, İPF olgularının % 62’sinde tanı sırasında orta ile şiddetli OUA tespit edilmiştir. Bu sebeple OUA’yı tespit etmek için, İPF teşhisi sırasında polisomnografi yapılması önerilmiştir.¹⁷²

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında polisomnografi veya nokturnal hipoksemi değerlendirmesi nadiren yapılmaktadır. Halbuki, tedavi edilmeyen OUA, sağkalımın

kötüleşmesi ile ilişkili olan nokturnal oksijen desatürasyon epizodlarına neden olabilir. Nokturnal hipokseminin, sağ ventrikül sistolik basınç değerlerindeki artışlarla yakından ilişkili ve buna bağlı mortaliteye katkıda bulunduğu saptanmıştır.⁹ Bir başka çalışmada OUA varlığı, İPF'nin şiddetinden bağımsız olarak daha hızlı klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. Nokturnal desatürasyona sahip OUA hastalarında, hem mortalite hem de klinik bozulma açısından daha kötü prognoz tespit edilmiştir.¹⁷³

Özellikle orta ve ağır şiddetli OUA tespit edilen İPF hastalarında sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisinin günlük aktivitelerde ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.¹⁷⁴ Bununla birlikte, CPAP tedavisinin İPF progresyonu ve ölüm oranını azaltmadaki etkinliği hala net değildir.

D. Arteriyel Laktat Düzeyi

Laktat, başlıca kaslarda olmak üzere insan vücudundaki çoğu doku tarafından üretilir.^{175,176} Normal koşullar altında, karaciğer tarafından hızla atılmaktadır ve böbrekler tarafından az miktarda ek klirensi sağlanmaktadır.¹⁷⁵ Aerobik koşullarda piruvat, glikoliz yoluyla üretilir ve daha sonra, büyük ölçüde laktat üretimini atlayarak Krebs döngüsüne girmektedir. Anaerobik koşullar altında laktat, glikolizin bir son ürünüdür ve glukoneojenez için bir substrat olarak Cori döngüsünü beslemektedir.

Klinik olarak, doku hipoksisini izlemek için sıklıkla kan laktat seviyeleri kullanılmaktadır. Piruvatın kullanımı, oksijen varlığına bağlıdır, bu nedenle hücresel oksijen dağıtımındaki düşüşler, artmış laktat üretimi ve dolayısıyla artmış kan laktat seviyeleri ile sonuçlanmaktadır.

Yüksek laktat net olarak tanımlanmamıştır, ancak çoğu çalışmada 2.0 ile 2.5mmol/L arasında cut-off değerleri kullanılırken, "yüksek" laktat, bir dizi çalışmada laktat düzeyi > 4mmol/L olarak tanımlanmıştır.¹⁷⁷⁻¹⁸¹ Laktat ve laktik asit terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılır, ancak laktat (kanda ölçülen bileşen) zayıf bir baz iken, laktik asit buna karşılık olarak asittir. Laktik asidoz genellikle klinik olarak yüksek laktatı tanımlamak için kullanılır, ancak buna karşılık gelen bir asidozun olduğu durumlarda kullanılması gerekmektedir.¹⁸² Çeşitli koşullarda yükselmiş laktatın kesin patofizyolojisi multifaktöriyel, hastaya ve hastalığa özgüdür. Genel olarak, laktat yükselmesine artan üretim, azalan klirens veya her ikisinin bir kombinasyonu neden olabilmektedir. Yüksek laktatın en önemli nedeni şok varlığıdır. Makro ve/veya mikro dolaşım bozukluğuna bağlı hipoperfüzyon, mitokondriyal disfonksiyon (anahtar enzimatik ko-faktörlerin potansiyel eksikliği dahil) ve

hipermetabolik durum katkıda bulunan diğer faktörlerdir.¹⁸³⁻¹⁸⁹ Karaciğer disfonksiyonu hem artışına hem de klirensin azalmasına katkıda bulunabilir. Bu durum hipoperfüzyon durumlarında daha da önemli hale gelir.

Plazma laktat seviyeleri sepsis veya travmalı hastaların risk sınıflandırmasında kullanılmaktadır.^{190,191} Sepsis gibi kritik durumlarda, plazma laktat konsantrasyonu klinik olarak belirgin hemodinamik bozukluktan önce yükselir ve kısa vadeli olumsuz sonuç riski yüksek olan hastaların erken teşhisi için iyi bir araç olarak kabul edilmektedir.¹⁹⁴ Laktat klirensinin %10 veya daha fazla olmasının septik şokta sağkalımı öngördüğü saptanmıştır.^{192,193} Akut pulmoner embolide erken dönemde laktat düzeyindeki yükseklik hastane içi mortalite ve kısa dönemde gelişen emboli komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur.^{18,194} Uykuda solunum bozukluğu hastalıklarında laktat düzeyi araştırılmış ve yüksekliği nokturnal hipoksemi ile ilişkili bulunmuştur.^{19,195}

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamıza 2019 – 2020 yılları arasında İTF Göğüs Hastalıkları İntertisyel Akciğer Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen güncel rehberlere göre tanı almış stabil İPF olguları dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, gündüz alınan arter kan gazında hipoksemik solunum yetersizliği saptanmamış olmak [Parsiyel oksijen basıncı (PaO_2)>60mmHg] olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Böbrek yetmezliği, hepatik yetmezlik, metabolik asidozu olanlar
2. Oksijen dağılımının azaldığı anemi, hemoglobinopati, konjestif kalp yetmezliği olanlar
3. Laktik asit metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar olarak belirlendi.

İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, çevresel ve mesleki maruziyet sorgulaması ve ek hastalıkları, başvuru şikayetleri, semptom süreleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Vücut kitle indeksi Khosla ve Lowe formülü ($\text{weight}[\text{kg}]/\text{height}^2[\text{m}^2]$) ile hesaplandı.

Tüm hastalara spirometri, difüzyon kapasitesi ölçümü, gündüz arter kan gazı analizi ve 6DYT, transtorasik ekokardiyografi, nokturnal oksimetri ve/veya polisomnografi yapıldı.

Spirometri (ZAN 74N, Sydney, Australia) güncel kılavuzların önerdiği standartlara göre uygulanıp yorumlandı.¹⁹⁶ Spirometrik ölçümler (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC) kaydedildi. Karbonmonoksit difüzyon testi (Vyntus Spiro PC, Vyaire Medical, Carefusion Germany, Hoechberg, Almanya) güncel kılavuzların önerdiği standartlara göre uygulanıp yorumlandı.¹⁹⁷ 6DYT’de kan basıncı, parmak ucu oksijen satürasyonu, nabız değerleri ve o anki Borg yorgunluk ve dispne ölçeği değerleri kaydedilerek 50 metrelik koridorda rehberlere uygun olarak uygulandı, test sırasında parmak ucu satürasyon ve nabız monitörize edildi.¹⁹⁸ Test başlangıcında ve bitiminde hastaların parmak ucu oksijen satürasyonu, nabız sayısı, kan basınçları ve Borg skalasına göre dispne ve yorgunluk değerleri ile toplam yürüme mesafeleri kaydedildi. Eforla desatürasyon parmak ucu oksijen saturasyonunda $\geq 4\%$ düşüş veya 90% ’ın altına düşme olarak kabul edildi.^{199–205}

Arter kangazı analizleri oda havasında 15 dakika istirahatte radial arterden alınan örneklerden yapıldı (Radiometer ABL 5, Copenhagen, Denmark). Arter kangazı analizi gün içinde ve nokturnal çalışma sonrasında sabah uyanır uyanmaz olmak üzere 2 defa yapıldı.

Tüm gece polisomnografik değerlendirme Compumedics E cihazı ile yapıldı. Uyku evreleri ve solunumsal olaylar 2012 American Academy of Sleep Medicine rehberine göre belirlendi.²⁰⁶ Polisonografi bulguları deneyimli bir teknisyen tarafından değerlendirildi. Semptom varlığında apne hipopne indeksi (AHİ) ≥ 5 /saat veya semptom olmaksızın AHİ ≥ 15 /saat olması ile OUA tanısı koyuldu. OUA şiddeti hafif (AHİ 5-14/saat), orta (AHİ 15-29/saat) veya ağır (AHİ ≥ 30 /saat) olarak belirlendi. Oksijen desatürasyon indeksi saat başına olan %4'lük desatürasyonların sayısını göstermektedir.²⁰⁶⁻²⁰⁸ Gece boyunca saturasyonun <90 geçtiği süre uyku süresinin ≥ 20 'si ise nokturnal hipoksemi olarak kabul edildi.

Transtorasikekokardiyografi Vivid 7 Dimension cihazı ile deneyimli bir kardiyolog tarafından yapıldı. Pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB), sürekli dalga Doppler ekokardiyografisi kullanılarak triküspit yetersizlik akım hızı (TRV) ve sağ atriyal basınçtan(SAB) $sPAB = 4 (TRV)^2 + SAB$ formülü ile hesaplandı. Sağ atriyal basınç, Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerileriyle inferior vena caval boyutlarına göre hesaplandı.²⁰⁹ 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre PH düşündürülen ekokardiyografik bulgular; zirve triküspit yetersizlik akımı hızı(m/s), sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çap oranı, intraventriküler septumun düzleşmesi, sağ ventrikül çıkış akımı Doppler hızlanma zamanı (m/sn), mid sistolik çentiklenme, erken diyastolik pulmoner yetersizlik akımı hızı (m/sn), pulmoner arter çapı (mm), azalmış inspiratuar kolapsla birlikte inferior kava çapı(mm) ve <50 değişim bulgusu, sağ atrium alanı (cm²) kaydedildi.¹⁵⁸ $sPAB > 40$ mmHg , $TRV \geq 2.9$ m/s veya $TRV \leq 2.8$ m/s ile en az iki farklı kategoriden diğer pulmoner hipertansiyon ekokardiyografik bulguları birlikte olması pulmoner hipertansiyon olarak kabul edildi.

Kompozit fizyolojik indeks (CPI) formülüne göre veriler kaydedildi. Formülü; $CPI = 91.0 - (0.65 \times \text{Beklenen DLCO } \%) - (0.53 \times \text{Beklenen FVC } \%) + (0.34 \times \text{Beklenen FEV1} \%)$ şeklindedir.¹⁴¹

GAP indeksi; cinsiyet (0–1 puan), yaş (0–2 puan), %FVC (0–2 puan) ve %DLCO (0–3 puan) sonuçlarına göre hesaplandı.¹⁴⁴

Hem gündüz alınan hem de nokturnal çalışmanın sabahında uyanır uyanmaz alınan arter kan gazı örneklerinde laktat değeri kaydedildi. Biyokimyasal test sonuçlarından LDH ve proBNP değerleri kaydedildi.

Tüm olguların sözlü ve yazılı onamı alındı ve çalışma boyunca Helsinki Deklerasyonuna uyuldu. Çalışma İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul No:2019/1440)

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler, SPSS 21.0 paket programı (AIMS, İstanbul, Türkiye) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Bağımsız gruplarda karşılaştırma için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İki değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Pulmoner hipertansiyon ve/veya nokturnal hipoksemi ile ilişkili bağımsız değişkenler çoklu regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.



IV. BULGULAR

Gündüz hipoksemisi olmayan 25 İPF olgusu çalışmamıza dahil edildi. Olguların 19'u (%76) erkek, 6'sı (%24) kadındı. Ortalama yaşları 68 ± 7.58 (aralık: 51-84 yıl) idi. Vücut kitle indeksi ortalaması 28.34 ± 3.74 (aralık: 21-39 kg/m^2) idi. Olguların 10 tanesinde vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{kg/m}^2$ idi. Hiçbirinde morbid obezite yoktu ($\geq 40 \text{kg/m}^2$). Olguların 14'ünde (%56) sigara kullanma öyküsü (ortalama 33.8 ± 36.9 paket-yıl) mevcuttu. Dört olgu (%16) aktif sigara içmekteydi. Ek hastalığı olan 17 olgu (%68) mevcuttu. En sık ek hastalık; hipertansiyon (n=15, %60) ve gastroözefagiyal reflü (n=9, %36) idi.

Olguların İPF ilişkili en sık semptomları; öksürük (n=17, %68), nefes darlığı (n=15, %60) idi. Semptomların süresi ortalama 45.36 ± 24.37 ay (aralık: 6-96ay). Tanıdan itibaren geçen süre ortalama 18.6 ± 13.35 (1-60ay). Olguların demografik verileri Tablo5'de verilmiştir.

Tablo 5: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının demografik, fonksiyonel parametreleri

N=25	Ortalama $\pm$ SS, %	Minimum – maksimum
Yaş (yıl)	68 ± 7.58	51 – 84
VKİ (kg/m^2)	28.34 ± 3.74	21 – 39
Öksürük n, %	n=17, %68	
Nefes darlığı n, %	n=15, %60	
Semptom süresi (ay)	45.36 ± 24.37	1-96
Tanıdan itibaren geçen süre (ay)	18.6 ± 13.35	1-60
Sigara kullanımı (paket/yıl)	33.8 ± 36.9	

Ek hastalıklar (%)	n=17, %68	
- Hipertansiyon	n=15, %60	
- GÖRH	n=9, %36	

GÖRH: gastroözefagial reflü hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Fonksiyonel değerlendirmede; ortalama FVC %83.03±15.97 (aralık: %50.90-115), FEV₁ %86.4±14.72 (aralık: %60.8-123.60), DLCO %54.56±14.62 (aralık: 37-91) idi. 6DYT'de başlangıç saturasyonu ortalama %96±2.04, bitiş saturasyonu %91.91±4.46, 6DYM 387.86±86.2m idi. Gündüz alınan arter kan gazında; PaO₂:78.97±9.22mmHg, parsiyel oksijen basıncı (PaCO₂): 38.43±3.76mmHg, laktat 1.26±0.73mmol (aralık: 0.4-4mmol) idi. Sabah uyanır uyanmaz alınan arter kan gazında PaO₂: 79.7±9.65mmHg, PaCO₂: 40.07±2.9mmHg, laktat 1.2±0.55mmol (aralık: 0.6-2.9mmol) idi. Ortalama GAP indeks puanı 2.96±1.24 (aralık: 0-5) ve CPI puanı 39.74±14.45 (aralık: 3.9-57.64) hesaplandı. ProBNP değeri ortalama 124.71±91.31pg/ml (aralık:25.94-408.5pg/ml), LDH değeri 229.08±43.79U/L (aralık:165-353U/L) ölçüldü. Olguların spirometri ölçümleri, arter kan gazı analizleri, 6DYT sonuçları, GAP indeksi ve CPI skorları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının fonksiyonel parametreleri

N=25	Ortalama $\pm$ SS	Minimum - maksimum
GAP indeksi	2.96 $\pm$ 1.24	0 – 5
CPI skoru	39.74 $\pm$ 14.45	3.9 - 57.64
üz PaO ₂ (mmHg)	79.38 $\pm$ 8.29	65.4 - 95.7
Gündüz PaCO ₂ (mmHg)	38.43 $\pm$ 3.76	33.1 - 48.7
SUU PaO ₂ (mmHg)	79.7 $\pm$ 9.65	65 - 97.9
SUU PaCO ₂ (mmHg)	40.07 $\pm$ 2.9	34.1 - 46.5
Gündüz laktat (mmol)	1.26 $\pm$ 0.73	0.4 – 4
SUU laktat (mmol)	1.20 $\pm$ 0.55	0.6 - 2.9
FVC %	86.4 $\pm$ 15.97	50.9-115
DLCO %	54.56 $\pm$ 14.62	37-91
FVC %/DLCO %	1.57 $\pm$ 0.37	0.95-2.57
6DYM(m)	387.86 $\pm$ 86.2	210-560
6DYT Başlangıç SpO ₂ %	%96 $\pm$ 2.04	92-99
6DYT Bitiş SpO ₂ %	%91.9 $\pm$ 4.46	83-99

CPI:

kompozit fizyolojik indeks, PaO₂: parsiyel oksijen basıncı, DLCO: karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: zorlu vital kapasite, GAP: cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, PaCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı, SpO₂: parmak oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu, SUU: sabah uyanır uyanmaz

Transtorasik ekokardiyografide olguların 20'sinde sistolik pulmoner arter basıncı ölçülebildi. Ortalama sistolik pulmoner arter basıncı 32.9 $\pm$ 12.64 mmHg (aralık 14-56mmHg), TRV: 2.59 $\pm$ 0.39m/s (aralık: 1.95-3.30m/s) ölçüldü. Transtorasik ekokardiyografi bulgularına göre yedi olguda (%26.9) PH saptandı (ortalama sPAB: 47.57 $\pm$ 6.21 mmHg, aralık:40-56 mmHg). Bu olguların 5'inde TRV $\geq$ 2.9m/s idi. Pulmoner hipertansiyon saptanan olguların altısında FVC%/DLCO% >1.4, beş tanesinde FVC%/DLCO% >1.6 idi.

Yirmi olguya polisomnografi 5 olguya nokturnal oksimetri yapıldı. Nokturnal saturasyon değerlendirmesinde (n=25); ortalama saturasyon %94.12 $\pm$ 2.2, minimum saturasyon 83.16 $\pm$ 6.36, saturasyonun %90'ın altında geçtiği süre %4.94 $\pm$ 11.32 bulundu. Olguların sadece üçünde saturasyonun %90'ın altında geçtiği süre uykuda geçen sürenin %20'sinden fazla idi (1 olguda %51, 1 olguda%25, 1 olguda %20). Polisomnografi yapılan olguların 17'sinde (%85) OUA tanısı mevcuttu (9 hafif, 3 orta, 5 ağır şiddette). OUA tanılı

olgularda ortalama AHİ: 21.71 ± 16.66 /saat (aralık: 6-59/saat, ODİ: 20 ± 18.22 /saat (aralık: 2-64/saat). Obez olguların %85.7'sinde (n=6/7), obez olmayan olguların %84.6'sında (n=11/13) OUA mevcuttu (p=1). Nokturnal desatürasyon saptanan olguların her üçünde de ağır şiddette OUA tanısı mevcuttu. Polisomnografi nokturnal oksimetri ve ekokardiyografi verileri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının polisomnografi ve ekokardiyografi bulguları

N=25	Ortalama $\pm$ SS	Minimum – maksimum
AHİ /sa	19.05 ± 16.6	4 – 59
ODİ /sa	20 ± 18.22	21 – 39
Nokturnal ortalama SpO ₂	94.12 ± 2.2	89 – 97
Nokturnal minimum SpO ₂	83.16 ± 6.36	63 – 93
Nokturnal SpO ₂ <%90 geçen süre (%)	4.94 ± 11.32	0 – 51
sPAB (mmHg)	32.9 ± 12.64	14 – 56
TRV (m/s)	2.59 ± 0.39	1.95 - 3.30

AHİ: apne hipopne indeksi, ODİ: oksijen desatürasyon indeksi, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SpO₂: parmak oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu TRV: triküspit yetersizlik akımı hızı

Laktat düzeyi kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık göstermedi (gündüz AKG'de laktat: 1.35 ± 0.57 mmol vs. 1.23 ± 0.78 mmol p=0.698, sabah uyanır uyanmaz AKG'de laktat: 1.45 ± 0.82 mmol vs. 1.11 ± 0.42 mmol p=0.381). Nokturnal hipoksemisi saptanan olguların sabah uyanır uyanmaz alınan AKG'deki laktat düzeyleri diğer olgulardan daha yüksekti ancak istatistiksel farklılık saptanmadı (sabah uyanır uyanmaz AKG'de laktat: 1.56 ± 0.61 mmol vs. 1.14 ± 0.54 mmol p=0.202). Gündüz alınan AKG laktat düzeyi nokturnal hipoksemisi olanlarla olmayanlar arasında farklı bulunmadı (gündüz AKG'de laktat: 1.2 ± 0.62 mmol vs. 1.26 ± 0.76 mmol p=0.969). OUA tanısı olan olgularda laktat düzeyleri diğer olgulardan farklı bulunmadı (gündüz AKG'de laktat: 1.34 ± 0.86 mmol vs. 1.10 ± 0.43 mmol p=0.482, sabah uyanır uyanmaz AKG'de laktat: 1.30 ± 0.61 mmol vs. 0.95 ± 0.21 mmol p=0.178). OUA tanısı olan ve olmayan olguların verileri Tablo 8'de, nokturnal hipoksemisi olan ve olmayan olguların verileri Tablo 9'da verildi.

Table 8: Obstrüktif Uyku Apne tanısı olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

	OUA (+) olgular (n=17)	OUA (-) olgular (n=3)	p değeri
Yaş (yıl)	67.52±8.88	67.66±5.85	0.842
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	5/12	0/3	0.539
VKİ (kg/m ²)	27.98±4.16	28±2	0.765
Ek hastalık (%)	64.7	66.6	1
Pulmoner Hipertansiyon (%)	41.7	33.3	1
GAP indeksi	2.82±1.38	3.33±0.57	0.546
CPI skoru	37.89±16.43	43.84±6.14	0.921
FVC %	83.69±17.78	81.43±13.74	0.817
DLCO %	56.29±16.08	51.33±0.57	0.921
Gündüz PaO ₂ (mmHg)	80.1±8.41	82.23±9.7	0.546
Gündüz PaCO ₂ (mmHg)	38.38±0.02	37.86±1.5	0.842
SUU PaO ₂ (mmHg)	80.35±9.5	76.5±9.19	0.573
SUU PaCO ₂ (mmHg)	40.14±3.28	41.15±0.21	1
Uykuda ortalama SpO ₂ (%)	93.88±2.47	94.7±2.08	0.689
Uykuda en düşük SpO ₂ (%)	82.7±7.39	86±1	0.546
Uykuda SpO ₂ <90% geçen süre (%)	7.08±13.3	0.6±0.7	0.546
sPAB (mmHg)	35±14.34	32.33±6.02	0.945
TRV (m/s)	2.64±0.47	2.59±0.27	0.885
Gündüz laktat (mmol)	1.34±0.86	1.1%±0.43	0.765
SUU laktat (mmol)	1.3±0.61	0.95±0.21	0.573

CPI: kompozit fizyolojik indeks, DLCO: karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: zorlu vital kapasite, GAP: cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, PaCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂: parsiyel oksijen basıncı, SpO₂: parmak oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu, SUU: sabah uyanır uyanmaz, TRV: triküspit yetersizlik akımı hızı, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 9: Nokturnal hipoksemi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

	Nokturnal hipoksemi (+) (n=3)	Nokturnal hipoksemi (-) (n=22)	p değeri
Yaş (yıl)	75.7±3.21	66.95±7.43	0.027
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	½	5/17	1
VKİ (kg/m ²)	26.7±2.08	28.57±3.88	0.398
Ek hastalık (%)	100	63.2	0.527
OUA (%)	100	82.3	1
Eforla desatürasyon (%)	66.7	31.8	0.530
PH (%)	100	18.2	0.015
sPAB (mmHg)	50.33±3.05	29.82±11.02	0.012
TRV (m/s)	3.12±0.12	2.53±0.36	0.011
6DYM (m)	360±183.84	390.65±79.65	0.853
FVC (%)	81.06±28.52	83.3±14.6	0.969
DLCO (%)	48.33±4.16	55.41±15.37	0.606
FVC % / DLCO %	1.86±0.39	1.41±0.25	0.007
GAP indeksi	3.66±1.15	2.86±1.24	0.398
CPI skoru	47.97±3.75	38.62±15.04	0.03
Gündüz PaO ₂ (mmHg)	70.73±10.71	80.09±8.68	0.151
Gündüz PaCO ₂ (mmHg)	39.735±5.42	38.25±3.62	0.844
SUU PaO ₂	76.21±9.84	81.79±9.23	0.155
SUU PaCO ₂	39.88±3.18	40.19±2.82	0.347
AHİ / sa	51.33±11.59	13.35±9	0.021
ODİ /sa	55±11.53	13.44±9.47	0.02
Gündüz laktat (mmol)	1.2±0.62	1.26±0.76	0.969
SUU laktat (mmol)	1.56±0.61	1.14±0.54	0.202
ProBNP (pg/dl)	227.56±160.27	108.47±69.52	0.032

LDH (U/L)	237.67±36.63	227.91±45.30	0.606
Yakınma süresi (ay)	78±59.39	26.21±16.11	0.008

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, AHI: apne hipopne indeksi, BNP: beyin natriuretik peptid, CPI: kompozit fizyolojik indeks, DLCO: karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: zorlu vital kapasite, GAP: cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, LDH: laktat dehidrogenaz, ODİ: oksijen desatürasyon indeksi, OUA: obstrüktif uyku apne, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, PaCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂: parsiyel oksijen basıncı, PH: pulmoner hipertansiyon, SpO₂: parmak oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu, SUU: sabah uyanır uyanmaz, TRV: triküspit yetersizlik akımı hızı, VKİ: vücut kitle indeksi

Hiperkapnisi olan iki olgunun laktat düzeyi diğerlerine göre yüksek idi ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (gündüz AKG'de laktat: 1.00±0.70mmol vs. 1.28±0.74mmol p=0.672, sabah uyanır uyanmaz AKG'de laktat: 1.8±0.42mmol vs. 1.14±0.53mmol p=0.241). PH saptanan 7 olgunun laktat düzeyi diğerlerine göre farklılık göstermedi (gündüz AKG'de laktat: 1.04±0.50mmol vs. 1.34±0.80mmol p=0.276, sabah uyanır uyanmaz AKG'de laktat: 1.24±0.52mmol vs. 1.18±0.58mmol p=0.807). PH tanısı olan ve olmayan olguların verileri Tablo 10'da verildi.

Tablo 10: Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

	PH (+) olgular (n=7)	PH (-) olgular (n=18)	p değeri
Yaş (yıl)	70.28±6.26	67.11±8.02	0.357
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	2/5	4/14	1
VKİ (kg/m ²)	28.14±2.19	28.42±4.24	1

Ek hastalık (%)	71.4	66.7	1
OUA (%)	83.3	85.7	1
NH (%)	28.6	0	0.07
Eforla desatürasyon (%)	57.1	44.4	0.673
6DYM (m)	368±110.54	393.71±80.86	0.648
FVC (%)	79.7±18.59	84.33±15.22	0.571
DLCO (%)	48±7.28	57.11±16.08	0.065
FVC % / DLCO %	1.68±0.41	1.54±0.36	0.244
GAP indeksi	3.42±1.13	2.77±1.26	0.236
CPI skoru	46.96±7.82	36.93±15.63	0.046
Gündüz PaO ₂ (mmHg)	73.65±8.55	80.99±9.66	0.055
Gündüz PaCO ₂ (mmHg)	40.11±3.82	40.06±2.57	0.745
SUU PaO ₂ (mmHg)	76.55±9.59	80.99±9.66	0.234
SUU PaCO ₂ (mmHg)	40.11±3.82	40.06±2.57	0.664
Uykuda ortalama SpO ₂ (%)	92.86±2.67	94.61±1.85	0.125
Uykuda en düşük SpO ₂ (%)	79.43±9.37	84.61±4.28	0.270
Uykuda SpO ₂ <90% geçen süre (%)	14.48±18.15	1.22±2.19	0.006
AHI / sa	31.17±23.64	14.69±9.92	0.028
ODİ /sa	31.5±26.96	14.69±9.92	0.059
Gündüz laktat (mmol)	1.04±0.5	1.34%±0.8	0.423
SUU laktat (mmol)	1.24±0.52	1.18±0.58	0.951
ProBNP (pg/ml)	160.48±127.49	111.3±74.51	0.406
LDH (U/L)	246.57±56.65	222.28±37.42	0.324

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, AHI: apne hipopne indeksi, BNP: beyin natriuretik peptid, CPI: kompozit fizyolojik indeks, DLCO: karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: zorlu vital kapasite, GAP: cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, LDH: laktat dehidrogenaz, NH: Nokturnal hipoksemi, ODİ: oksijen desatürasyon indeksi, OUA: obstrüktif uyku apne, PaCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂: parsiyel oksijen basıncı, SpO₂:

parmak oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu, SUU: sabah uyanır uyanmaz, VKİ: vücut kitle indeksi

Eforla desatürasyon saptanan 9 olgunun gündüz AKG'de laktat düzeyi diğerlerine göre daha yüksekti (gündüz AKG'de laktat: 1.42 ± 0.38 mmol vs. 1.16 ± 0.87 mmol $p=0.049$, sabah uyanır uyanmaz AKG'de laktat: 1.38 ± 0.68 mmol vs. 1.08 ± 0.44 mmol $p=0.379$). Eforla desatüre olan ve olmayan olguların verileri Tablo 11'de verildi.

Tablo 11: Eforla desatürasyonu olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

	Eforla desatürasyon (+) (n=9)	Eforla desatürasyon (-) (n=16)	p değeri
Yaş (yıl)	72.66 $\pm$ 5.19	65.37 $\pm$ 7.57	0.012
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	4 / 5	2 / 14	0.142
VKİ (kg/m ²)	2.77 $\pm$ 2.99	28.66 $\pm$ 4.16	0.559
Ek hastalık (%)	88.9	56.2	0.182
OUA (%)	100	80	0.539
NH (%)	11.1	6.2	1
PH (%)	44.4	18.7	0.181
sPAB (mmHg)	39 $\pm$ 16.47	29.62 $\pm$ 9.16	0.183
TRV (m/s)	2.68 $\pm$ 0.47	2.55 $\pm$ 0.36	0.750
6DYM (m)	350 $\pm$ 103.15	402.06 $\pm$ 77.9	0.294
FVC (%)	82.12 $\pm$ 15.29	83.55 $\pm$ 16.81	0.718
DLCO (%)	44.44 $\pm$ 6.46	60.25 $\pm$ 14.96	0.001
FVC% / DLCO% >1.6	1.86 $\pm$ 0.39	1.41 $\pm$ 0.25	0.007
FVC% / DLCO% >1.6 (%)	77.8	18.7	0.009
GAP indeksi	3.55 $\pm$ 0.88	2.62 $\pm$ 1.31	0.046
CPI skoru	48.88 $\pm$ 5.94	34.6 $\pm$ 15.39	0.007

Gündüz PaO ₂ (mmHg)	72.08±8.09	82.84±7.54	0.002
Gündüz PaCO ₂ (mmHg)	39.37±4.3	37.9±3.46	0.487
SUU PaO ₂ (mmHg)	76.21±9.84	81.79±9.23	0.155
SUU PaCO ₂ (mmHg)	39.88±3.18	40.19±2.82	0.347
Uykuda ortalama SpO ₂ (%)	93.22±1.98	94.63±2.21	0.095
Uykuda endüşük SpO ₂ (%)	78.22±7.19	85.94±3.78	0.001
Uykuda SpO ₂ <90% geçen süre (%)	6.35±8.91	4.14±12.68	0.121
AHI / sa	26±20.77	16.73±15.10	0.306
ODİ /sa	33.6±20.65	15.14±15.22	0.026
Gündüz laktat (mmol)	1.42±0.38	1.16±0.87	0.049
SUU laktat (mmol)	1.38±0.68	1.08±0.44	0.379
ProBNP (pg/dl)	159.67±112.89	104.74±73.66	0.238
LDH (U/L)	238.33±52.16	223.88±39.21	0.559

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, AHI: apne hipopne indeksi, BNP: beyin natriuretik peptid, CPI: kompozit fizyolojik indeks, DLCO: karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: zorlu vital kapasite, GAP: cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, LDH: laktat dehidrogenaz, NH: Nokturnal hipoksemi, ODİ: oksijen desatürasyon indeksi, OUA: obstrüktif uyku apne, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, PaCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂: parsiyel oksijen basıncı, PH: pulmoner hipertansiyon, SpO₂: parmak oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu, SUU: sabah uyanır uyanmaz, TRV: triküspit yetersizlik akımı hızı, VKİ: vücut kitle indeksi

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında sabah uyanır uyanmaz alınan AKG'deki laktat düzeyi ile korelasyon gösteren parametreler; uyku süresindeki minimum saturasyon (Rs=-0.490, p=0.015), nokturnal desatürasyon yüzdesi (Rs=0.445, p=0.029), AHI (Rs=0.537, p=0.018) ve ODİ (Rs=-0.674, p=0.002).(Tablo 12)

Nokturnal hipoksemi parametreleri, eforla desatürasyon ve pulmoner hipertansiyon varlığı ile oluşturulan modelde çoklu regresyon analizinde laktat düzeyinin sadece nokturnal hipoksemi ile bağımsız ilişkili olduğu saptandı (p=0.034).

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında gündüz alınan AKG'deki laktat düzeyi sabah uyanır uyanmaz alınan AKG'deki laktat düzeyi (Rs=0.604, p=0.002) ve 6DYT'deki

desatürasyon ($R_s=0.401$, $p=0.047$) ile korelasyon gösterirken diğer hiçbir patametre ile ilişkili bulunmadı.

sPAB ile nokturnal ortalama SpO_2 arasında korelasyon saptandı ($r=-0.497$, $p=0.026$). PH varlığı ile NH varlığı arasında ($r=0.592$, $p=0.002$) ve $FVC\%/DLCO\%>1.6$ arasında ilişki saptandı ($r=0.400$, $p=0.048$). Ayrıca $FVC\%/DLCO\%>1.6$ ile CPI ($R= -430$, $P= 0.032$) ve eforla desatürasyon varlığı ($r=0.578$, $p=0.002$) arasında anlamlı ilişki saptandı. 6DYT başlangıç ve bitiş SpO_2 'leri ve 6DYM CPI ile korelasyon göstermekteydi (sırasıyla; $R_s=-557$, $p=0.006$, $R_s=-660$, $p=0.001$, $R_s=-533$, $p=0.009$).

Tablo 12: Sabah uyanır uyanmaz arter kan gazındaki laktat düzeyi ile korelasyon gösteren değişkenler

SUU Laktat	R_s	p
Uykuda $SpO_2 < \%90$ geçen süre %	0.445	0.029
Uykuda ortalama minimum SpO_2	0.490	0.015
AHI /sa	0.537	0.018
ODİ /sa	-0.674	0.002

SUU: sabah uyanır uyanmaz, SpO_2 : parmak oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu, AHI: apne hipopne indeksi, ODİ: oksijen desatürasyon indeksi

V. TARTIŞMA

Gündüz hipoksemisi olmayan İPF olgularımızda oldukça yüksek oranda uykuda solunum bozukluğu belirlendi. Olgularımızın %85'inde OUA saptandı. Transtorasik ekokardiyografi bulgularına göre %26.9 PH saptandı. PH saptanan olguların 6'sında $FVC\%/DLCO\% >1.4$ idi. Nokturnal hipoksemi olguların %12'sinde mevcuttu. Sabah uyanır uyanmaz alınan AKG'deki laktat düzeyi uyku süresindeki minimum saturasyon, nokturnal desatürasyon yüzdesi, AHI ve

ODİ ile korelasyon göstermekteydi. Nokturnal hipoksemi varlığı ile PH arasında ilişki saptandı. Olguların %36'sında eforla desatürasyon olmaktadır ve bu olguların gündüz alınan AKG'deki laktat düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti.

İdiyopatik pulmoner fibrozis prognozu oldukça kötü bir hastalıktır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan eforla desatürasyon, nokturnal hipoksemi ve PH prognozu kötüleştirerek mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle hastalarda henüz gündüz istirahatte hipoksemi ortaya çıkmadan eforla ve/veya nokturnal hipokseminin erken tespiti ve oksijen desteğinin sağlanması hastalık seyrine olumlu etki yapacaktır. Ancak İPF olgularında eforla desatürasyon ve nokturnal hipokseminin pulmoner hipertansiyonla ilişkisi net ortaya konulmadığı gibi bu durumları öngören belirteçler de tanımlanmamıştır.

Yakın zamanlarda yayınlanan çalışmalarda başta İPF olmak üzere İAH olan olgularında uykuda solunum bozuklukları insidansında artış bildirilmiştir.²¹⁰⁻²¹³ İAH hastalarında bildirilen OUA prevalansı için geniş bir aralık %17-%88 bildirilmiştir. Bunun nedeni dahil edilen popülasyonlardaki obezite, hastalık çeşidi, etnik köken ve kortikosteroid tedavisinin yaygınlığı gibi farklılıklardır.^{210,213-217} İPF olgularında OUA sıklığının belirgin arttığını gösteren üç prospektif çalışmada OUA sıklığı %59-90 arasında bildirilmiştir.^{9,210,215} Restriktif akciğer hastalıklarında, azalmış akciğer volümleri üst hava yolu stabilitesini azaltabilir ve üst hava yollarında azalan traksiyon nedeniyle direnci artırabilir. Bu değişiklikler, özellikle REM uykusu sırasında üst hava yolu kollapsını kolaylaştırabilir. Ayrıca interkostal kasların hareketsizliği nedeniyle fonksiyonel rezidüel kapasite daha da azalır.^{165,166,218,219} Bu faktörler İPF'de OUA gelişimi ile ilişkili olarak kabul edilse de pek çok faktörün de katkısı söz konusu olabilir. Bu nedenle OUA ile İPF arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığı net değildir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında OUA için farkındalığın artırılmasını vurgulayan ilk çalışma, Mermigkis ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmadır.²¹⁴ Bu çalışmada polisomnografi için sevk edilen 18 İPF olgusunun 15'inde OUA saptanmıştır. Ancak İPF olgularında OUA sorgulamasının az yapıldığı ve az sayıda olgunun uyku laboratuvarlarına yönlendirildiği belirtilmiştir. Obezite ve solunum fonksiyon testi bozukluğunun ağırlığı OUA için prediktif faktörler olarak kabul edilmiştir. İPF'de OUA'yı araştıran ilk prospektif çalışma Lancaster ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 50 İPF olgusunun %88'inde OUA saptanmıştır.²¹⁵ Bu çalışmada olguların % 68'inde orta-şiddetli OUA vardı. Öne sürülen mekanizmanın aksine bu çalışmada FVC ve AHİ arasında ters bir ilişki gösterilememiştir. Bunun nedeni oturur pozisyonda yapılan solunum fonksiyon testlerinin uyku sırasındaki volümleri yansıtmaması olabilir. Antifibrotik tedaviler

öncesindeki erken dönemlerde yapılan çalışmalarda bazı olguların kortikosteroid gibi boyun bölgesinde yağ birikimine neden olan tedavileri kullanıyor olması yüksek sonuçların nedeni olabilir. Kortikosteroid tedavisi almayan İPF olgularının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada; 34 İPF olgusunun %59'unda (%44 hafif, %15 orta şiddetli) OUA mevcuttu.²¹⁰ Kolilekas ve ark tarafından yapılan bir çalışmada yeni tanı konulmuş 31 İPF hastasında %38.7 hafif ve (%51.6) orta ila şiddetli OUA saptandı.⁹ Kliniğimizde yapılan bir çalışmada OUA'nın İPF'de sık görülen bir komorbidite olduğu gösterilmiştir ve 17 İPF olgusunun 14'ünde (%82.3) OUA bildirilmiştir.²¹³ İleri evre İPF olgularının dahil edilmediği çalışmamızda da oldukça yüksek oranda (%85) OUA saptadık. OUA çoğunlukla (%52.9) hafif şiddette idi. Çalışmamızda OUA olan ve olmayan olgular arasında FVC, DLCO, CPİ ve GAP parametreleri anlamlı farklılık göstermedi.

Sistematik bir derlemede beklenildiği gibi vücut kitle indeksi yüksek olan İPF'li hastalarda OUA daha yüksek oranda görülmüştür.⁵ İPF'li hastalarda OUA prevalansını %61 olarak bildiren bir ABD çalışmasında OUA sadece orta ve şiddetli obezitesi olan İPF hastalarında gözlenmiştir. (VKİ:35.3-44.3kg/m²).²¹⁴ OUA prevalansını %88 saptayan başka bir ABD çalışmasında, OUA olan hastalarda ortalama vücut kitle indeksi (33 ± 6.7kg/m²) olmayanlardaki ortalama vücut kitle indeksine (26 ± 2kg/m²) göre istatistiksel anlamlı (p = 0.05) olarak daha yüksek saptanmıştır.²¹⁵ Çalışmalarda vücut kitle indeksinin AHİ ile pozitif korelasyon gösterdiği fakat bu korelasyonun zayıf olduğu saptanmaktadır. Çalışmamızda olguların ortalama vücut kitle indeksi 28.34±3.74kg/m² idi. Olguların %40'ında obezite mevcuttu. Ancak obez olmayan olgularda da OUA benzer şekilde yüksekti.

Hem bizim çalışmamız hem de önceki çalışmalardaki verilere göre İPF hastalarında OUA sıklığı normal popülasyona göre oldukça yüksek bulunmuştur. İPF'nin daha sık görüldüğü 60 yaş üstü popülasyonda OUA sıklığı da artmaktadır. Uyku Kalp Sağlığı Çalışmasından (SHHS) elde edilen verilere göre 60-69 yaş grubunda, hafif ve orta-şiddetli OUA prevalansı sırasıyla %32 ve %19'dur.²²⁰

Obstrüktif uyku apne, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile potansiyel ilişkisi nedeniyle İPF'deki en önemli komorbiditelerden biridir.^{221,222} Bozulmuş uyku kalitesinin İPF hastalarında yorgunluk, egzersiz dispnesi gibi nedenlerle zaten bozulmuş olan yaşam kalitesinin daha da kötüleşmesine neden olur.^{223,224}

Günümüzde İPF için küratif bir tedavi bulunmadığı göz önünde bulundurulursa uykuda solunum bozukluklarının erken tespit edilip etkin tedavi edilmesinin hastaların yaşam süresini uzatabileceği ve yaşam kalitelerini arttırabileceği düşünülebilir. Yakın tarihli bir çok merkezli çalışmada Mermigkis ve ark orta – ağır şiddetli OUA tanılı 92 İPF olgusunda CPAP

tedavisinin yaşam süresine etkisini araştırmıştır.¹⁷⁴ CPAP tedavisi öncesinde ve tedavinin 1. yılında yapılan değerlendirmelere göre, CPAP tedavisine iyi uyum gösterenlerde tüm yaşam kalitesinde ve diğer uyku ilişkili anketlerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterirken, CPAP uyumu zayıf olanlarda ölçeklerin çok azında küçük iyileşmeler görülmüştür. Tedavi başlangıcından sonraki 24 aylık takip süresinde, zayıf CPAP uyumu grubundan üç hasta ölmüş, oysa iyi CPAP uyum grubundan tüm hastalar hayatta kalmıştır. Bu çalışma OUA gibi komorbiditelerin tedavisinin, ölümcül bir hastalık olan İPF'deki mortaliteyi de etkileyebileceğine dair ilk kanıttır.¹⁷⁴

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında bir diğer uykuda solunum bozukluğu da nokturnal hipoksemdir. OUA ile birlikte veya tek başına nokturnal desatürasyon özellikle İPF'li hastalarda olmak üzere İAH olan hastalarda siktir.²²⁵⁻²²⁷ Corte ve arkadaşları İAH olan olguların %36'sında uyku süresinin %10'undan fazlasında SpO_2 'nin <90 olduğunu gösterdi.²²⁶ İPF hastalarında nokturnal desatürasyon olayları OUA'nın bir sonucu olabilse de, OUA'dan bağımsız da ortaya çıkabilir. Nokturnal desatürasyon özellikle ağır İPF olgularında belirgindir ancak genellikle araştırılmayan ve tedavisiz kalan bir sorundur.²²⁸ Bir çalışmada; OUA saptanmayan 14 İPF olgusunda uyku sırasında saturasyon <90 geçen süre toplam uyku süresinin ortalama 12.4 ± 22.7 'si olarak saptanmış, ortalama en düşük oksijen saturasyonu %85 saptanmış. Bu bulgular OUA olan İPF olgularıyla benzer bulunmuş.²¹² Pitsiou ve ark. prospektif çalışmasında 23'ünde normal AHİ saptanan 33 İPF olgularının tamamında anlamlı nokturnal hipoksemi gösterilmiş.²²⁹ Bu kohorttaki olguların sadece 2'sinde AHİ >15 /sa idi. Perez-Padilla ve arkadaşlarında hiçbirinde OUA saptanmadığı halde İAH olgularının yaklaşık %50'sinde gece boyunca saturasyonun <90 olduğu süre averajın üzerindeydi.²³⁰ Bizim çalışmamızda nokturnal hipoksemisi olan tüm olgularımızda OUA mevcuttu. Çalışmamızda OUA olmayan sadece 3 olgu vardı ve bu olgularda nokturnal hipoksemi saptanmadı. İPF olgularında nokturnal hipokseminin daha büyük çalışmalarda etnik köken, vücut kitle indeksi, OUA varlığı gibi potansiyel değişken göz önünde bulundurularak araştırılması gereklidir.

Bozulmuş gaz değişimi, İPF patofizyolojisinde önemli bir özelliktir. Akciğer hacimlerinin aksine, egzersiz ve uyku sırasındaki anormal gaz değişimi İPF hastalarında PH ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Uyku sırasındaki oksijen desatürasyonu ve minimum SpO_2 seviyelerinin İPF'de fonksiyonel parametrelerle (Total akciğer kapasitesi, DLCO, 6DYT, sağ ventrikül sistolik basıncı) ve sürvi ile ilişkisi gösterilmiş.⁹ İlginç bir şekilde, gündüz PaO_2 düzeyleri uyku sırasındaki desatürasyonu öngörememektedir.^{229,231} Gündüz hipoksemi (istirahatte veya efor sırasında) ile nokturnal hipoksemi arasında zayıf bir ilişki

saptanmıştır.²²⁶ Ayrıca, İAH'de gece desatürasyonunun, akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın ciddiyeti ile zayıf bir ilişki olduğunu bildiren az sayıda çalışma mevcuttur.^{225,226}

Nokturnal hipoksemi teorik olarak vazokonstriksiyonu şiddetlendirebilir ve pulmoner dolaşımda vasküler yeniden yapılanmaya neden olur. Bu da PH ortaya çıkmasına neden olur. İPF olgularında ODİ'nin PH ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²²⁶ İPF'de PH'ye katkıda bulunduğu düşünülen mekanizmalar değişiklik gösterir ve hipoksik vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, damar ablasyonu, vasküler oklüzyon ve kompresyonunu içerir. Nokturnal hipoksemi veya eforla desatürasyon, İAH'da PH gelişiminde önemli bir rol oynayabilir ancak bu konuda az sayıda çalışma vardır. Nokturnal hipoksemi ile PH arasındaki olası ilişkiyi araştıran prospektif bir çalışmada uyku sırasındaki en düşük SpO₂'nin sürvi ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹ Başka bir prospektif çalışmada 33 İPF olgusunda uyku sırasındaki ortalama SaO₂ ile sağ ventrikül sistolik basıncı arasında korelasyon saptanırken FVC ve gündüz PaO₂ ile korelasyon gösterilemedi.²²⁹

İdiyopatik pulmoner fibrozisde bir diğer önemli komorbidite pulmoner hipertansiyondur. Hastalığın ileri döneminde ortaya çıkan hipoksemik solunum yetersizliğinin bir sonucudur. Diğer taraftan eşlik eden kardiyovasküler komorbiditeler, uykuda solunum bozuklukları ve eforla desatürasyonun da PH oluşmasına katkısı bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında OUA'da, tekrarlayan nokturnal arteriyel oksijen desatürasyonu, hiperkapni ve PH ile ilişkilidir.²³²⁻²³⁴ Hipoksemide endotelial nitrik oksidi azaltır sentaz (eNOS) ekspresyonu ve nitrik oksit seviyesi ve pulmonerde endotelin-1 ekspresyonunu artırır, böylece vasküler tonusun artmasına, yeniden şekillenmeye, proliferasyona ve endotel hasarına neden olur.²³⁵

Pulmoner hipertansiyon İPF'deki prevalansı %32-85 olarak bildirilmiştir.^{10,158} Çalışmalardaki farklı hasta popülasyonları ve hastalık şiddetindeki farklılıklar ve PH tanı yönteminin ve kriterinin farklı olması prevalansın geniş aralıkta olmasına neden olmaktadır. İdiyopatik pulmoner fibrozde oPAB ≥ 25 mmHg olan olgu sıklığı ilk değerlendirme sırasında %8-15, ileri hastalıkta %30-50 ve son evre hastalıkta >60 rapor edilmiştir.^{160,236,237} Bir çalışmada, nakil açısından değerlendirilen hastaların %36'sında PH mevcutken aynı hasta grubunda nakil sürecinde %85 PH saptanmıştır.²³⁸ Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu ileri evre hastalığı olan veya nakil adayı olan İPF hastalarında PH sıklığını araştırmıştır.²⁰⁶ Ekokardiyografi ve BT'de genişlemiş ana pulmoner gibi invazif olmayan yöntemlerin, akciğer hastalıklarında PH tespit etmedeki doğruluğu sınırlıdır.^{7,162} Bu nedenle tanıdan daha çok tarama görevi görürler. Ekokardiyografi, 6DYM, pulse oksimetresi ile ölçülen oksijen

satürasyonu gibi noninvazif tanı testleri İPF hastalarında PH'yi tespit etmede yetersiz bulunmuştur.²³⁹ Diğer taraftan ekokardiyografi ile yapılmış çalışmalarda yüksek PH prevalansı saptanmıştır.⁷ İPF olgularında PH saptandığında vazodilatör tedavi önerilmemektedir. Bu nedenle bu olgulara rutin sağ kalp kateterizasyonu yapılması önerilmemektedir. İPF çalışmalarında çoğunlukla PH değerlendirmesi ekokardiyografi ile yapılmaktadır. Çalışmamızda da PH tanısı için ekokardiyografi kullanılmış olmasına rağmen literatüre kıyasla daha az oranda PH saptadık. Çalışmamızdaki PH sıklığının literatürdeki bazı çalışmalara kıyasla daha düşük olmasının bir sebebi gündüz hipoksemisi olmayan hastaları dahil etmiş olmamız olabilir. Diğer taraftan nokturnal hipoksemisi olan olgu sayısının az olması olabilir.

Kombine pulmoner fibroz ve amfizem li hastalarda PH ortaya çıkma olasılığı İPF'ye göre daha fazladır ve prevelans %30-50 bildirilmiştir.²⁴⁰ Bu olgularda daha belirgin olarak düşen DLCO ve ciddi hipoksemi PH'ye katkıda bulunmaktadır. KPFA'daki PH fonksiyonel kısıtlılık ve kötü sağkalım ile ilişkilidir.^{240,241} Çalışmamızda hiçbir olgumuzda KPFA tanısı ve hipoksemi bulunmamaktaydı.

Hem OUA'da hem de İPF'de PH sıklığında artış beklenmektedir. Olgu grubumuzun çoğunluğunda ikisinin birlikte bulunması PH sıklığının saptanandan daha yüksek olması gerektiğini düşündürmektedir. Klinik olarak tanımlanabilir kardiyopulmoner hastalığı olmayan OUA'da PH prevalansı %20-40 olarak bulunmuştur.²⁴² SKK uygulanan OUA'lı 83 hastanın retrospektif analizinde olguların %70'inde PH saptanmış.²⁴³ Bu olguların %46.5'sında ağır şiddette PH (ortalama PAB $\geq$ 40 mmHg) mevcutmuş. Olguların %21.7'si pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı almış. PH olan olgularda nokturnal hipoksemi belirgin olarak daha fazla bulunmuş. PH olan ve olmayanlarda AHI farklı bulunmamış. Hastaların çoğunda hafif veya orta derecede yükselmeler saptanmış. Şiddetli PH hastalarında daha fazla nokturnal desatürasyon, daha kötü hemodinamik parametreler ve daha fazla mortalite görülmüş. Sağ ventriküler sistolik basınç, vücut kitle indeksi, kadın cinsiyeti ve gece desatürasyonunun süresi PH'nin en güçlü belirleyici faktörleri olarak saptanmış. Bu veriler ışığında bizim çalışmamızda da OUA sıklığının oldukça yüksek olması İPF'de PH varlığına komorbiditelerin etkisinin yadsınamayacağını ve gerçek yaşam verilerinde bu faktörün hariç tutulamayacağını göstermektedir.

İdiyopatik pulmoner fibroziste PH patogenezi net anlaşılamamıştır. Kronik akciğer hastalıklarında PH'ye yol açan mekanizmanın hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun kalıcı medial hipertrofiye yol açması olduğu görüşü hakimdir. İAH olan hastaları içeren bir çalışmada, güçlü bir vazokonstrüktör ve mitojen olan arteriyel endotelin-1 seviyelerinin

uykudaki desatürasyonlar sırasında önemli ölçüde yüksek olduğu bulundu ve PaO₂ ile negatif korelasyonu ve ortalama PAB ile korelasyonu gösterildi.⁸ İPF hastalarından oluşan prospektif bir kohortta nokturnal hipoksemi ile PH arasındaki ilişki araştırılmış. Hiçbiri oksijen desteği almayan otuz üç ardışık İPF hastasına taşınabilir uyku cihazı ile sınırlı bir uyku çalışması yapılmış. PH varlığı ekokardiyografi ile ölçülen sPAB'ın >36mmHg olması olarak tanımlanmış. Bu çalışmada PH %57 olarak saptanmış ve nokturnal SpO₂ ile sPAB arasında negatif korelasyon gösterilmiş ($r=-0.580$, $p=0.002$). Egzersiz sonrası SpO₂'nin normale dönme zamanı ile sPAB arasında anlamlı korelasyon gösterilmiş ($r=0.633$, $p=0.005$).²²⁹ Benzer şekilde çalışmamızda da sPAB uykuda ortalama SpO₂ ile korelasyon ($r=-0.497$, $p=0.026$) göstermekteydi. PH varlığı ile NH varlığı arasında ilişki saptandı.

İdiyopatik pulmoner fibroziste PH varlığı kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.^{6,7,244-246} İPF hastalarında çoğunlukla hafif şiddette PH görülür. Ağır şiddette PH (> 40 mmHg) görülme sıklığı transplantasyon için listelenen İPF'li hastaların sadece yaklaşık %10'unda gösterilmiştir.²³⁷ Uzun süreli bir çalışmada, oPAB'nin her yıl yaklaşık 1.8mmHg arttığı ve ileri evre İPF hastalarında PH'de hızlı ilerleme olduğu bildirilmiştir.²⁴⁷ İPF hastalarının fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi olumsuz etki yaratmaktadır.^{248,249} Şaşırtıcı bir şekilde, PH şiddeti ile akciğer fonksiyon bozukluğu veya YÇBT'deki fibrozis skoru arasında sınırlı bir korelasyon vardır.^{6,7,160,237,250} PH ayrıca ilerlemiş İPF'de artmış akut alevlenme riski ile ilişkili olabilir.²⁵¹ Fibrotik idiyopatik interstisyel pnömonilerdeki PH'de sağkalım idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyondan daha kötüdür.²⁵² Çalışmamızda da sPAB'nin İPF için prognostik belirteçlerden CPI ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Solunum fonksiyon testleri, DLCO ve 6DYM ile ilişki gösterilememiştir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında uzun süreli oksijen tedavisinin PH üzerindeki etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Nokturnal hipokseminin düzeltilmesinin PH'yi engellediğine dair de net kanıtlar yoktur. Nokturnal hipokseminin tespiti ve oksijen takviyesinin potansiyel bir yararı, gündüz yorgunluğunun iyileştirilmesi ve böylece yaşam kalitesinde önemli ölçüde iyileşme olabilir. Yorgunluk, İPF'de en sık bildirilen semptomlardan biridir.²⁵³ İPF hastalarında uykuda ortalama saturasyon ile yorgunluk skorları arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir.²⁵⁴

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında egzersiz kapasitesi genellikle 6DYM ile değerlendirilir. 6DYM'nin İPF olgularında prognoz ve mortalitenin önemli bir prediktörü olduğu gösterilmiştir.^{12,14,255} Egzersiz dispnesi ve egzersiz sırasındaki desatürasyon İPF'nin prognozunu olumsuz etkileyen parametrelerdir.^{11,256,257} Çoğunluğu İPF olan İAH olgularının

dahil edildiği bir çalışmada eforla desatürasyon %54 olguda gösterilmiştir ve bu olguların büyük çoğunluğunda FVC >%50'dir.²⁵⁸ İPF tanılı 81 hastada yapılan bir çalışmada, 6DYM ve en düşük SpO₂ değerinden oluşan bir bileşik indeks ile ölüm riskinin bu parametrelerin tek başına kullanımından daha kesin öngörüldüğü gösterilmiştir.²⁵⁷ Bir çalışmada İPF olguları için 6DYT sırasında %10 veya daha fazla desatürasyon mortalite ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir.²⁵⁹ Aynı şekilde efor sırasındaki en düşük saturasyon ≤%88 olmasının daha fazla prognostik önemi olduğu gösterilmiştir.^{11,260} İAH'da 6DYT'de SpO₂ <% 88'e düşen olgularda, bu seviyeye düşmeyenlere göre yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, solunum fonksiyonları ve istirahat saturasyonundan bağımsız olarak ölüm riskinde 4 kat artış saptanmıştır.¹¹ Birçok çalışmada eforla desatürasyon PH'nin prediktörüdür.^{10,261}

Egzersiz sırasında desatüre olan olguların uykuda da desatüre olacağı düşünülebilir ancak uyku sırasındaki desatürasyonların efor desatürasyonlarından bağımsız olduğuna işaret eden çalışma sonuçları bulunmaktadır.^{9,262,263} Eforla desatürasyon tanımlaması klinik çalışmalarda büyük farklılıklar gösterir. Geçmiş çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda eforla desatürasyon tanımlaması başlangıç saturasyonundan %4 azalma veya SpO₂'nin %90'ın altına düşmesi olarak alınmıştır.¹⁷⁴⁻¹⁸⁰ Bu tanımlama literatürdeki bazı çalışmalarda %4'lük azalma ya da %88'in altına düşme şeklindedir.^{11,258,260,264} Çalışmamızdaki olguların sadece 3 tanesinde 6DYT'de SpO₂ sırasında %88'in altına düştü. 6DYT'de desatüre olan olgular daha yaşlıydı, istirahat oksijeni, difüzyon kapasiteleri, uyku sırasındaki minimum saturasyonları daha düşüktü ve ODİ daha yüksekti. Mortalite değerlendirmesi yapmadık ancak İPF'de prognostik belirteçler olan GAP ve CPI skorları eforla desatüre olan olgularımızda daha kötüydü. 6DYT başlangıç-bitiş saturasyonları ve 6 dakika yürüme mesafesi CPI ile korelasyon göstermekteydi.

İdiyopatik pulmoner fibroziste nokturnal hipoksemiye ve/veya eforla desatürasyonu öngören ideal belirteç tanımlanmamıştır. Gündüz hipokseminin ve hiperkapninin nokturnal hipokseminin göstergesi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{225,263,265,266} Ancak akciğer restriksiyonunun şiddetinin ve eforla desatürasyonun nokturnal hipoksemi ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.^{225,226,263,266,267} Trakada ve ark. PH patogenezinde önemli bir vazoaaktif peptid olan endotelin-1 (ET-1) düzeyinin İAH hastalarında PH varlığında uyanıklıkta serumda yüksek olduğunu gösterdiler. Uyku sırasında da desatürasyon epizodları sırasında ET-1 yükselmiş ve aynı anda ölçülen PaO₂ konsantrasyonları ve pulmoner arter basınçları ile korelasyon göstermiştir.⁸

Laktat doku oksijen ihtiyacının ağırlığını gösteren bir belirteçtir ve doku hipoperfüzyonunu artış gösterir. Biz çalışmamızda arter kan gazı laktat düzeyinin nokturnal hipoksemi, eforla

desatürasyon ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkisini araştırdık. Literatürde idiyopatik pulmoner fibrozis olgularında bu ilişkiyi inceleyen çalışma tespit edilmemiştir. Çalışmalar çoğunlukla uykuda solunum bozukluğu olgularında laktat ve hipoksemi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Uçar ve ark. çalışmasında uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre sabah uyanır uyanmaz arter kan gazı laktat seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda laktat artışı nokturnal hipoksemi ile ilişkili saptanmıştır.¹⁹ Bu ilişki OUA'da artmış sempatik aktivasyon, uyku fragmantasyonu ve aralıklı hipoksemi sebebiyle laktat düzeyinde yükselme olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında kronik nokturnal hipoksemiye yanıt olarak kas oksidatif metabolizmasında laktat aşırı üretimi olduğu da düşünülmüştür.²⁶⁸ Başka bir çalışmada 40 OUA hastası ile yaş ve cinsiyet eşleştirmesi yapılan 40 sağlıklı olgu karşılaştırılmıştır.²⁶⁹ Uyku çalışması öncesi ve hemen sonrasında arter kan gazı alınmış, OUA hastalarında iki ölçüm arasında anlamlı laktat artışı izlenmiştir. Uykudan sonra yükselen laktat seviyeleri ile OUA'nın şiddeti (AHİ) ve saturasyonun <%95 olduğu uyku süresinin yüzdesi arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur. Lin ve ark. OUA hastalarında CPAP tedavisinin venöz laktat düzeyine etkisinin araştırdığı çalışmada laktat düzeyi ile AHİ, ODİ, uykuda ortalama saturasyon ve nokturnal desatürasyon yüzdesinin laktatla arasında ilişki saptanmış.¹⁹⁵ Bu çalışmada laktat artışı için en önemli belirleyici olarak nokturnal desatürasyon yüzdesi gösterilmiştir. OUA hastalarında laktat seviyesine uzun dönem CPAP tedavisinin incelendiği geniş bir kohortta benzer şekilde kontrol grubuna göre OUA olgularında laktat düzeyi anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş.²⁷⁰ Bu çalışmada AHİ, ODİ ve saturasyonun <%90 olduğu uyku süresinin yüzdesi gibi birkaç uyku parametresi arter laktat seviyelerinin bağımsız prediktörleri olarak saptanmış. CPAP tedavisinden 6 ay sonra laktat seviyelerinde düşme izlenmiş. Çalışmamızda İPF olgularında sabah uyanır uyanmaz alınan AKG'deki laktat düzeyi ile uyku süresindeki minimum saturasyon, nokturnal desatürasyon yüzdesi, AHİ ve ODİ arasında korelasyon gösterildi. Nokturnal hipoksemi parametreleri, eforla desatürasyon ve pulmoner hipertansiyon varlığı ile oluşturulan modelde çoklu regresyon analizinde laktat düzeyinin sadece nokturnal hipoksemi ile bağımsız ilişkili olduğu saptandı. Literatüre benzer şekilde nokturnal hipoksemi ile laktat düzeyi arasındaki ilişkiyi saptadık. Olguların gündüz alınan AKG'deki laktat düzeyi sabah uyanır uyanmaz alınan AKG'deki laktat düzeyi ve 6DYT'deki desatürasyon ile korelasyon gösterirken diğer hiçbir patametre ile ilişkili bulunmadı. Çalışmamızda yalnızca 3 nokturnal hipoksemisi olan olgu mevcuttu. Gündüz hipoksemisi olmayan olgularımızda nokturnal hipoksemi de az saptandığından hipoksi belirteci olan laktat düzeyinde anlamlı farklar saptanmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızın güçlü taraflarından biri prospektif bir çalışma olmasıdır. Çalışmamızda mortalitesi yüksek bir hastalık olan İPF’de mortaliteye direkt etkisi olan komorbid durumların sıklığının araştırılması ve bu durumları öngören bir belirtecin ortaya koyulmaya çalışılması literatüre katkı sağlayacaktır. Hipoksemisi olmayan seçilmiş bir hasta grubunda yapılmış olması da güçlü bir tarafıdır. Ayrıca İPF’de arter kan gazında laktat düzeyini araştırarak ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü tarafıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının araştırma sorusunu ortaya koymak için yetersiz kalmasıdır. Veri toplama süreci COVID-19 pandemisine denk geldiği için olgu sayısı istenilen düzeye ulaşamamış ve pilot çalışmanın verileri analiz edilmiştir. PH tanımlaması altın standart olan sağ kalp kateterizasyonu ile yapılmamıştır. Ancak transtorasik ekokardiyografi deneyimli tek bir kardiyolog tarafından yapılmıştır. Ayrıca İPF olgularında PH varlığında vazodilatör tedavi endikasyonu olmadığı için güncel rehberler bu olgularda rutin sağ kalp kateterizasyonu önermemektedir. Bu nedenle çalışma protokolünde invaziv girişimden kaçınılmıştır.

Sonuç olarak; uyku sırasındaki ve/veya eforla desatürasyonun İPF’de pulmoner vasküler sistem üzerindeki etkileri hala net bilinmemektedir. Ancak nokturnal hipoksemi, eforla desatürasyon ve pulmoner hipertansiyonun İPF prognozuna olumsuz etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle bu üç komorbid durumun erken tespiti için belirteçlerin araştırılması hastalık prognozuna olumlu katkı sağlayacaktır. Pilot çalışmamızda gündüz arter kan gazındaki laktat değerinin eforla desatüre olan olgularda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca nokturnal hipoksemi ile pulmoner hipertansiyon arasında ilişki gösterilmiştir. Nokturnal hipoksemisinin ya da eforla desatürasyonun düzeltilmesinin sağkalımı uzatıp uzatmadığı net bilinmemektedir. Ancak mevcut tedavilerle yalnızca sınırlı fayda sağlanan bu hasta grubunda, olası bir faydayı gözardı etmek yanlış olur. Nokturnal hipoksemisi veya eforla desatürasyonu olan olgularda oksijen destek tedavisinin yaşam kalitesi ve pulmoner vasküler sistem üzerinde olumlu etkileri olacağına dair teorik dayanaklar mevcuttur. İPF olgularında pulmoner hipertansiyon, nokturnal hipoksemi veya eforla desatürasyon varlığını ortaya koyan belirteçlerin araştırıldığı büyük, iyi tasarlanmış çalışmaların acilen yapılmasına ihtiyaç vardır.

VI. KAYNAKLAR

1. King J, Costabel U, Cordier JF, et al. American Thoracic Society. Idiopathic

- pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. Published online 2000. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
2. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur Respir J*. Published online 2015. doi:10.1183/09031936.00185114
 3. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-816. doi:10.1164/rccm.200602-163OC
 4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
 5. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: A systematic literature review. In: *European Respiratory Journal*. Vol 46. European Respiratory Society; 2015:1113-1130. doi:10.1183/13993003.02316-2014
 6. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746-752. doi:10.1378/chest.129.3.746
 7. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2393-2399. doi:10.1378/chest.128.4.2393
 8. Trakada G, Nikolaou E, Pouli A, Tsiamita M, Spiropoulos K. Endothelin-1 levels in interstitial lung disease patients during sleep. *Sleep Breath*. 2003;7(3):111-118. doi:10.1007/s11325-003-0111-y
 9. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(6):593-601. doi:10.5664/jcsm.2758
 10. Papakosta D, Pitsiou G, Daniil Z, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Correlation with physiological parameters. *Lung*. 2011;189(5):391-399. doi:10.1007/s00408-011-9304-5
 11. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6 Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2003;168(9):1084-1090. doi:10.1164/rccm.200302-219OC
12. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25(1):96-103. doi:10.1183/09031936.04.00137203
 13. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):841-848. doi:10.1378/chest.09-0211
 14. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):659-664. doi:10.1164/rccm.200604-520OC
 15. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis; A meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(8). doi:10.1097/MD.00000000000014453
 16. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):202-210. doi:10.1007/s00134-015-4127-0
 17. Vanni S, Viviani G, Baioni M, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: The thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013;61(3):330-338. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.10.022
 18. Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70(4):333-338. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206300
 19. Ucar ZZ, Taymaz Z, Erbaycu AE, Kirakli C, Tuksavul F, Guclu SZ. Nocturnal hypoxia and arterial lactate levels in sleep-related breathing disorders. *South Med J*. 2009;102(7):693-700. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181a93897
 20. Ley B, Collard HR. House of cards? Testing fundamental assumptions in idiopathic pulmonary fibrosis epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1147-1148. doi:10.1164/rccm.201508-1636ED
 21. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online 1994. doi:10.1164/ajrccm.150.4.7921471
 22. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. 2013;5(1):483-492. doi:10.2147/CLEP.S54815
 23. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial

- lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. Published online 2014. doi:10.1111/crj.12035
24. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. Published online 2014. doi:10.1016/S2213-2600(14)70101-8
 25. Okumuş G, Bingöl Z. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derneği*. Published online 2018:2.
 26. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: A disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J*. 2010;35(3):496-504. doi:10.1183/09031936.00077309
 27. Mannino DM, Etzel RA, Gibson Parrish R. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991: An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1548-1552. doi:10.1164/ajrccm.153.5.8630600
 28. Johnston I, Britton J, Kinnear W, Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *Br Med J*. 1990;301(6759):1017-1021. doi:10.1136/bmj.301.6759.1017
 29. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011;66(6):462-467. doi:10.1136/thx.2010.148031
 30. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):277-284. doi:10.1164/rccm.200701-044OC
 31. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis a population-based study. *Chest*. 2010;137(1):129-137. doi:10.1378/chest.09-1002
 32. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016;11(3). doi:10.1371/journal.pone.0151425
 33. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter case-control study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(4):307-315. doi:10.1093/aje/152.4.307
 34. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9:157-179. doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104706
 35. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):293-298. doi:10.1513/pats.200512-131TK

36. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146-1152. doi:10.1164/rccm.200408-1104OC
37. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):376-381. doi:10.1183/09059180.00000713
38. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(6):2633-2640. doi:10.1128/JCM.41.6.2633-2640.2003
39. Sheng G, Chen P, Wei Y, et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest*. 2020;157(5):1175-1187. doi:10.1016/j.chest.2019.10.032
40. Han MLK, Zhou Y, Murray S, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):548-556. doi:10.1016/S2213-2600(14)70069-4
41. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SAG, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):906-913. doi:10.1164/rccm.201403-0541OC
42. Huang Y, Ma SF, Espindola MS, et al. Microbes are associated with host innate immune response in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(2):208-219. doi:10.1164/rccm.201607-1525OC
43. Molyneaux PL, Willis-Owen SAG, Cox MJ, et al. Host-microbial interactions in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(12):1640-1650. doi:10.1164/rccm.201607-1408OC
44. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1804-1808. doi:10.1164/ajrccm.158.6.9804105
45. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-717. doi:10.1136/gut.2004.051821
46. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27(1):136-142. doi:10.1183/09031936.06.00037005

47. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(7):672-681. doi:10.1001/jama.2016.0518
48. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A Common *MUC5B* Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1503-1512. doi:10.1056/NEJMoa1013660
49. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017;389(10082):1941-1952. doi:10.1016/S0140-6736(17)30866-8
50. Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. *Nature.* 2014;507(7491):190-194. doi:10.1038/nature12930
51. Rock JR, Barkauskas CE, Cronic MJ, et al. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(52). doi:10.1073/pnas.1117988108
52. Selman M, King J, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134(2):136-151. doi:10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015
53. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J.* 2016;48(1):187-195. doi:10.1183/13993003.01504-2015
54. Liang J, Zhang Y, Xie T, et al. Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice. *Nat Med.* 2016;22(11):1285-1293. doi:10.1038/nm.4192
55. Horowitz JC, Thannickal VJ. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(6):600-612. doi:10.1055/s-2006-957332
56. Hung C, Linn G, Chow YH, et al. Role of lung Pericytes and resident fibroblasts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(7):820-830. doi:10.1164/rccm.201212-2297OC
57. Liu F, Mih JD, Shea BS, et al. Feedback amplification of fibrosis through matrix stiffening and COX-2 suppression. *J Cell Biol.* 2010;190(4):693-706. doi:10.1083/jcb.201004082
58. Booth AJ, Hadley R, Cornett AM, et al. Acellular normal and fibrotic human lung matrices as a culture system for in vitro investigation. *Am J Respir Crit Care Med.*

- 2012;186(9):866-876. doi:10.1164/rccm.201204-0754OC
59. Chilosi M, Poletti V, Zamò A, et al. Aberrant Wnt/ β -catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2003;162(5):1495-1502. doi:10.1016/S0002-9440(10)64282-4
 60. Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FBJM. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 PART I):2000-2006. doi:10.1164/ajrccm.157.6.9707011
 61. Hong KU, Reynolds SD, Watkins S, Fuchs E, Stripp BR. Basal Cells Are a Multipotent Progenitor Capable of Renewing the Bronchial Epithelium. *Am J Pathol*. 2004;164(2):577-588. doi:10.1016/S0002-9440(10)63147-1
 62. Chilosi M, Poletti V, Murer B, et al. Abnormal re-epithelialization and lung remodeling in idiopathic pulmonary fibrosis: The role of Δ N-p63. *Lab Investig*. 2002;82(10):1335-1345. doi:10.1097/01.LAB.0000032380.82232.67
 63. Korfei M, Skwarna S, Henneke I, et al. Aberrant expression and activity of histone deacetylases in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2015;70(11):1022-1032. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206411
 64. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. *Respir Med*. 2014;108(6):819-829. doi:10.1016/j.rmed.2014.03.008
 65. Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(6):1350-1354. doi:10.1016/j.rmed.2006.10.002
 66. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):61-71. doi:10.1016/S2213-2600(16)30325-3
 67. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171-1181. doi:10.1164/ajrccm.164.7.2003140
 68. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: The key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2012;40(3):519-521. doi:10.1183/09031936.00001612
 69. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(SUPPL. 5). doi:10.1136/thx.2008.101691
 70. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: A distinct entity. *Chest*. 2011;140(5):1292-1299. doi:10.1378/chest.10-2662

71. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. In: *European Respiratory Journal*. Vol 46. European Respiratory Society; 2015:976-987. doi:10.1183/13993003.00150-2015
72. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology*. 2016;21(3):427-437. doi:10.1111/resp.12683
73. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: The diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 10):S996-S1010. doi:10.21037/jtd.2017.06.39
74. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
75. Raj R, Raparia K, Lynch DA, Brown KK. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2017;151(5):1131-1140. doi:10.1016/j.chest.2016.06.019
76. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712
77. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013;266(3):936-944. doi:10.1148/radiol.12112516
78. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):488-493. doi:10.1164/rccm.200412-1756OC
79. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: Effect of predominance and distribution of findings. *Am J Roentgenol*. 2008;191(4):1032-1039. doi:10.2214/AJR.07.3177
80. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: Findings from the scleroderma lung study. *Chest*. 2009;136(5):1333-1340. doi:10.1378/chest.09-0108
81. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol*. 2011;21(8):1586-1593. doi:10.1007/s00330-011-2098-2
82. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology*. 2015;20(6):859-872. doi:10.1111/resp.12531

83. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: Pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189(3):693-698. doi:10.1148/radiology.189.3.8234692
84. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):372-378. doi:10.1164/rccm.200709-1365OC
85. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-643. doi:10.1164/rccm.200703-463PP
86. Souza CA, Müller NL, Kyung SL, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: Prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *Am J Roentgenol*. 2006;186(4):995-999. doi:10.2214/AJR.04.1663
87. Kim TS, Han J, Chung MP, Chung MJ, Choi YS. Disseminated dendriform pulmonary ossification associated with usual interstitial pneumonia: Incidence and thin-section CT-pathologic correlation. *Eur Radiol*. 2005;15(8):1581-1585. doi:10.1007/s00330-005-2671-7
88. Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: Prevalence and associations. *Radiology*. 2017;284(1):255-263. doi:10.1148/radiol.2017152419
89. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: A spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J*. 2012;40(2):377-385. doi:10.1183/09031936.00165111
90. Salisbury ML, Xia M, Murray S, et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: A cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir Med*. 2016;118:88-95. doi:10.1016/j.rmed.2016.07.016
91. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: Secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(4):277-284. doi:10.1016/S2213-2600(14)70011-6
92. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153. doi:10.1016/S2213-2600(17)30433-2
93. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A Review of

- the Multidisciplinary Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Analysis in a Single UK Specialist Centre. *J Clin Med*. 2016;5(8):66. doi:10.3390/jcm5080066
94. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology*. 2016;21(8):1438-1444. doi:10.1111/resp.12850
 95. Wakwaya Y, Brown KK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2019;357(5):359-369. doi:10.1016/j.amjms.2019.02.013
 96. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(10):1161-1167. doi:10.1164/rccm.201508-1632OC
 97. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690-699. doi:10.1164/rccm.201608-1675PP
 98. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-689. doi:10.1164/rccm.201611-2201PP
 99. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Adv Ther*. 2018;35(5):724-736. doi:10.1007/s12325-018-0693-1
 100. National Institute of health. Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *US Natl Libr Med*. 2013;(June):2. Accessed February 16, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247530/pdf/Bookshelf_NBK247530.pdf
 101. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: Long-term outcome. *Chest*. 2007;131(3):664-671. doi:10.1378/chest.06-1885
 102. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012;61(6):1026-1035. doi:10.1111/j.1365-2559.2012.04322.x
 103. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby T V., Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2009;136(1):23-30. doi:10.1378/chest.08-2572
 104. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory

- Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. In: *European Respiratory Journal*. Vol 46. European Respiratory Society; 2015:976-987. doi:10.1183/13993003.00150-2015
105. Fischer A, Du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012;380(9842):689-698. doi:10.1016/S0140-6736(12)61079-4
 106. Akira M, Morinaga K. The comparison of high-resolution computed tomography findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Ind Med*. 2016;59(4):301-306. doi:10.1002/ajim.22573
 107. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis - An update of the diagnostic criteria report of the asbestosis committee of the college of american pathologists and pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(3):462-480. doi:10.1043/1543-2165-134.3.462
 108. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 2004;71(4):301-326. doi:10.1159/000079633
 109. Vicary GW, Vergne Y, Santiago-Cornier A, Young LR, Roman J. Pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(10):1839-1846. doi:10.1513/AnnalsATS.201603-186FR
 110. Avila NA, Brantly M, Premkumar A, Huizing M, Dwyer A, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome: Radiography and CT of the chest compared with pulmonary function tests and genetic studies. *Am J Roentgenol*. 2002;179(4):887-892. doi:10.2214/ajr.179.4.1790887
 111. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with Ambrisentan: A parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):641-649. doi:10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003
 112. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: The randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1622-1632. doi:10.1183/09031936.00104612
 113. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST
 114. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082. doi:10.1056/nejmoa1402584

115. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. doi:10.1056/nejmoa1402582
116. Ley B, Swigris J, Day B mo, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):756-761. doi:10.1164/rccm.201701-0091OC
117. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):178-185. doi:10.1164/rccm.201503-0562OC
118. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33-41. doi:10.1016/S2213-2600(16)30326-5
119. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*. 2016;113:74-79. doi:10.1016/j.rmed.2016.02.001
120. Kolb M, Bonella F, Wollin L. Therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2017;131:49-57. doi:10.1016/j.rmed.2017.07.062
121. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis systematic review and network meta-analysis. *Chest*. 2016;149(3):756-766. doi:10.1016/j.chest.2015.11.013
122. Rochwerg B, Neupane B, Zhang Y, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1). doi:10.1186/s12916-016-0558-x
123. Raghu G, Selman M. Nintedanib and pirfenidone: New antifibrotic treatments indicated for idiopathic pulmonary fibrosis offer hopes and raises questions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):252-254. doi:10.1164/rccm.201411-2044ED
124. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369-376. doi:10.1016/S2213-2600(13)70105-X
125. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1390-1394. doi:10.1164/rccm.201101-0138OC
126. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: A pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):381-389. doi:10.1016/S2213-2600(16)00067-9

127. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823. doi:10.1056/NEJMra1705751
128. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017;22(5):957-964. doi:10.1111/resp.13002
129. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-619. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208638
130. Singer JP, Katz PP, Soong A, et al. Effect of Lung Transplantation on Health-Related Quality of Life in the Era of the Lung Allocation Score: A U.S. Prospective Cohort Study. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1334-1345. doi:10.1111/ajt.14081
131. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: A national cohort study. *Am J Transplant*. 2009;9(7):1640-1649. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02613.x
132. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant*. 2020;20(s1):427-508. doi:10.1111/ajt.15677
133. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
134. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(6):661-670. doi:10.1016/j.rmed.2015.02.002
135. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):431-440. doi:10.1164/rccm.201006-0894CI
136. Lange TJ, Baron M, Seiler I, Arzt M, Pfeifer M. Outcome of Patients with Severe PH due to Lung Disease with and without Targeted Therapy. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(5):202-208. doi:10.1111/1755-5922.12084
137. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):543-548. doi:10.1164/rccm.200209-1112OC
138. Li X, Peng S, Wei L, Li Z. Relevance analysis of clinical and lung function parameters changing and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Clin Exp Med*.

- 2014;7(12):4759-4769. Accessed February 10, 2021. www.ijcem.com/
139. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):830-835. doi:10.1183/09031936.00155108
 140. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231-1237. doi:10.1164/rccm.201007-1179OC
 141. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):962-969. doi:10.1164/rccm.2111053
 142. Zhang L, Zhang C, Dong F, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A retrospective analysis of clinical characteristics, treatment and prognosis. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12890-016-0300-7
 143. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: A 3-year prospective study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):101-109. doi:10.1183/09031936.00106011
 144. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-695. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004
 145. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-275. doi:10.1164/rccm.201604-0801CI
 146. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med*. 2014;21(2):81-85. doi:10.1097/CPM.0000000000000031
 147. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. In: *European Respiratory Journal*. Vol 43. European Respiratory Society; 2014:1124-1131. doi:10.1183/09031936.00122213
 148. Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):47-53. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.06.039
 149. Rush B, Wiskar K, Berger L, Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis. *Respir Med*. 2016;111:72-76.

- doi:10.1016/j.rmed.2015.12.005
150. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Crit Care*. 2014;29(4):562-567. doi:10.1016/j.jcrc.2014.03.019
 151. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):72-84. doi:10.1016/S2213-2600(16)30222-3
 152. Hayes D, Black SM, Tobias JD, Kirkby S, Mansour HM, Whitson BA. Influence of pulmonary hypertension on patients with idiopathic pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(1):246-252. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.06.024
 153. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-593. doi:10.1183/09031936.05.00021005
 154. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144(1):234-240. doi:10.1378/chest.12-2403
 155. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;50(1). doi:10.1183/13993003.00379-2017
 156. Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:1-10. doi:10.1016/j.pupt.2017.03.016
 157. Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Sleep as a New Target for Improving Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2017;152(6):1327-1338. doi:10.1016/j.chest.2017.07.019
 158. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
 159. Sherner J, Collen J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis and therapeutic implications. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1(4):233-242. doi:10.1007/s13665-012-0027-8
 160. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*.

- 2007;30(4):715-721. doi:10.1183/09031936.00107206
161. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2007;101(10):2153-2159. doi:10.1016/j.rmed.2007.05.012
 162. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2008;102(9):1305-1310. doi:10.1016/j.rmed.2008.03.022
 163. Gläser S, Noga O, Koch B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(2):317-324. doi:10.1016/j.rmed.2008.08.005
 164. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2012;106(11):1613-1621. doi:10.1016/j.rmed.2012.07.013
 165. Series F, Cormier Y, Lampron N, Forge JL. Influence of lung volume in sleep apnoea. *Thorax.* 1989;44(1):52-57. doi:10.1136/thx.44.1.52
 166. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):114-117. doi:10.1164/rccm.200404-552OC
 167. Kairaitis K, Byth K, Parikh R, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Tracheal traction effects on upper airway patency in rabbits: The role of tissue pressure. *Sleep.* 2007;30(2):179-186. doi:10.1093/sleep/30.2.179
 168. Van de Graaff WB. Thoracic traction on the trachea: Mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol.* 1991;70(3):1328-1336. doi:10.1152/jappl.1991.70.3.1328
 169. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *American Journal of Medicine.* Vol 115. Elsevier Inc.; 2003:60-64. doi:10.1016/S0002-9343(03)00195-5
 170. Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE, et al. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):1002-1009. doi:10.1164/rccm.200905-0671OC
 171. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Courtney Hayflinger D, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ.* 2012;15(5):829-835. doi:10.3111/13696998.2012.680553
 172. Gille T, Didier M, Boubaya M, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(6).

doi:10.1183/13993003.01934-2016

173. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, et al. OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung*. 2017;195(5):643-651. doi:10.1007/s00408-017-0031-4
174. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. 2015;19(1):385-391. doi:10.1007/s11325-014-1033-6
175. Consoli A, Nurjhan N, Reilly JJ, Bier DM, Gerich JE. Contribution of liver and skeletal muscle to alanine and lactate metabolism in humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1990;259(5 22-5). doi:10.1152/ajpendo.1990.259.5.e677
176. Van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol*. 2010;199(4):499-508. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x
177. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: A systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19. doi:10.1186/1757-7241-19-74
178. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1892-1899. doi:10.1007/s00134-007-0680-5
179. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):132-137. doi:10.1016/j.jcrc.2011.07.071
180. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45(5):524-528. doi:10.1016/j.annemergmed.2004.12.006
181. Callaway DW, Shapiro NI, Donnino MW, Baker C, Rosen CL. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2009;66(4):1040-1044. doi:10.1097/TA.0b013e3181895e9e
182. Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol*. 1983;80(4):484-489. doi:10.1093/ajcp/80.4.484
183. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg*. 1996;224(1):97-102. doi:10.1097/00000658-199607000-00015

184. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354(9177):505-508.
doi:10.1016/S0140-6736(98)91132-1
185. Rady MY. The role of central venous oximetry, lactic acid concentration and shock index in the evaluation of clinical shock: a review. *Resuscitation*. 1992;24(1):55-60.
doi:10.1016/0300-9572(92)90173-A
186. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*. 2007;49(1).
doi:10.1016/j.annemergmed.2006.08.021
187. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care*. 2010;25(4):576-581. doi:10.1016/j.jcrc.2010.03.003
188. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):769-779. doi:10.1016/j.ccc.2009.06.003
189. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-1140. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.012
190. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(1):96-104.
doi:10.1097/CCM.0b013e318192fd9d
191. Lavery RF, Livingston DH, Tortella BJ, Sambol JT, Slomovitz BM, Siegel JH. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *J Am Coll Surg*. 2000;190(6):656-664. doi:10.1016/S1072-7515(00)00271-4
192. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009;32(1):35-39.
doi:10.1097/SHK.0b013e3181971d47
193. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-1642. doi:10.1097/01.CCM.0000132904.35713.A7
194. Vanni S, Socci F, Pepe G, et al. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2011;18(8):830-835. doi:10.1111/j.1553-2712.2011.01128.x
195. Lin T, Huang JF, Lin QC, et al. The effect of CPAP treatment on venous lactate and

- arterial blood gas among obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep Breath.* 2017;21(2):303-309. doi:10.1007/s11325-016-1409-x
196. Crapo O, Hankinson JL, Irvin C, et al. Standardization of spirometry: 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):1107-1136. doi:10.1164/ajrccm.152.3.7663792
 197. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1). doi:10.1183/13993003.00016-2016
 198. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102
 199. Khor YH, Holland AE, Goh NSL, et al. Ambulatory Oxygen in Fibrotic Interstitial Lung Disease: A Pilot, Randomized, Triple-Blinded, Sham-Controlled Trial. In: *Chest.* Vol 158. Elsevier Inc; 2020:234-244. doi:10.1016/j.chest.2020.01.049
 200. Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest.* 2008;134(4):746-752. doi:10.1378/chest.08-0520
 201. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest.* 2007;131(1):217-222. doi:10.1378/chest.06-0630
 202. Jenkins S, Čechins N. Six-minute walk test: Observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease. *Intern Med J.* 2011;41(5):416-422. doi:10.1111/j.1445-5994.2010.02169.x
 203. Delourme J, Stervinou-Wemeau L, Salleron J. *Six-Minute Stepper Test to Assess Effort Intolerance in Interstitial Lung Diseases.* Vol 29.; 2012. Accessed February 14, 2021. <https://mattioli1885journals.com/index.php/sarcoidosis/article/view/2504>
 204. Crisafulli E, Iattoni A, Venturelli E, et al. Predicting walking-induced oxygen desaturations in COPD patients: A statistical model. *Respir Care.* 2013;58(9):1495-1503. doi:10.4187/respcare.02321
 205. García-Talavera I, Figueira-Gonçalves JM, Gurbani N, Pérez-Méndez L, Pedrero-García A. Clinical characteristics of COPD patients with early-onset desaturation in the 6-minute walk test. *Pulmonology.* 2018;24(5):275-279. doi:10.1016/j.pulmoe.2018.04.007
 206. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J*

- Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-619. doi:10.5664/jcsm.2172
207. American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual, Westchester, IL 2005. *Int Classif Sleep Disord Ed Am Acad Sleep Med.* Published online 2005.
 208. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
 209. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010
 210. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath.* 2010;14(4):387-390. doi:10.1007/s11325-010-0336-5
 211. Ruhle KH. Commentary on how common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? Mermigkis C. et al. *Sleep Breath.* 2010;14(4):289. doi:10.1007/s11325-010-0341-8
 212. Mermigkis C, Mermigkis D, Varouchakis G, Schiza S. CPAP treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea - Therapeutic difficulties and dilemmas. *Sleep Breath.* 2012;16(1):1-3. doi:10.1007/s11325-010-0476-7
 213. Pihtili A, Bingol Z, Kiyan E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.* 2013;17(4):1281-1288. doi:10.1007/s11325-013-0834-3
 214. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2007;185(3):173-178. doi:10.1007/s00408-007-9004-3
 215. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136(3):772-778. doi:10.1378/chest.08-2776
 216. Turner GA, Lower EE, Corser BC, Gunther KL, Baughman RP. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG.* 1997;14(1):61-64. Accessed February 13, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186990/>
 217. Aydoğdu M, Ciftçi B, Firat Güven S, Ulukavak Ciftçi T, Erdoğan Y. [Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease]. *Tuberk Toraks.* 2006;54(3):213-221.

218. Aronson RM, Carley DW, Onal E, Wilborn J, Lopata M. Upper airway muscle activity and the thoracic volume dependence of upper airway resistance. *J Appl Physiol*. 1991;70(1):430-438. doi:10.1152/jappl.1991.70.1.430
219. Series F, Cormier Y, Lampron N, Forge J La. *Increasing the Functional Residual Capacity May Reverse Obstructive Sleep Apnea*. Vol 11. Raven Press, Ltd; 1988. Accessed February 13, 2021. <https://academic.oup.com/sleep/article/11/4/349/2749568>
220. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900. doi:10.1001/archinte.162.8.893
221. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-1384. doi:10.1056/nejm200005113421901
222. SHAHAR E, WHITNEY C, REDLINE S, et al. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease: Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25. doi:10.1164/ajrccm.163.1.2001008
223. Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC, et al. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2008;134(4):693-698. doi:10.1378/chest.08-0173
224. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Thorax*. 2005;60(7):588-594. doi:10.1136/thx.2004.035220
225. Clark M, Cooper B, Singh S, Cooper M, Carr A, Hubbard R. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 2001;56(6):482-486. doi:10.1136/thorax.56.6.482
226. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*. 2012;29(1):41-50.
227. Hira HS, Sharma RK. Study of oxygen saturation, breathing pattern and arrhythmias in patients of interstitial lung disease during sleep. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 1997;39(3):157-162.
228. Rasche K, Orth M. Sleep and breathing in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Physiol Pharmacol an Off J Polish Physiol Soc*. 2009;60 Suppl 5:13-14.
229. Pitsiou G, Bagalas V, Boutou A, Stanopoulos I, Argyropoulou-Pataka P. Should we routinely screen patients with idiopathic pulmonary fibrosis for nocturnal hypoxemia?

- Sleep Breath.* 2013;17(2):447-448. doi:10.1007/s11325-012-0716-0
230. Perez-Padilla R, West P, Lertzman M, Kryger MH. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(2):224-229. doi:10.1164/arrd.1985.132.2.224
 231. Prisco DL, Sica AL, Talwar A, et al. Correlation of pulmonary hypertension severity with metrics of comorbid sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2011;15(4):633-639. doi:10.1007/s11325-010-0411-y
 232. Campen MJ, Shimoda LA, O'Donnell CP. Acute and chronic cardiovascular effects of intermittent hypoxia in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol.* 2005;99(5):2028-2035. doi:10.1152/japplphysiol.00411.2005
 233. Fagan KA. Physiological and genomic consequences of intermittent hypoxia selected contribution: Pulmonary hypertension in mice following intermittent hypoxia. *J Appl Physiol.* 2001;90(6):2502-2507. doi:10.1152/jappl.2001.90.6.2502
 234. McGuire M, Bradford A. Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats. *Eur Respir J.* 2001;18(2):279-285. doi:10.1183/09031936.01.00078801
 235. Wang Z, Li AY, Guo QH, et al. Effects of Cyclic Intermittent Hypoxia on ET-1 Responsiveness and Endothelial Dysfunction of Pulmonary Arteries in Rats. *PLoS One.* 2013;8(3). doi:10.1371/journal.pone.0058078
 236. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary Hypertension as a Prognostic Indicator at the Initial Evaluation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration.* 2013;85(6):456-463. doi:10.1159/000345221
 237. Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1370-1377. doi:10.1183/13993003.01537-2014
 238. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2008;76(3):288-294. doi:10.1159/000114246
 239. Modrykamien AM, Ravindra G, Kevin MRCPT, Joseph P. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care.* 2010;55(5):584-588. doi:10.1378/chest.136.4_meetingabstracts.54s-g
 240. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.*

- 2010;35(1):105-111. doi:10.1183/09031936.00038709
241. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: Decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-15. doi:10.1378/chest.08-2306
 242. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):363-370. doi:10.1016/j.pcad.2008.06.001
 243. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and Impact of Pulmonary Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1300-1306. doi:10.1016/j.amjcard.2009.06.048
 244. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax*. 2009;64(10):883-888. doi:10.1136/thx.2008.112847
 245. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(3):650-656. doi:10.1378/chest.06-1466
 246. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;36(4):819-825. doi:10.1183/09031936.00173509
 247. Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Respirology*. 2017;22(5):986-990. doi:10.1111/resp.12986
 248. Pitsiou G, Papakosta D, Bouros D. Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review. *Respiration*. 2011;82(3):294-304. doi:10.1159/000327918
 249. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: The effect of pulmonary hypertension. *Respirology*. 2011;16(3):451-458. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01909.x
 250. Alhamad EH, Al-Boukai AA, Al-Kassimi FA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: Reliability of CT findings. *Radiology*. 2011;260(3):875-883. doi:10.1148/radiol.11103532
 251. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):93-100. doi:10.1183/09031936.00115511
 252. Hoeper MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic

- fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One*. 2015;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0141911
253. Lubin M, Chen H, Elicker B, Jones KD, Collard HR, Lee JS. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2014;145(6):1333-1338. doi:10.1378/chest.13-1984
 254. Mermigkis C, Stagaki E, Amfilochiou A, et al. Sleep quality and associated daytime consequences in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Princ Pract*. 2008;18(1):10-15. doi:10.1159/000163039
 255. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Rosa Mirenda M, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(1):117-123. doi:10.1016/j.rmed.2008.07.022
 256. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: A prospective study. *BMC Pulm Med*. 2010;10. doi:10.1186/1471-2466-10-32
 257. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006;100(10):1734-1741. doi:10.1016/j.rmed.2006.02.004
 258. Khor H, Goh NS, Glaspole I, Holland AE, McDonald CF. Exertional Desaturation and Prescription of Ambulatory Oxygen Therapy in Interstitial Lung Disease. Published online 2019. doi:10.4187/respcare.06334
 259. Vainshelboim B, Kramer M, Izhakian S, Lima R, Oliveira J. Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2016;5(8):73. doi:10.3390/jcm5080073
 260. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):803-809. doi:10.1164/rccm.200604-488OC
 261. Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: A review. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2009;26(1):7-19. Accessed February 14, 2021. <https://europepmc.org/article/med/19960783>
 262. Bye PTP, Issa F, Berthon Jones M, Sullivan CE. Studies of oxygenation during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(1):27-32. doi:10.1164/arrd.1984.129.1.27
 263. Midgren B, Hansson L, Eriksson L, Airikkala P, Elmqvist D. Oxygen desaturation

- during sleep and exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1987;42(5):353-356. doi:10.1136/thx.42.5.353
264. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: Reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1150-1157. doi:10.1164/rccm.200405-578OC
 265. Midgren B. Oxygen desaturation during sleep as a function of the underlying respiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):43-46. doi:10.1164/ajrccm/141.1.43
 266. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Kuriyama T, Honda Y. Arterial oxygen desaturation during sleep in interstitial pulmonary disease: Correlation with chemical control of breathing during wakefulness. *Chest*. 1989;95(5):962-967. doi:10.1378/chest.95.5.962
 267. Miyahara Y, Miyahara Y, Naito T, Ikeda S. Monitoring of nocturnal oxygen desaturation using pulse oximeter and apnomonitor in patients with chronic pulmonary disease. *Respiration*. 1995;62(6):348-352. doi:10.1159/000196478
 268. Bonanni E, Pasquali L, Manca ML, et al. Lactate production and catecholamine profile during aerobic exercise in normotensive OSAS patients. *Sleep Med*. 2004;5(2):137-145. doi:10.1016/j.sleep.2003.08.009
 269. Hira HS, Shukla A, Kaur A, Kapoor S. Serum uric acid and lactate levels among patients with obstructive sleep apnea syndrome: Which is a better marker of hypoxemia? *Ann Saudi Med*. 2012;32(1):37-42. doi:10.5144/0256-4947.2012.37
 270. Bartziokas K, Papaioannou AI, Haniotou A, Nena E, Kostikas K, Steiropoulos P. Serum uric acid and arterial lactate levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: the effect of CPAP treatment. *Postgrad Med*. Published online 2021. doi:10.1080/00325481.2020.1866891

