

**T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSTE  
SERİ SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN  
PROGNOZU BELİRLEMEDEKİ ÖNEMİ  
"RETROSPEKTİF ANALİZ"**

**UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN  
Dr. Tuğba ÖNALAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Nesrin MOĞULKOÇ**

**İZMİR-2013**

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıőmam sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan tez danıőmanım Prof. Dr. Nesrin Moğulkoç'a ve eğitimimde büyük katkıları olan tüm değerli hocalarıma teőekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıőmaktan ve aynı ortamı paylaőmaktan keyif aldığım değerli uzmanlık ğrencisi arkadaşlarıma ve diğer tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi çalıőanlarına ilgi ve destekleri için teőekkür ederim.

Yoğun alıőma sürecim boyunca bana her zaman sonsuz destek olan sevgili eőime ve aileme minnettarım.

Dr. Tuğba nalán

# İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sınıflamasında İPF'nin Yeri .....	2
1.2.Etyoloji.....	3
1.3.İnsidans ve Prevalans .....	5
1.4.Tanı .....	5
1.4.1. Radyoloji .....	7
1.4.2. Histopatoloji.....	8
1.4.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	9
1.4.4. Egzersiz Testleri.....	10
1.5. Prognoz .....	10
1.5.1. Prognozu Gösteren Bağımsız Değişkenler .....	12
1.5.1.1. Yaş .....	12
1.5.1.2. Cinsiyet.....	12
1.5.1.3. İrk.....	12
1.5.1.4. Sigara içimi .....	12
1.5.1.5. Amfizem varlığı .....	12
1.5.1.6. Pulmoner arteriyel hipertansiyon .....	12
1.5.1.7. Fizik bulgular .....	13
1.5.1.8. Solunum Fonksiyon Testi bulguları.....	13
1.5.1.9. Radyolojik bulgular .....	14
1.5.1.10. Patolojik bulgular .....	14
2. AMAÇ.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	16
4. BULGULAR .....	18
5. TARTIŞMA .....	31
6. ÖZET.....	36
7. KAYNAKLAR.....	38

## Tablolar Dizini

<b>Tablo 1:</b> Olguların demografik özellikleri ve başlangıç solunum fonksiyon testleri parametreleri .....	20
<b>Tablo 2:</b> Olguların cinsiyete göre FVC, DLCO ve DLCO/VA farkları .....	22
<b>Tablo 3:</b> Olguların cinsiyete göre yaş, paket-yılı ve izlem süreleri .....	22
<b>Tablo 4:</b> Olguların sigara öykülerine göre izlem süreleri, başlangıç solunum fonksiyon testi parametreleri ve izlemdeki değişimleri .....	23
<b>Tablo 5:</b> Olguların SPAB düzeylerine göre FVC, DLCO ve DLCO/VA değişimleri.....	24

## Resimler Dizini

<b>Resim 1:</b> İdiyopatik pulmoner fibrozisin akciğer grafisi bulguları .....	7
<b>Resim 2:</b> Bazallereki retiküler opasitelerin yakınlaştırılmış görünümü.....	7
<b>Resim 3:</b> IPF'de lezyonların yoğunluğunun dağılımı .....	8
<b>Resim 4:</b> Fibroblastik odağın histopatolojik görünümü .....	9

## Şekiller Dizini

<b>Şekil 1:</b> İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Güncel Sınıflaması.....	2
<b>Şekil 2:</b> IPF'de hastalık progresyonundaki farklılıklar .....	11
<b>Şekil 3:</b> Taranan hasta grubundan çalışmaya dahil edilmeyen hastalar ve nedenleri.....	18
<b>Şekil 4:</b> Olguların genel sağkalım eğrisi .....	19
<b>Şekil 5:</b> Olguları 50 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırılarak oluşturulan sağkalım eğrisi .....	21
<b>Şekil 6:</b> Olguların SPAB düzeylerinin normal veya yüksek olmasına göre oluşturulan genel sağkalım eğrisi .....	25
<b>Şekil 7:</b> Olguların SPAB düzeylerinin normal veya yüksek olmasına göre EKO sonrası sağkalım eğrisi .....	25
<b>Şekil 8:</b> SPAB düzeyinin 50 mmHg'nın üzerinde olup olmamasına göre oluşturulan sağkalım eğrisi .....	26
<b>Şekil 9:</b> Altı aylık FVC kaybına göre sağkalım eğrisi .....	27
<b>Şekil 10:</b> Oniki aylık FVC kaybına göre sağkalım eğrisi .....	28
<b>Şekil 11:.</b> Altı ay içerisinde FVC'de düşme olup olmamasına göre sağkalım eğrisi.....	28
<b>Şekil 12:</b> Altı aylık DLCO kaybına göre sağkalım eğrisi .....	29
<b>Şekil 13:</b> Oniki aylık DLCO kaybına göre sağkalım eğrisi .....	29

## Kısaltmalar Dizini

IPF	:	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
ATS	:	Amerikan Toraks Derneği
ERS	:	Avrupa Solunum Derneği
UIP	:	Olağan İnterstisyel Pnömoni
SFT	:	Solunum Fonksiyon Testi
FEV1	:	Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
FVC	:	Zorlu vital kapasite
DLCO	:	Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi
DLCO/VA	:	Total diffüzyonun alveoler volüme oranı
TLC	:	Total akciğer kapasitesi
BAL	:	Bronkoalveolar lavaj
EKO	:	Ekokardiyografi
SPAB	:	Sistolik pulmoner arter basıncı
ICD	:	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
6-DYT	:	Altı dakika yürüme testi
VO <sub>2</sub> max	:	Zirve oksijen tüketimi
EBV	:	Ebstein-Barr virus

# 1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF); bilinmeyen bir nedenle meydana gelen, kronik, ilerleyici bir interstisyel pnömonidir. İnterstisyel pnömonilerin en sık görülen şeklidir. Erişkinlerde sıktır ve akciğerlerle sınırlıdır (1). Açıklanamayan ve ilerleyici dispneyle karakterizedir.

Yaygın fibroza yol açan hastalıklar arasında en sık görüleni ve en ölümcül olanıdır (2).

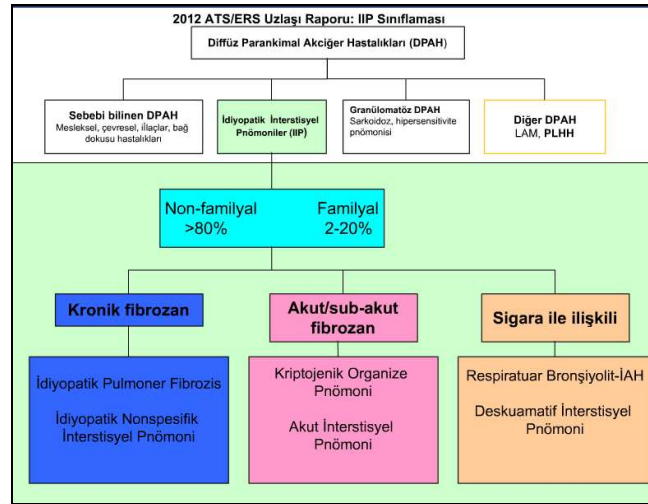
Geniş araştırmalara rağmen IPF'nin nedeni tam olarak ortaya konamamıştır. Sigara içimi, gastroözefageal reflü hastalığı, otoimmün hastalıklar, obstrüktif uyku apne hastalığı, obezite gibi hastalıklarla ilişkilendirilmekle beraber hastalığa neden olduğu kesin olarak belirlenen bir etyolojik etken bulunamamıştır (3).

Tanı, klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak biyopside karakteristik olağan interstisyel pnömoni (UIP) bulgularının olması ile konur, ancak balpeteği bulguları yaygın olarak gözlenen ileri fibrozisi olan hastalarda biyopsinin zorluğu nedeniyle genellikle tanı rehberlere dayanan klinik ve radyolojik bulgularla konmaktadır (3,4).

İdiyopatik pulmoner fibroziste sağkalımı kesin olarak etkileyen bir tedavi şekli henüz yoktur. İnsan çalışmalarında fibrozisin geri dönüşümlü olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (5). Son yıllarda IPF patogenezi, potansiyel yeni tedaviler, genetik çalışmalar ve iyi düzenlenmiş klinik araştırmalarla hastalığa ilişkin bilgilerimizde önemli gelişmeler olmuştur. Bu çalışmalardan elde edilmekte olan yeni bilgiler gerek IPF, gerekse kronik fibroza yol açan akciğer hastalıklarının tedavisinde gelecekte başarı sağlanması konusundaki umutları artırmaktadır.

## 1.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sınıflamasında İPF'nin Yeri

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısında yaşanan ciddi güçlükler nedeniyle geçmişte sınıflamalar tam yapılamamış, patogenez yeterince değerlendirilemeyerek tedavide önemli bir başarı sağlanamamıştır. İnterstisyel akciğer hastalığına yol açan 300'den fazla ajan veya inflamatuvar neden bilinmektedir ve bunlarla oluşan tekrarlayan hasarlanmalar diffüz akciğer skarlanmasına neden olabilir. Bir grup ise hiçbir nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkar ve bu grup "idiyopatik" başlığı altında değerlendirilir (6). Etyolojik nedenlere göre sınıflamanın yanısıra interstisyel akciğer hastalıkları klinik bulgularına, tedavi yanıtına, radyolojik ve patolojik bulgularına göre sınıflanabilmektedir. Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği'nin (ERS) 2002 yılında yayınladığı İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin sınıflamasına ait uzlaşma raporu 2012 yılında revize edilmiştir. Viyana'da ERS-2012'de sunulan ancak henüz yayınlanmamış bu revizyona göre idiyopatik interstisyel akciğer hastalıkları sınıflaması Şekil 1'de gösterilmektedir (7)



**Şekil 1:** İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Güncel Sınıflaması (ATS/ERS Uzlaşma Raporu) (DPAH: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları, PLHH: Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis, LAM: Lenfanjiyo-leyomyomatozis) Prof.Dr.Nesrin Moğulkoç'un Kasım 2012 tarihli "Sigara ve Solunum Sistemi Hastalıkları Tütün Kontrolü Sempozyumu" sunumundan alınmıştır.

## 1.2. Etyoloji

İdiyopatik pulmoner fibrozis nedeni bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlansa da potansiyel risk faktörleri tanımlanmıştır.

**Tütün kullanımı:** Sigara kullanma alışkanlığı ve IPF arasında güçlü bir ilişki olduğu genel olarak kabul görmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle 20 paket-yılı sigara içiminin üzerindeki kullanıcılarda IPF görülme sıklığının sigara içmeyenlere göre belirgin arttığı saptanmıştır (8-10). Sigara içenlerde IPF gelişme riskinde 1.6 kat artış yanısıra IPF olgularında sigara içme prevalansının %41-83 gibi yüksek oranda olduğu gözlenmiştir (11).

**Çevresel Maruziyet:** Birçok çevresel ajana maruziyetin IPF gelişiminde rolünün olabileceği düşünülmektedir (8-10,12). Metal ve odun tozlarına maruz kalanlarda insidansın arttığı gözlemlenmiştir (10). Çiftçilik, kuş besleme, kuaförlük, maden işçiliği, vernikleme, hayvan ve bitki tozlarına maruziyet durumunda da IPF insidansının arttığı belirtilmiştir (9). Bu gözlemi destekler nitelikte, IPF'li hastaların otopsilerinde lenf bezlerinde çeşitli inorganik partiküller saptanmıştır (13).

**Mikrobiyal ajanlar:** İdiyopatik pulmoner fibrozis etyolojisinde birçok viral ajan araştırılmış, özellikle Epstein-Barr virus (EBV) ve hepatit C virüs enfeksiyonu ile ilgili pozitif bulgulara rastlanmıştır (10,12,14). Bir çalışmada IPF hastalarının akciğer doku örneklerinde EBV dahil sekiz herpes virüs aranmış, tüm hastalarda bir veya iki herpes virüs saptanmış, kontrol grubunda ise bu oran %33 saptanmıştır (14). Kronik hepatit C enfeksiyonunun ise hem obstrüktif hem de restriktif akciğer hastalıklarının etyolojisindeki rolü birçok çalışmada araştırılmış, karşıt çalışmalar da mevcut olmakla birlikte bazı anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (15,16). Virüslerle hastalık gelişimi arasındaki ilişki varlığı hipotezi, bu hastalarda immunosupresif tedavilere bağlı viral enfeksiyonların gelişme olasılığının daha fazla oluşu nedeniyle gücünü yitirmektedir. Diğer birçok çalışmalara rağmen virüslerle IPF arasında net bir ilişki gösterilememiştir.

**Gastroözefageal reflü:** Birçok çalışmada hem asit hem de alkali reflüye bağlı mikroaspirasyonların IPF etyolojisinde rolü incelenmiş ve IPF'li hastalarda reflü sık gözlenmiştir ancak; akciğer hastalığının şiddeti ile anormal asit maruziyeti arasında korelasyon saptanamamıştır (3,17-19). Olguların çoğunda tipik reflü semptomlarının olmayışı tanıyı güçleştirmektedir. Şimdilik IPF ve reflü arasındaki nedensel ilişki, aydınlatılmamış niteliğini korumaktadır.

**Diyabetes Mellitüs (DM):** İleri yaş hastalığı olarak kabul edilen, gençlerde nadiren gözlenen IPF'nin gelişiminde ek hastalıkların rolü (diyabetes mellitüs, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalıklar) etkilenip etkilenmediği son yıllarda araştırılmakta olan güncel bir konudur (19,20). İdiyopatik pulmoner fibrozisli 1685 hastanın alındığı kapsamlı bir araştırmada DM sıklığı IPF'li hastalarda aynı yaş grubuna göre belirgin oranda yüksek saptanmış, ayrıca diyabeti olan IPF'li hastaların diyabeti olmayanlara göre yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide balpeteği yaygınlığının anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir (20).

**Genetik faktörler:** İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının yaklaşık %5'i familial olup tanımlanmış gen bölgelerinde bazı mutasyonlar saptanmıştır. Otozomal dominant geçiş gösterdiği düşünülmektedir. Sporadik IPF olgularının ise bir kısmında endoplazmik retikulum aracılığı ile aberran protein işlenmesi gerçekleştiği, bunun sonucunda hücrenin apoptoza açık hale geldiği düşünülmektedir. Sürfaktan protein C, sürfaktan protein A proteinlerini kodlayan gen varyantı olguların küçük bir kısmında saptanmıştır (21). Genetik çalışmalar ayrıca telomerler üzerinde de yoğunlaşmıştır. Telomer uzunluğunu yenileyen proteinleri kodlayan genlerdeki varyantların hem familial hem de familial olmayanlarda fibrozise yol açtığı düşünülmektedir (22,23). Sporadik IPF ile ilgili daha geniş kapsamlı ve tutarlı çalışmalara gerek vardır.

### 1.3. İnsidans ve Prevalans

Amerika kayıtlarına dayana bir çalışmada IPF prevalansı 18 yaş üstü erkek ve kadınlarda 100.000'de 14, insidans ise 100.000'de 6.8 saptanmıştır (24). Diğer prevalans çalışmalarında 100.000'de 2 ile 29 arasında değişen oranlar belirlenmiştir (24-27). Prevalans çalışmalarındaki bu farklılık uzlaşma raporlarından önce IPF tanısında fikir birliği olmaması ve çalışma tasarımlarının farklılığından kaynaklanmaktadır. Hasta bildirim şekline yapılan geniş tabanlı ve güncel bir çalışmaya göre prevalansın 14 ile 43 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Hastalık insidansının coğrafi, etnik, kültürel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir (28). İngiltere'de yapılan bir çalışmada insidans 100.000'de 4 bulunmuştur (29). Aynı çalışmada 1991-2003 yılları arasında ise yıllık %11'lik bir artış gözlenmiş ve bu artışta yaşam süresinin uzamasının rolü olmadığı saptanmıştır.

### 1.4.Tanı

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların ilk yakınmaları genellikle sinsi başlangıçlı, nonspesifik yakınmalardır. En sık görülen yakınma eforla olan nefes darlığıdır. Hastalık ilerledikçe nefes darlığı istirahatte de olmaya başlar. Nefes darlığı yakınmasına kuru öksürük de eşlik edebilir. Fizik muayenede çomak parmak gözlenebilir, akciğer perkütasyonunda bibaziler raller (Velcro ralleri) işitilir. İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısında hastalıkla uyumlu yakınma ve klinik bulguların yanısıra tipik görüntüleme ve histopatolojik bulgular da gereklidir. Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) ortaklığı ile 2011 yılında IPF tanı ve tedavisi için bir rehber yayınlanmıştır (1).

Bu rehberine göre IPF tanısı;

- a) İnterstisyel akciğer hastalığına neden olabilecek diğere nedenlerin dışlanması (çevresel ve mesleksel maruziyet, bağ doku hastalığı, ilaç toksisitesi vb.)
- b) Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide IPF/UIP bulguları (cerrahi biyopsi uygulanmayan olgularda)
- c) Cerrahi akciğer biyopsisi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide spesifik bulguların varlığı ile konmaktadır.

İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik korelasyon gerektiren, konusunda deneyimli göğüs hastalıkları, radyoloji ve patoloji uzmanlarının disiplinler arası yaklaşımının önemli olduğu bir tanıdır. Deneyimli bir radyologca tanımlanan tipik olağan interstisyel pnömoni (UIP) bulguları varlığında ve interstisyel akciğer hastalığına neden olabilecek diğere nedenlerin dışlanması durumunda, fibrozis bulguları (balpeteği oranı) yoğun olan ve eşlik eden hastalıkları olanlarda biyopsi yapılmadan IPF tanısı konabilmektedir. IPF rehberlerine göre biyopsi yapılmayan olgularda IPF tanısı için major ve minör kriterler şu şekilde tanımlanmıştır (4).

#### Majör Kriterler:

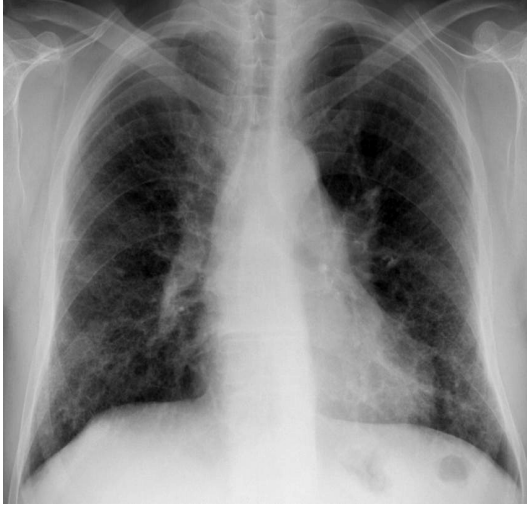
- İlaç toksisitesi, çevresel maruziyet, bağ dokusu hastalığı gibi diğere interstisyel hastalık nedenlerinin dışlanması
- Anormal solunum fonksiyon bulguları (restriktif bozukluk ve/veya gaz değişiminde bozulma)
- Toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide bibaziler retiküler lezyonlar ve minimal buzluca görünümü
- Alternatif tanıları desteklemeyen transbronşiyal akciğer biyopsisi veya BAL bulguları

### Minör Kriterler:

- Elli yaşın üzerinde olma
- Sinsi başlangıçlı, başka nedenle açıklanamayan dispne
- Üç aydan uzun süreyle yakınmaların bulunması
- Bibaziler tipik raller (Velcro ralleri)

Majör kriterlerin tümü ve dört minör kriterden en az üçünün varlığında tanının konabileceği belirtilmektedir.

**1.4.1.Radyoloji:** Hastalığın erken dönemlerinde akciğer grafisinde patoloji gözlenmeyebilir. İlerlemiş hastalıkta ise volüm kaybı, bazallere doğru artan subplevral retiküler opasiteler izlenmektedir (30).



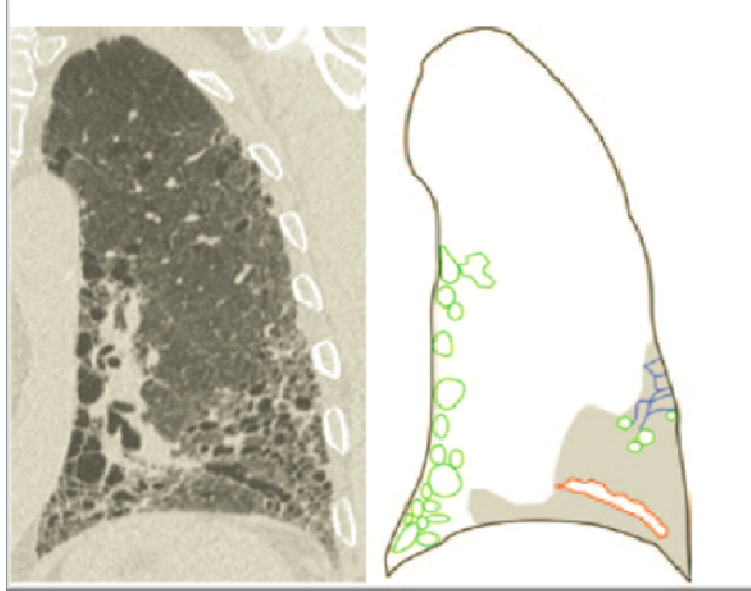
**Resim 1:** İdiyopatik pulmoner fibrozisin akciğer grafisi bulguları



**Resim 2:** Bazallereki retiküler opasitelerin yakınlaştırılmış görünümü

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi hastalık tanısı için zorunlu bir yöntemdir. Akciğer periferini ve bazallerini ağırlıklı olarak tutan balpeteği, subplevral retiküler dansiteler, traksiyon bronşektazileri gözlenir. Buzlucam IPF'de tipik olarak gözlenen bir bulgu olmamakla birlikte bazı IPF olgularında fokal alanlarda, hastalık ataklarında ise yaygın olarak gözlenebilmektedir. Bu

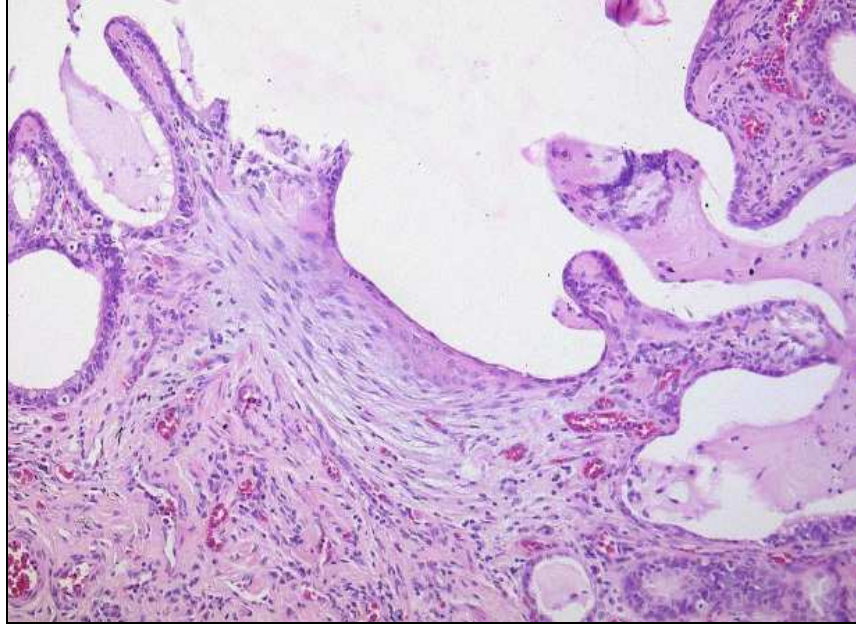
durumda enfeksiyona bağlı buzlu cam infiltrasyonlarının dışlanması 31. Resim 3'te y3ksek rezol3y3nlu bilgisayarlı tomografinin koronal kesitlerinde retik3ler opasitelerin, balpeteği bulgularının, traksiyon bronşektazilerinin ve fokal buzlu cam alanlarının dağılımını g3sterilmektedir.



**Resim 3:** IPF'de lezyonların yoğunluğunun dağılımını (solda) Subplevral balpeteği bulguları (yeşil), retik3ler opasiteleri (mavi), traksiyon bronşektazileri (kırmızı), fokal buzlu cam alanları (gri) (sağda)

**1.4.2.Histopatoloji:** Epitel h3creler ve fibroblastların 3n planda rol oynadığı bir hastalık olarak kabul edilen IPF'de bilinmeyen eksojen veya endojen bir hasarlayıcı alveol epitel h3cre hemostazını bozar. Bu durum epitel h3cre aktivasyonu ve hasarıyla sonuşlanır. Epitel h3cre hasarını takiben hasarlanmış alveoler alan i3erisinde vask3ler sızıntı ile eks3da ve inflamatuvar h3crelerin birikimi gelişir. Fibroblastların ortama gelişi, 3oğalması ve miyofibroblastların ortaya 3ıkmaları ile başta kollajen olmak 3zere, bağ dokusu matriksi birikmeye başlar ve fibrozis s3reci oturmuş olur. Bu s3rekte inflamatuvar ve mezenkimal h3creler arasındaki ilişki bir3ok fakt3r tarafından d3zenlenmektedir. IPF patogenezinde, diğer fibrotik hastalıklardan farklı olarak doku biyopsilerinde ciddi bir inflamasyon g3zlenmemektedir (32). Bu nedenle kortikosteroid ve immunosupresif tedavilerle başarı elde edilememiştir (33,34). Akciğerlerin farklı b3lgelerinde mikro hasar tekrarlamakta ve aynı zaman kesitinde farklı

dönemlerde gözlenmektedir. Bu durum, IPF'nin tipik bulgusu olan, histopatolojik cevabın temporal heterojenitesi ile karakterize olağan interstisyel pnömoni (UIP) histopatolojik görünümünü açıklamaktadır (Resim 4). IPF'de histopatolojinin daha iyi tanınması yeni tedavi yaklaşımların gelişmesine yol açmıştır. Yeni ajanlarla yapılan klinik çalışmaların olası yararlarına karşın IPF tedavisinde spesifik bir farmakolojik ajan kullanımını destekleyen yeterli kanıt henüz yoktur (34).



**Resim 4 :** *UIP tanısı için gerekli fibroblastik odağın histopatolojik görünümü (Prof.Dr.Nesrin Moğulkoç'un Türk Toraks Derneği'nin 12. Kongresi'ndeki sunumundan alınmıştır)*

**1.4.3.Solunum Fonksiyon Testleri:** Spirometre solunum kapasitesinin ölçümü için sık kullanılır. Zorlu vital kapasite (FVC) ve birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) manevraları hastaların iyi koopere olmasını gerektirir. Rehberler spirometre ölçümlerinin deneyimli bir personel tarafından işlemlerin hastaya anlatılarak, iyi bir uyum sağlanarak yapılmasının zorunlu olduğunu vurgulamaktadır (35,36).

İdiyopatik pulmoner fibrozis, diğer interstisyel akciğer hastalıklarında olduğu gibi vital kapasitede azalmaya neden olur, rezidüel volüm normal ya da hafif düşük saptanır, total akciğer kapasitesinde (TLC) düşme meydana gelir.

FEV1 düşer, FEV1/FVC normal ya da hafif yüksektir, karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) düşer (1).

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların prognozu belirleyen parametrelerle düzenli izlenmesi önemlidir. Hastalığın progresyon hızının saptanması, semptomlardaki kötüleşmenin ek değerlendirilmelerle objektif olarak gösterilmesi, tedavi etkinliğinin gözlenmesi ve transplantasyon için doğru zamanlama hastaların düzenli izlemleri ile sağlanabilir (37).

Hastalığın ciddiyetini ve progresyonunu belirleyen çeşitli parametreler belirlenmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılanlar; solunum foksion testleri ile solunumsal kapasitenin ölçümü, 6 dakika yürüme testi (6-DYT) ile efor kapasitesinin değerlendirilmesi, DLCO, arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) ile gaz değişiminin değerlendirilmesi ve pulse oksimetre ile efora bağlı desatürasyo varlığının araştırılması yer almaktadır (1,38-40).

**1.4.4.Egzersiz Testleri:** Akciğer parankim hastalıklarında kullanılan egzersiz testleri, gaz değişimindeki problemleri göstermede istirahatte yapılan testlere göre daha hassastır. IPF hastalarında egzersiz testleri ile azalmış egzersiz toleransı, azalmış maksimal iş yükü, fizyolojik ölü boşlukta artış, parsiyel arteriyel oksijen basıncında düşme ve artmış alveolo-arteriyel gradientle ilişkili bulgular saptanır (41). Zirve oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>max) düzeyindeki düşüş IPF'li hastalarda mortalite ile ilişkilidir (42). Akciğer hastalıklarında en sık kullanılan egzersiz testi, kolay uygulanması ve tekrarlanabilirliği nedeniyle 6 dakika yürüme testidir. Çalışmalarda IPF'li hastalarda yürüme mesafesindeki azalma ve desatürasyon mortalite ile ilişkili bulunmuştur (41,42).

## **1.5.Prognoz:**

İdiyopatik pulmoner fibrozis, yaygın fibrozise yol açan hastalıklar arasında en sık görüleni ve en ölümcül olanıdır. İngiltere'de her yıl 5000 kişinin IPF nedeni ile ölmektedir. IPF'ye bağlı ölümlerin lösemi veya over karsinomu



## **1.5.1 Prognozu Gösteren Bağımsız Değişkenler;**

**1.5.1.1.Yaş:** Literatürde tanıda ortalama yaş 66 bulunmuştur (4,28). Hasta yaşı ne kadar ileri ise prognozun o kadar kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcutsa da, 50 yaşından önce tanı alan grubun prognozunun daha kötü olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (13,46).

**1.5.1.2.Cinsiyet:** Erkeklerde daha sık gözlenen IPF'de cinsler arasındaki sağkalım farklılığı açık değildir. Birçok çalışma kadınların daha uzun sağkalıma sahip olduğunu gösterse de yaş, sigara öyküsü, bazal fizyolojik değişkenler gözönüne alındığında sağkalım avantajının olmadığını saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (13,48).

**1.5.1.3.Irk:** Irklara göre IPF sıklığı ve ırkın sağkalıma etkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Mevcut araştırmaların bir kısmında beyaz ırkta biraz daha sık gözlendiği, sağkalımın da daha düşük olduğu saptanmıştır (49). Ancak daha güncel bir araştırmada transplantasyon listesinde olan Afrika kökenlilerin ve İspanyol kökenlilerin sağkalımlarının beyaz ırka göre daha kısa olduğu gözlenmiştir (50).

**1.5.1.4.Sigara içimi:** Sigara öyküsü olan IPF'li hastaların (aktif içici ya da bırakmış) sağkalımlarının, içmemiş olanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (51,52).

**1.5.1.5.Amfizem varlığı:** Amfizem varlığı IPF'li hastalarda sigara içimi ile ilişkilidir. Akciğer volümlerinde artma ve DLCO'da azalmaya yol açarak hastalık progresyonunun saptanmasını maskeleyebilir (53). Ayrıca amfizem erken ve ciddi pulmoner arteriyel hipertansiyon ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (52).

**1.5.1.6.Pulmoner arteriyel hipertansiyon:** Pulmoner hipertansiyon IPF'li hastalarda sık gözlenmektedir, düşük DLCO, azalmış 6-DYT mesafesi, egzersizle desatürasyonda artış ve mortalitede artış ile ilişkilidir (54-57). Sağ kalp kateterizasyonu ile tanı konan bir çalışmada transplantasyon listesindeki IPF'li hastalardaki pulmoner hipertansiyon görülme sıklığının %32 olduğu

saptanmıştır. Bu hastaların bir yıllık mortalitesi %28 bulunurken listedeki pulmoner hipertansiyonu olmayan IPF'li hastaların mortalitesi %5.5 saptanmıştır (55). Bir diğer çalışmada ise transplantasyon listesine alınan hastalara, listeye alındıklarında yapılan sağ kalp kateterizasyonunda hastaların %38.6'sında pulmoner hipertansiyon saptanmışken, transplantasyondan hemen önce yapılan kateterizasyonda ise hasta oranının %86.4 olduğu saptanmıştır (56).

Sağ kalp kateterizasyonu, pulmoner hipertansiyon tanısını kesin olarak koyduran tek yöntemdir. Ancak invaziv olması ve IPF'ye sekonder saptanan pulmoner hipertansiyonun spesifik bir tedavisinin olmaması nedeni ile IPF hastalarına rutin olarak yapılmamaktadır. Çalışmalar, tekrarlanabilir non-invaziv bir tetkik olan ekokardiyografide (EKO) ölçülen sistolik pulmoner arter basıncının (SPAB) 40 mmHg'dan 50 mmHg'ya yükselmesinin IPF hastalarında mortaliteyi belirgin artırdığını göstermektedir (57). B-tipi natriüretik peptid düzeyi takibinin de pulmoner arter basınç artışı ile korele olduğu saptanmıştır, ancak sol ventrikül disfonksiyonu ve yetmezliği olan hastalarda da yüksek bulunması gözönünde bulundurulması gereken bir durumdur (58).

**1.5.1.7.Fizik bulgular:** Literatürde IPF'li hastalarda çomak parmak varlığının kötü prognoz belirtisi olduğuna işaret eden yayınlar yer almaktadır (43). Hastaların vücut kitle indeksleri düştükçe mortalitenin arttığına dair gözlemler mevcuttur. Bir çalışmada vücut kitle indeksi 25'in altında olanların ortalama sağkalımının 3.6 yıl iken, 25 ile 30 arasında olanların 3.8 yıl, 30'un üzerinde olanların 5.8 yıl olduğu saptanmıştır (59). Düşük vücut kitle indeksinin malnutrisyon ve artmış bazal metabolizma hızı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

**1.5.1.8.Solunum fonksiyon testi bulguları:** Çalışmalarda bazal değerler ile karşılaştırıldığında solunum fonksiyon testi parametrelerinden FVC'de %10 ve DLCO'da %15'ten fazla azalma IPF hastaları için progresyon bulgusu olarak tanımlanmıştır ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (46,60,61). Alveoler hacim başına diffüze olan karbonmonoksit hacmi (DLCO/VA, KCO) ölçümünün DLCO'dan daha hassas olarak mortalite ile ilişkili olduğunu savunan bazı çalışmalar da vardır (62).

Sigara öyküsü olan hastalarda amfizem varlığı; akciğer volümlerinde artışa, DLCO'da ve FEV1/FVC oranında azalmaya yol açar. Tanı sırasında amfizemi de olan IPF hastalarında solunum fonksiyon testlerinin hastalık progresyonunu öngörmedeki önemini ve güvenilirliğini etkileyebilmektedir (53). Amfizemin IPF'ye bağlı bir komorbidite olan pulmoner hipertansiyon gelişimini kolaylaştırdığını ve prognozu olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (52).

**1.5.1.9.Radyolojik bulgular:** Klinik çalışmalarda prognostik faktörler arasında radyolojik olarak kantitatif ve görsel skorlama yöntemleri fizyolojik parametrelerin yanısıra kullanılmaktadır. Buzlucam yüzdesi, interlobüler septal kalınlaşma ve balpeteği oranı kullanılmaktadır (63).

**1.5.1.10.Patolojik bulgular:** İdiyopatik pulmoner fibroziste cerrahi biyopsi tanı amaçlı alınmaktadır. Aynı zamanda hastalık aktivitesini de yansıttığı düşünülmektedir (64). IPF'de fibroblastik odakların yaygınlığının hastalığın aktivitesi ile doğru orantılı ve kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (65,66).

## 2. AMAÇ

Çalışmamızın amacı; IPF'li hastaların seri solunum fonksiyon testleri ile izlenmesinde bazal değerlere göre FVC ve DLCO değerlerindeki değişikliklerin prognozu öngörmedeki değerini retrospektif olarak gözlemlemektir. İkincil sonlanım noktası yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, pulmoner hipertansiyon, ek hastalıklar gibi diğer değişkenlerle prognoz arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **Çalışma Popülasyonu:**

Çalışmaya Mart 2003 - Mayıs 2013 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen IPF hastaları alınmıştır.

Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği'nin 2011 yılında yayınlamış olduğu IPF rehberindeki tanı kriterlerine uygun olarak IPF tanısı alan (biyopsili veya biyopsisiz) ve aralarında en az altı ay olmak üzere iki veya fazla solunum fonksiyon testi ile izlenen hastalar dahil edilmiştir. Solunum fonksiyon testlerine koöper olamayan, birden fazla solunum fonksiyon testi bulunmayan ve IPF tanısı kesinleşmemiş hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **Çalışma protokolü:**

Çalışma retrospektif izlem çalışması olarak tasarlanmıştır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Etik Kurul Onayı alınmıştır.

İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısı alan hastaların ilk başvuru tarihleri ve izlemedeki kayıtları taranarak; ilk, 6.ay, 12.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.aya karşılık gelen solunum fonksiyon testlerinden mevcut olanlar kaydedilmiştir. Solunum fonksiyon testlerinden aynı cihazda yapılmış olanlar dikkate alınmıştır (Sensor Medics 2400 spirometre, Yorba Linda, CA, ABD). Ayrıca hastaların demografik verileri olarak yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalıkları yanısıra hastane yatışları ve nedenleri, hayatta olup olmadıkları, ölüm nedenleri ve ölüm tarihleri kaydedilmiştir. Ekokardiyografi yapılan hastaların sistolik pulmoner arteriyel basınçları veri tabanına eklenmiştir. Eğer hastanın birden fazla ekokardiyografi incelemesi bulunuyorsa sistolik pulmoner arter basıncının ilk kez yüksek olduğu (36 mmHg'nin üzerinde) değer ve tarih kaydedilmiştir.

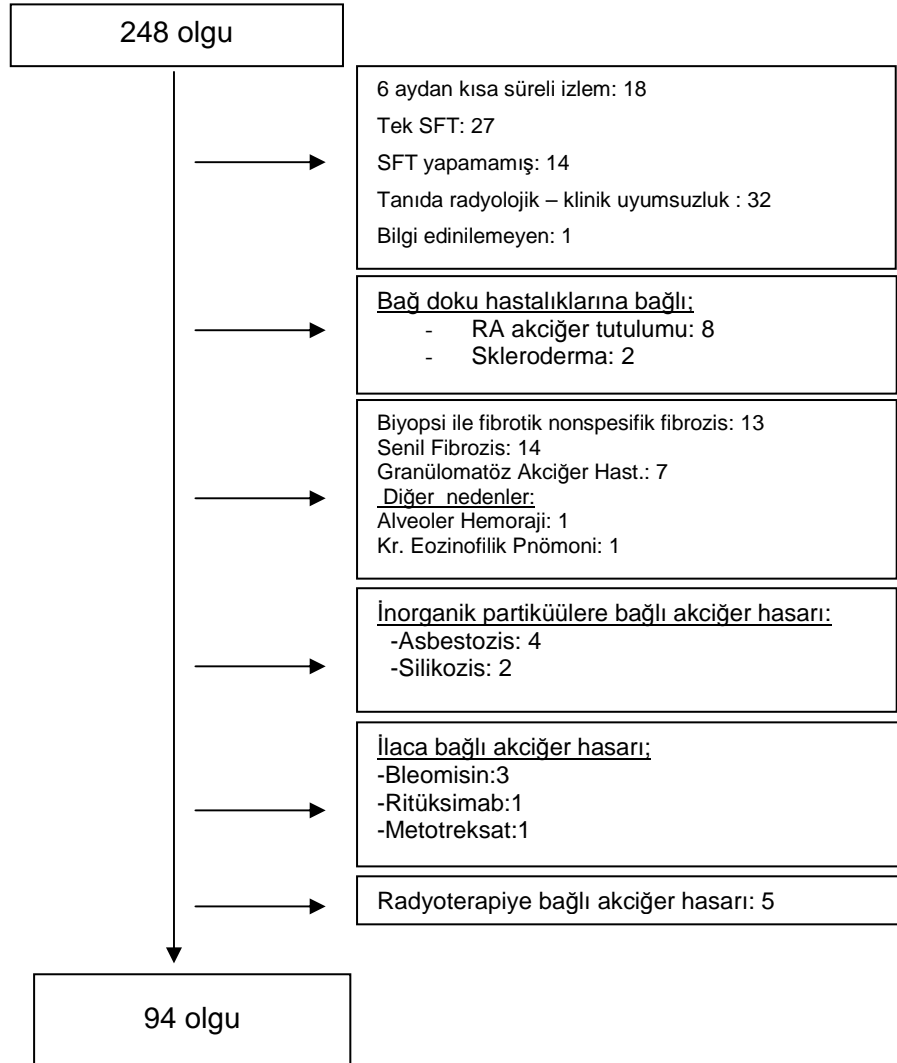
## **İstatistiksel değerlendirme:**

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Sociel Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 16.0 Windows istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher's exact test, normal dağılım özelliği gösteren değişkenler için Student's t test kullanılmış, korelasyon analizleri yapılmış, sağkalım analizleri için Cox regression analizleri, sağkalım eğrileri için Kaplan-Meier eğrileri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin  $<0.05$  olması kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

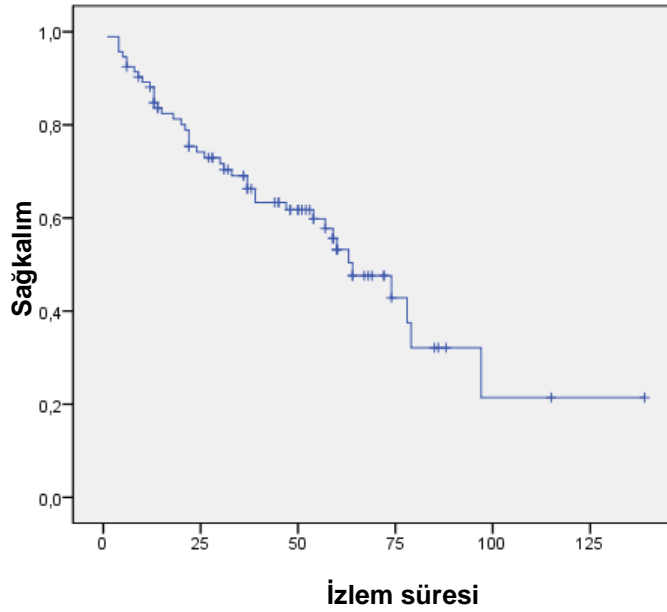
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak veya interstisyel akciğer hastalıkları polikliniğinde araştırılarak IPF tanısı alan ve düzenli takiplere gelen hastalar çalışmaya alınmıştır. İdiyopatik pulmoner fibrozis hasta listesi epikriz sisteminden ICD kodu "J84.1" ve epikriz metninden "kelime ile tarama" şeklinde belirlenmiştir. İlk taramaya göre 249 hasta saptamıştır. Kliniğimize IPF ön tanısıyla yönlendirilen, ancak ileri incelemelerle interstisyel akciğer hastalıkları konseyinde diğer nedenlere bağlı akciğer fibrozisi saptananlar, izlem süresi 6 aydan kısa olanlar, SFT bulunmayan veya tek SFT olanlar ile tanıda radyolojik ve klinik korelasyonu olmayanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma dışı bırakılma nedenleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Taranan hasta grubundan çalışmaya dahil edilmeyen hastalar ve nedenleri.

## Demografik Özellikler:

Çalışmaya dahil edilen 94 olgunun yaş ortalaması  $62.5 \pm 10.7$ 'tür (17-83 arasında). Olguların %71.6'sı (72 olgu) erkek, %28.4'ü (29 olgu) kadındır. Hastaların ortalama izlem süreleri  $41.03 \pm 27.02$  aydır (6-139 ay arasında). Olguların genel sağkalım eğrisi şekil... 'te verilmiştir. Kadınların yaş ortalaması  $65.3 \pm 5.8$ , erkeklerin ise  $61.4 \pm 12.0$ 'dir. Olguların %44.7'si (42 olgu) ölmüş olup %55.3 (52 olgu) ise hayattadır. Olgulardan 53'ünün (%56.4) sigara öyküsü mevcuttur. Ortalama sigara tüketimi  $33.07 \pm 16.2$  paket-yılı olarak saptanmıştır. Otuziki olgu (%34.0) akciğer biyopsisi ile kanıtlanmış IPF tanısı almış, 62 olgu ise (%65.9) klinik ve radyolojik bulgularla IPF tanısı almıştır. Biyopsi ile IPF tanısı kanıtlananlarla klinik ve radyolojik bulgularla tanı alanların arasında sağkalım farkı saptanmamıştır ( $p=0.38$ )



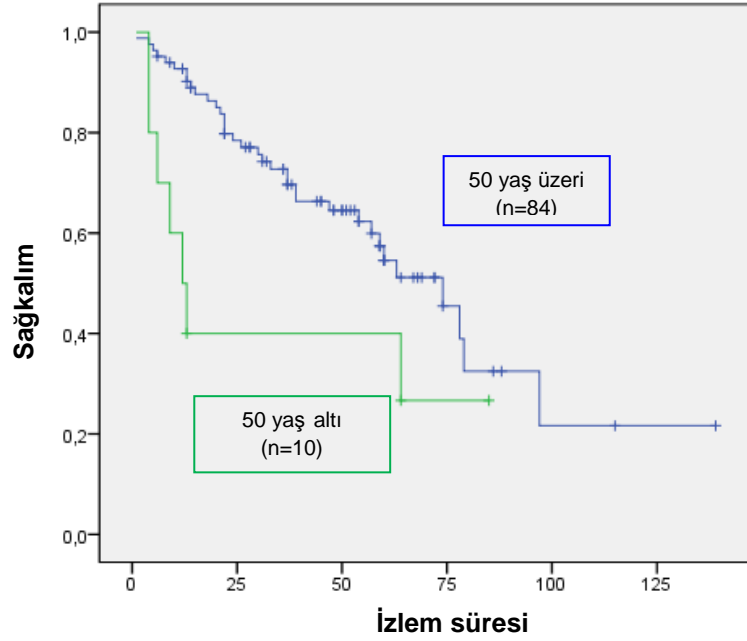
**Şekil 4:** Olguların genel sağkalım eğrisi

Hastaların 51'sinde ek hastalık bulunmaktadır; 24 hastada hipertansiyon, 15 hastada koroner arter hastlığı, 14 DM, 4 hastada KOAH, 7 hastada malignite (kür hastalık), 7 hastada gastroözefageal reflü, 5 hastada obezite, 2 hastada konjestif kalp yetmezliği, 3 hastada major depresyon, 2 hastada kronik böbrek yetmezliği, birer hastada astım ve obstrüktif uyku apne sendromu tanıları mevcuttur. Otuzbir hastada birden fazla ek hastalık birarada bulunmaktadır. En sık görülen birliktelik metabolik sendromu oluşturan DM, obezite ve hipertansiyon birlikteliği olmuştur (12 hasta).

**Tablo 1:** Olguların demografik özellikleri ve ortalama bazal solunum fonksiyon değerleri

Demografik özellikler		Sonuçlar
Yaş (ort)		62.53±10.7
Cinsiyet n (%)	Erkek	67 (71.3)
	Kadın	27 (28.7)
İzlem süresi (ay)		41.03±27.02
Biyopsi n (%)		32 (34.0)
Sigara n (%)	Bırakmış	53 (56.4)
	İçmemiş	41 (43.6)
FEV1 L (%)		2.10±0.7 (80.6)
FVC L (%)		2.59±0.9 (87.6)
FEV1/FVC (%)		83.1±8.1
DLCO ml/mmHg/dk (%)		13.88±5.26 (58.2)
DLCO/VA (%)		79.5 ± 28.3
Ölüm n (%)		42 (44.7)

**Yaş:** Olguların yaşları incelendiğinde, yaşın genel sağkalımla veya izlemdeki solunum fonksiyon testleri kayıplarıyla ilişkiz olduğu saptanmıştır. Ancak 50 yaş altı olgu grubu ayrı incelendiğinde, ortalama sağkalımın bu grupta  $20.7 \pm 21.6$  ay, 50 yaş üzeri grubun ise  $33.3 \pm 23.2$  ay olduğu saptanmıştır ( $p=0.036$ ). Olguları 50 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırılarak oluşturulan sağkalım eğrisi şekil 4'te verilmektedir.



**Şekil 5:** Olguların 50 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırılmasına göre sağkalım eğrisi ( $p=0.036$ )

**Cinsiyet:** Kadın ve erkek hastalar arasında izlem süresi, FVC ve DLCO kayıpları açısından FVC değeri dışında anlamlı fark saptanmamıştır. Kadın olguların tanı yaşının erkeklere göre anlamlı oranda daha ileri olduğu saptanmıştır ( $p=0.03$ ). Olguların cinsiyete bağlı FVC, DLCO ve DLCO/VA farkları tablo 2'de, yaş, sigara paket-yılları ve izlem süreleri ise karşılaştırmalı olarak tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 2:** Olguların cinsiyete bağlı FVC, DLCO ve DLCO/VA Değişimleri

	Cinsiyet	N	Ortalama	Std. Sapma	P
FVC değişimi (ml)	erkek	67	-447.95	505.26	0.04
	kadın	27	-255.46	329.62	
FVC değişimi (%)	erkek	67	-14.61	16.89	0.8
	kadın	27	-15.43	22.90	
DLCO değişimi (ml/mmHg/dk)	erkek	38	-2.81	4.12	0.61
	kadın	14	-2.35	3.62	
DLCO değişimi (%)	erkek	38	-16.18	33.21	0.68
	kadın	14	-22.10	29.99	
DLCO/VA değişimi (%)	erkek	38	4.68	21.02	0.84
	kadın	14	4.12	24.51	

**Tablo 3:** Olguların cinsiyete bağlı yaş, sigara paket yılları ve izlem süreleri

	Cinsiyet	N	Ortalama	Std. Sapma	p
Sigara paketyılı	erkek	49	33.82	16.97	0.09
	kadın	2	13.50	6.12	
İzlem Süresi	erkek	67	33,85	26,399	0.61
	kadın	27	31,70	19,972	
Yaş	erkek	67	61,40	12,06	0.03
	kadın	27	65.33	5,8	

**Tablo 4:** Olguların sigara öyküleri olup olmamasına göre gruplandırılarak oluşturulmuş izlem süreleri, başlangıç solunum fonksiyon testi parametreleri ve izlemdeki değişimleri

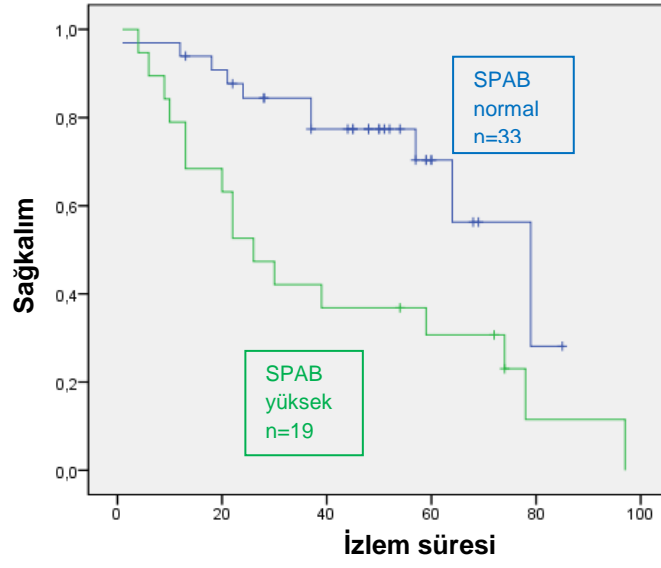
	sigara	N	Ortalama	p
İzlem Süresi (ay)	var	53	41.28±25.40	0.77
	yok	40	40.70±22.98	
Başlangıç FEV1 (L)	var	53	2,46±0.64	<0.0001
	yok	40	17,12±0.53	
Başlangıç FEV1 (%)	var	53	82.56±17.21	0.71
	yok	40	81.00±24.13	
Başlangıç FVC (L)	var	53	3,01.31 ±0.79	<0.0001
	yok	40	2,01.50±0.66	
Başlangıç FVC (%)	var	53	96.53±11.52	0.31
	yok	40	76.07±22.43	
Başlangıç FEV1/FVC (%)	var	53	81.53±7.86	0.005
	yok	40	86.23±7.58	
Başlangıç DLCO ml/mmHg/dk	var	44	15.48±4.98	0.004
	yok	33	12.08±4.12	
Başlangıç DLCO (%)	var	44	60.79±20.77	0.39
	yok	33	56.72±19.21	
BaşlangıçDLCO/VA (%)	var	44	77.65±26.62	0.55
	yok	33	81.23±25.53	
FVC değişim (ml)	var	51	-462.38±517.14	0.07
	yok	39	-294.33±367.60	
FVC değişim (%)	var	58	-14.62±16.51	0.93
	yok	43	-15.19±21.96	
DLCO değişim (ml/mmHg/dk)	var	34	-3.50±4.06	0.02
	yok	24	-1.69±3.70	
DLCO değişim (%)	var	34	-19.24±32.32	0.13
	yok	24	-14.43±31.95	
DLCO/VA değişim (%)	var	34	-0.50±18.95	0.16
	yok	24	9.86±26.15	

**Ek Hastalıklar:** Hastaların 51'sinde ek hastalık bulunmaktadır; 24 hastada hipertansiyon, 15 hastada koroner arter hastlığı, 14 DM, 4 hastada KOAH, 7 hastada malignite (kür hastalık), 7 hastada gastroözefageal reflü, 5 hastada obezite, 2 hastada konjestif kalp yetmezliği, 3 hastada major depresyon, 2 hastada kronik böbrek yetmezliği, birer hastada astım ve obstrüktif uyku apne sendromu tanıları mevcuttur. Otuzbir hastada birden fazla ek hastalık birarada bulunmaktadır. En sık görülen birliktelik metabolik sendromu oluşturan DM, obezite ve hipertansiyon birlikteliği olmuştur (12 hasta). Olguların ek hastalıklarının olmasının sağkalımla ilişkisiz olduğu saptanmıştır (p=0.12).

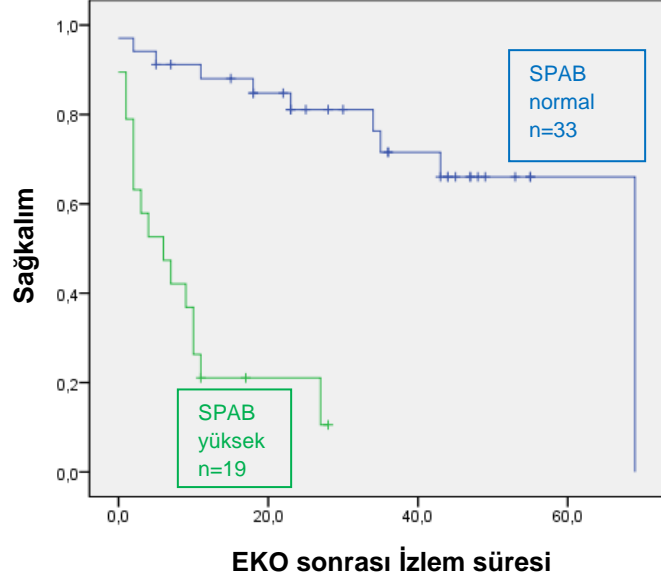
**Sistolik Pulmoner Arter Basıncı:** Hastaların 52'sine (%55.3) IPF tanısı sonrasında en az bir kere ekokardiyografi (EKO) yapılmıştır. Sistolik pulmoner arter basıncının (SPAB) 36 mmHg'nin üzerinde olduğu değerler yüksek kabul edilmiştir. Birden fazla EKO yapılan olgularda eğer başlangıçta normal olan SPAB düzeyi izlemde yüksek saptandıysa 36 mmHg'nin üzerinde olan ilk değer ve tarih kaydedilmiştir. EKO yapılan olguların %64.2'sinin SPAB düzeyi normalken %34.8'inin ise yüksek saptanmıştır.

**Tablo 5:** Olguların SPAB düzeylerine göre FVC; DLCO ve DLCO/VA değişimleri

	SPAB	n	N	Ortalama	p
FVC Değişim (ml)	normal	33		-406,71±457.5	0.603
	yüksek	19		-333,21±512.7	
FVC Değişim (%)	normal	33		-13,41±19.77	0.108
	yüksek	19		-18,42±19.73	
DLCO Değişim (ml/mmHg/dk)	normal	19		-3,23±4.73	0.986
	yüksek	11		-2.44±3.08	
DLCO Değişim (%)	normal	19		-18,28±34.42	0.556
	yüksek	11		-14,98±32.88	
DLCO/VA Değişim (%)	normal	19		14.6±20.91	0.05
	yüksek	11		-2.1±15.21	

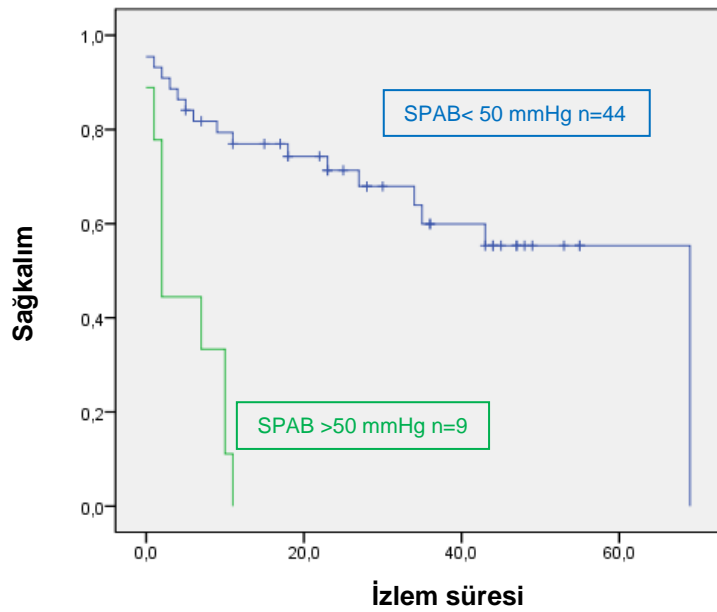


**Şekil 6:** Olguların SPAB düzeylerinin normal veya yüksek olmasına göre oluşturulan genel sağkalım eğrisi ( $p=0.006$ ).



**Şekil 7:** Olguların SPAB düzeylerinin normal veya yüksek olmasına göre EKO sonrası sağkalım eğrisi ( $p < 0.0001$ ).

Avrupa Kardiyoloji Derneği SPAB'ın 36 mmHg'nin üzerinde olduğu değerleri yüksek kabul etmektedir ancak klinik pratikte yaygın olarak 50 mmHg'nin üzerindeki değerler daha çok dikkate alınmaktadır. Buna göre SPAB düzeyi yüksek olan olgular 50 mmHg üzeri ve altı değerler dikkate alınarak yapılan sağkalım analizinde de anlamlı farklılık gözlenmiştir. Şekil 7'de SPAB düzeyinin 50 mmHg'nin üzerinde olup olmamasına göre oluşturulan sağkalım eğrileri bulunmaktadır.

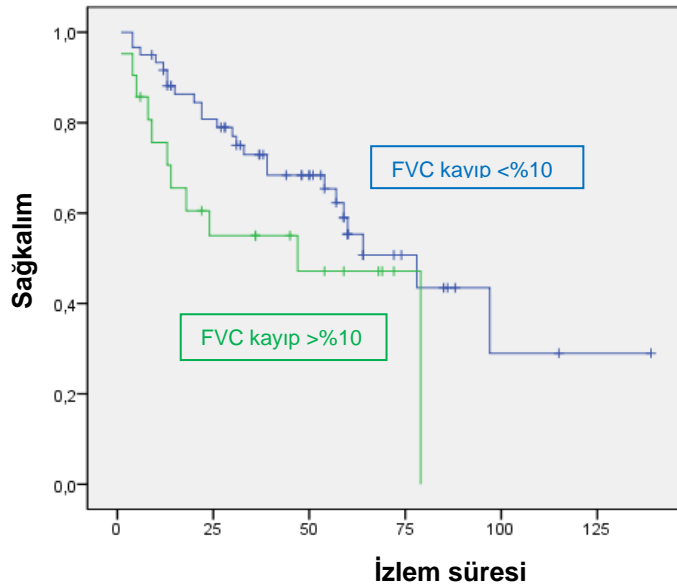


**Şekil 8:** SPAB düzeyinin 50 mmHg'nin üzerinde olup olmamasına göre sağkalım eğrisi ( $p=0.04$ )

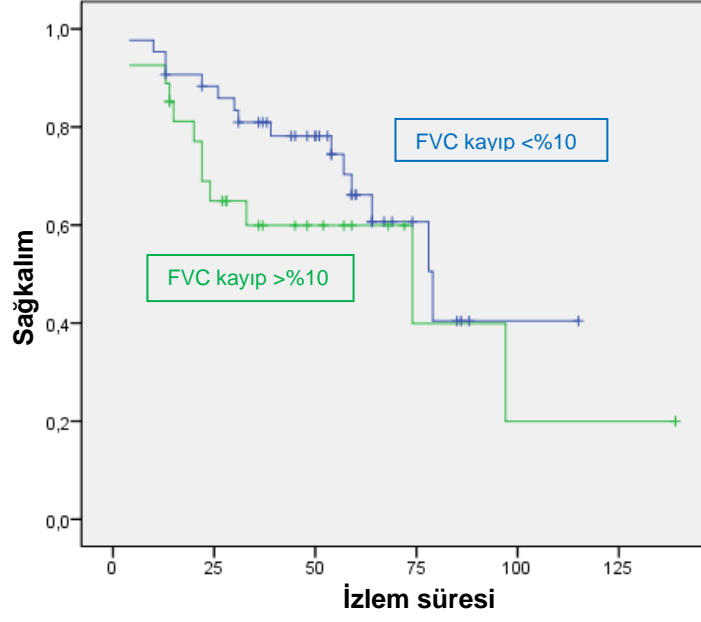
#### **Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinde Zamana Bağlı Değişim:**

Olguların FVC kayıpları yüzde olarak ele alındığında, başlangıç FVC değerinin %10'unu ilk 6 ay içerisinde kaybeden 21 olgu ile bu kaybı yaşamamış olan 60 olgunun sağkalımları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p=0.109$ ). Başlangıç FVC değerinin %10'unu ilk yıl içerisinde kaybeden 27 olgunun da bu kaybı yaşamamış olan 43 olgunun sağkalımları arasında da farklılık gözlenmemiştir ( $p=0.229$ ). Olguların ilk 6 ayındaki FVC değerlerinde herhangi bir değerde kayıp

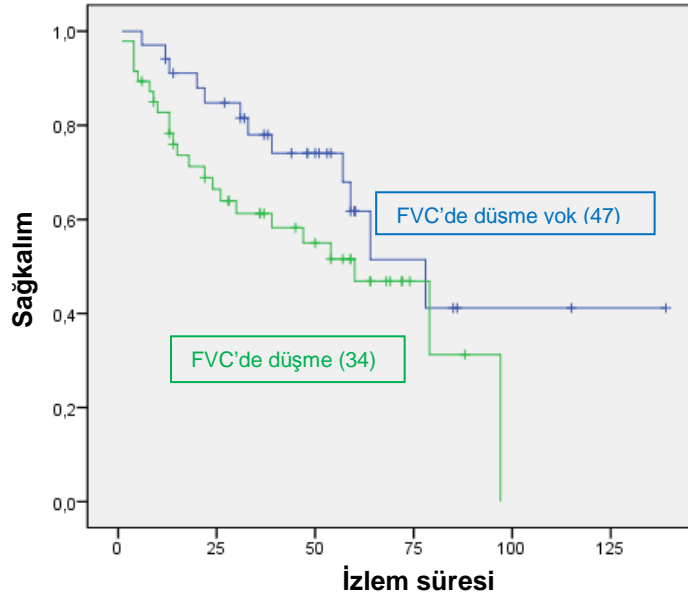
olan ve olmayanlar arasında da sağkalım farkı saptanmamıştır (0.117). İlk 6 ay içerisinde DLCO takibi bulunan 51 olgudan 12'sinin başlangıç DLCO değerinin %15'ini kaybettiği saptanmış ve bu kaybı yaşamamış olan olgularla aralarında anlamlı sağkalım farkı gözlenmemiştir ( $p=0.066$ ). Bir yıllık DLCO takibi yapılan 52 olgunun ise 20'sinin başlangıç DLCO değerinin %15'ini kaybettiği saptanmış olup bu kaybı yaşamamış olgularla aralarında sağkalım farkı saptanmamıştır (0.629). Altı aylık ve bir yıllık FVC kaybına göre oluşturulan sağkalım eğrileri Şekil 8 ve 9'da, altı ay içerisinde FVC'de kayıp olup olmamasına göre oluşturulan sağkalım eğrisi ise Şekil 10'da verilmektedir. Olguların 6 ay ve bir yıl içerisinde DLCO'da %15'lik kayıp olup olmamasına göre gruplandırılarak oluşturulmuş sağkalım eğrileri ise Şekil 11 ve 12'de yer almaktadır.



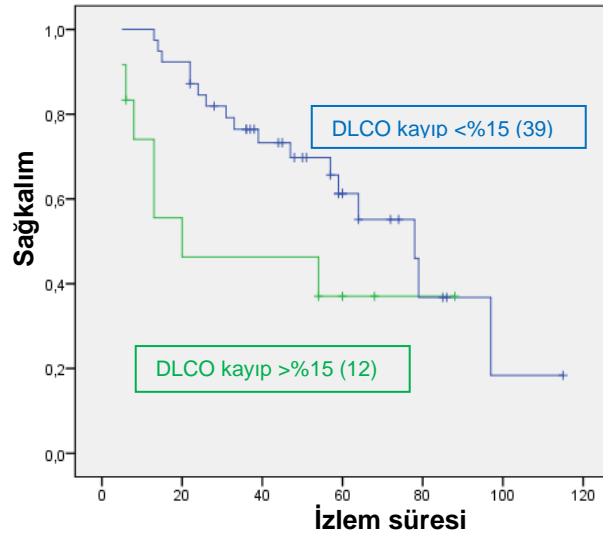
**Şekil 9:** Altı aylık FVC kaybına göre sağkalım eğrisi ( $p=0.10$ )



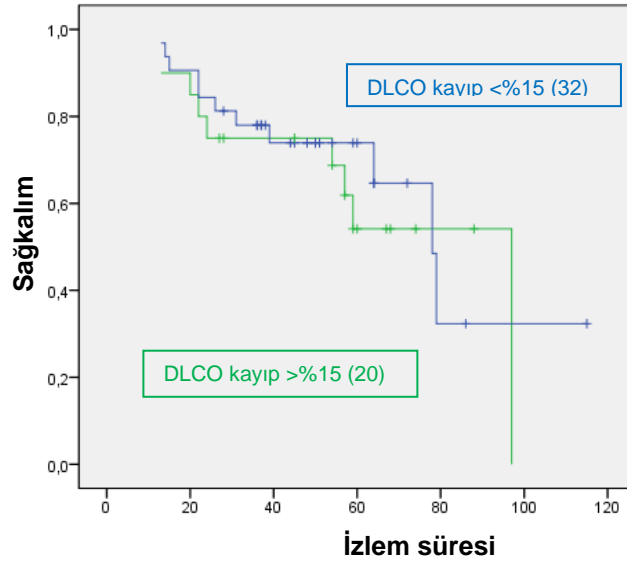
Şekil 10 : Oniki aylık FVC kaybına göre sağkalım eğrisi ( $p=0.22$ )



Şekil 11 : Altı ay içerisinde FVC'de düşme olup olmamasına göre sağkalım eğrisi ( $p= 0.117$ )



Şekil 12: Altı aylık DLCO kaybına göre sağkalım eğrisi (p:0.066)



Şekil 13: Oniki aylık DLCO kaybına göre sağkalım eğrisi (p=0.629)

**Hastane Yatışları ve Ölüm:** Olguların 74'ünün hastane yatışı bulunmaktadır ve ortalama yatış sayısı  $2.35 \pm 2.02$ 'dir. Yatış nedenlerini solunum yetmezliğinde kötüleşme (26 yatış), tetkik (19 yatış), enfeksiyon (14 yatış), akciğer karsinomuna bağlı (2 yatış), bilinç bulanıklığı, gastrointestinal sistem kanaması, hemoptizi, kafa içi basınç artışı sendromu, derin ven trombozu, bilinç bulanıklığı, kas güçsüzlüğü (birer yatış) oluşturmaktadır. Olgulardan 13'ü kliniğimizde vefat etmiştir. Ölüm nedenlerini ise solunum yetmezliği (6), akciğer karsinomu (2), pnömoni (2), ventilatör ilişkili pnömoni, tüberküloz ve sepsis (birer olgu) oluşturmaktadır.

## 5. TARTIŞMA

İdiyopatik pulmoner fibrozis; bilinmeyen bir nedenle meydana gelen, kronik, ilerleyici bir interstisyel pnömonidir (1). Tanı klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak biyopside karakteristik olağan interstisyel pnömoni (UIP) bulgularının olması ile konur, ancak balpeteği bulguları yaygın olarak gözlenen ileri fibrozisi olan hastalarda biyopsi yapılamayacağından tanı klasik klinik ve radyolojik bulgularla konmaktadır (3,4). Çalışmamızda 32 olgu (%32.7) biyopsi ile 62 olgu (%67.3) klinik ve radyolojik bulguların korelasyonu ile tanı almıştır ve iki grubun sağkalımları arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.38$ ).

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların prognozlarını öngörmek amacıyla yapılan çalışmalarda yaş sıkça irdelenmiş ve farklı sonuçlara ulaşılmıştır. IPF tanısı için ortalama yaşın 66 olduğu saptanmıştır (4,29). Çalışma popülasyonumuzun ortalama yaşı  $62.8 \pm 10.3$  olup en yaşlı olgu 83 yaşında, en genç olgu ise 17 yaşında bir ailesel IPF hastasıdır. İleri yaş hastalığı olarak kabul edilen IPF'de, hasta yaşı ne kadar ileri ise prognozun o kadar kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, 50 yaşından önce tanı alan grubun prognozunun daha kötü olduğunu saptayan yayınlar da mevcuttur (13,29,51). Olguların yaşları incelendiğinde, yaşın genel sağkalımla veya izlemdeki solunum fonksiyon testleri kayıplarıyla ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Ancak 50 yaşın altında tanı alan olgu grubu ayrı incelendiğinde, ortalama sağkalımın bu grupta  $16.42 \pm 21.6$  ay, 50 yaş üzeri grupta ise  $33.3 \pm 24.2$  ay olduğu saptanmıştır ( $p=0.03$ ). Klinik olarak hastalığın hızlı seyrettiği bu genç olgu grubunun daha yakın izlemi uygun olabilir.

Erkek cinsiyette daha sık gözlenen bir hastalık olan IPF ile ilgili bazı çalışmalarda kadınların sağkalım avantajına sahip olduğu yönünde bulgular mevcuttur (1,13,48). Çalışmamızda erkek olgular çoğunluğu teşkil etmekle beraber sağkalım açısından kadın olgularla aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Erkek ve kadın olguların solunum fonksiyonlarının kayıpları ayrı ayrı değerlendirildiğinde FVC'deki kaybın mutlak değer olarak erkeklerde daha yüksek olduğu, FVC yüzde kaybı hesaplandığında anlamlı fark olmadığı

görülmüştür. Bu durumun kadınların vücut yüzey alanlarının erkeklere göre daha düşük olması nedeni ile beklenen FVC düzeyinin daha düşük olması, dolayısıyla da zamana bağlı kaybın da daha düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Sigara içen popülasyonda IPF'nin daha sık gözleendiği bilinmektedir (8-10). Çalışmamızda popülasyonun %53.8'inin sigara öyküsü mevcuttur. Ortalama sigara öyküsü 34.0±17.7 paket-yılı gibi yüksek bir oranda saptanmış, sigara öyküsü olanların büyük oranda erkek olgulardan oluştuğu gözlenmiştir (%94.7, p=<0.0001). Sigara kullanan grubun başlangıç FEV1 ve FVC mutlak değerleri içmeyen gruba göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ancak yüzde olarak değerlerinde bu anlamlılık gözlenmemiştir. Bu durumun sigara içen grubun çoğunlukla erkek hastalardan oluşmasından yani cinsiyetlerin vücut yüzey alanı farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmüştür. Sigara içen grupta FEV1/FVC'nin içmeyen gruba göre anlamlı düşük olmasının ise sigara içimiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda sigara öyküsünün sağkalım, izlemdeki FVC, DLCO ve DLCO/VA kayıpları üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Ayrıca sigara ve cinsiyetin pulmoner hipertansiyonun dolaylı bir göstergesi kabul edilen SPAB düzeylerinin normal veya yüksek bulunmasıyla da ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Sigara kullanımının DLCO ve DLCO/VA'yı olumsuz etkilediği bilinmektedir (36). Olguların DLCO düzeylerindeki değişim incelendiğinde sigara içen grubun DLCO kaybının hem mutlak hem de yüzde değer olarak daha fazla olduğu gözlenmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Benzer şekilde DLCO/VA'nın sigara içmemiş olan grupta izlemde artış gösterdiği saptanırken, sigara içen grupta azalma gösterdiği saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir. Bu durumun gruptaki olgu sayılarının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür, çünkü bir yıldan uzun süreli DLCO takibi yapılan olguların sayısı 52 ve 3 yılın üzerinde izlenen ve DLCO takibi mevcut olan olguların sayısı ise yalnızca 26'dır.

Fibrotik akciğer hastalıklarında akciğerlerdeki parankimal ve vasküler yeniden şekillenme pulmoner hipertansiyonun bu grup hastada sıkça

gözlenmesini açıklayan mekanizmadır (67). Pulmoner arteriyel hipertansiyon interstisyel akciğer hastalıklarında fonksiyonel kapasitenin kötüleşmesine katkı sağlamaktadır. Pulmoner hipertansiyon tanısı ancak sağ kalp kateterizasyonu yapılarak ortalama pulmoner arter basıncı ölçümüyle konmaktadır, fakat invaziv bir işlem olması nedeni ile tarama çalışmalarında öncelikle EKO yapılarak SPAB düzeyi ve pulmoner hipertansiyonun sağ kalp üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Pulmoner Hipertansiyon Rehberi'ne göre EKO'da SPAB değerinin 36 mmHg'nın üzerinde olduğu değerler yüksek kabul edilmiştir (68). Bu değer üzerinde ve klinik bulgular varlığında sağ kalp kateterizasyonu gündeme gelmektedir. Sağ kalp kateterizasyonu, invaziv olması ve IPF'ye sekonder saptanan pulmoner hipertansiyonun etkin bir tedavisinin olmaması nedeni ile rutinde kullanılan pratik bir yöntem değildir. Bu yüzden pulmoner hipertansiyon kuşkusu olan olgulara EKO yapılmaktadır. Çalışmamızda olguların 57'sine (%56.4) IPF tanısı sonrasında en az bir kez EKO yapılmıştır. Birden fazla EKO yapılan olgularda eğer başlangıçta normal olan SPAB düzeyi izlemde yüksek saptandıysa 36 mmHg'nın üzerinde olan ilk değer ve tarih kaydedilmiştir. EKO yapılan olguların %63.5'sinin SPAB düzeyi normalken %36.5'inin ise yüksek saptanmıştır.

Sağkalım analizlerinde, EKO'da SPAB düzeyi normal olan olguların EKO sonrası ortalama sağkalım süresi  $26.26 \pm 16.41$  ayken, SPAB düzeyi 36 mmHg'nın üzerinde saptanan olguların EKO sonrası ortalama sağkalım süresi  $5.58 \pm 6.11$  ay saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ). Anlamlılık yalnızca EKO sonrası sağkalımda değil genel sağkalımda da gözlenmiştir ( $p = 0.006$ ). Olguların başlangıçta yapılan EKO'larında SPAB'ın yüksek saptanması ya da herhangi bir zamanda yapılan EKO'larında önceden normal olan SPAB düzeyinin yükselmesi hastanın prognozunun kötü olduğu konusunda uyarıcı olmalıdır.

Solunum fonksiyon testi parametreleri ile SPAB değeri arasındaki ilişki incelendiğinde SPAB yüksekliğinin FVC ve DLCO değişimi ile ilişkisiz olmakla birlikte DLCO/VA ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Restriktif akciğer hastalıklarında DLCO/VA normal olabilir ya da artabilir (69). Pulmoner hipertansiyonda ise DLCO/VA'nın düşmesi beklenir.

Çalışmamızda SPAB düzeyi yüksek olan olguların DLCO/VA düzeylerinin, SPAB düzeyi normal olanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (p=0.05).

Özet olarak; çalışmamızda pulmoner hipertansiyonun indirek göstergesi olan SPAB düzeyi yüksekliğinin, pulmoner hipertansiyonun bu hastalarda hem sağkalım üzerindeki olumsuz etkisini göstermesi hem de solunum fonksiyon testi parametrelerinden DLCO/VA ile uyumu açısından başarılı bir parametre olduğu ve IPF hastalarının izlemlerinde, prognozu öngörmede önemli bir tetkik olduğu sonucuna varılmıştır.

Olguların altı aylık ve bir yıllık solunum fonksiyon testi parametrelerinden FVC, DLCO ve DLCO/VA değişiklikleri incelendiğinde ilk 6 ay veya 12 ayda başlangıç FVC değerinin %10'unun üzerinde FVC kaybının prognostik olmadığı gözlenmiştir. Olguların DLCO düzeylerinin değişimleri incelendiğinde ise DLCO'da 6. Aydaki %15 ve üzerindeki kaybı olanların sağkalımları düşük saptanmakla birlikte p değeri sınıra yakın fakat anlamlılık değerinin dışında saptanmıştır. DLCO takibi yapılan olgu sayısının düşük olmasının bu durumun nedeni olabileceği düşünülmüştür çünkü DLCO takibi yapılan 51 olgudan yalnızca 12 olgu ilk 6 ayda DLCO değerinin %15 veya fazlasını kaybetmiştir.

Literatürde IPF'deki solunum fonksiyon testlerinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Latsi ve arkadaşlarının (70) IPF ve NSIP hastalarını birlikte değerlendirdikleri çalışmada, DLCO'da %15'lik azalmanın genel mortalite ile değil ancak erken mortalite (24 ay ve öncesi) ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çalışmada izlemin başlangıcında yapılan EKO'da yüksek saptanan SPAB düzeyinin kötü prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir.

Peelen ve arkadaşlarının (62) IPF ve fibrotik NSIP olgularından oluşan iki grupta FVC, DLCO ve DLCO/VA değişimleri üzerinden yaptıkları sağkalım analizi çalışmasında her iki hastalık grubu için de geçerli olmak üzere 6 aylık izlemde DLCO/VA'da %10'luk azalma ve 12 aylık izlemde FVC'de %10'luk azalma saptanan olguların prognozlarının belirgin düşük olduğu saptanmıştır.

DLCO değişimde ise bu prognoz farklılığı gözlenmemiştir. Olgulardan DLCO/VA değerlerinde düşme gözlenenlerin sağkalımlarının da kötü olmasını pulmoner hipertansiyonun bu olgulardaki nedeni olan vasküler yeniden yapılanma ile açıklamışlardır.

Çalışmamız geniş IPF'li hasta sayısına sahiptir. Hastaların tanısı interstisyel akciğer hastalıkları konseyinde tartışılmış, romatolojik hastalıklar dikkatli bir şekilde dışlanmış, yeterli izlem süreleri elde edilmiş, yaklaşık üçtebir oranındaki hastaların tanısı biyopsi ile doğrulanmıştır.

Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri retrospektif olmasıdır. Sağkalım araştırmalarının prospektif olması, olguların ziyaret aralıklarının düzenli olması ve klinik kötüleşmeye kadar olan zamanının belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Çalışmamızın bir diğer zayıf yönü ise olguların almış oldukları tedavilerin dikkate alınmamış olmasıdır. Bunun nedeni kliniğimizde izlenmiş olan IPF hastalarının hiçbirinin IPF kılavuzuna göre etkinliği belirlenmiş olan tedavileri almamış olmalarıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda IPF'de prognozu belirleyen parametreler; 50 yaşın altında tanı almak ve SPAB'nın yüksek saptanması olarak belirlenmiştir. 50 yaş altı grubun prognozu solunum fonksiyonlarındaki değişimle ilişkisiz, SPAB yüksekliği ise DLCO/VA'daki değişim ile ilişkili saptanmıştır.

IPF'de etkili tedavilerin kullanılmaya başlanması yanısıra ülkemizde de uygulanmaya başlanmış olan transplantasyona hastaların uygun zamanda yönlendirilmesi açısından prognostik izlem çalışmaları önem taşımaktadır.

## 6. ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarının düzenli ve objektif verilerle izlenmesi hastalığın progresyon hızının saptanmasına, uygulanan veya geliştirilmekte olan tedavilerin etkinliğinin gözlenmesine olanak sağlamaktadır (38).

Çalışmamızın amacı; IPF'li hastaların seri SFT ölçümleri ile izlenmesinin prognozu öngörmedeki değerini retrospektif olarak gözlemlemektir. İkincil sonlanım noktası olarak ise yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, SPAB yüksekliği, ek hastalıklar gibi diğer değişkenlerle prognoz arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Çalışmaya dahil edilen 94 olgunun demografik verileri yanısıra ilk başvurudaki ve izlemdeki (6.ay, 12.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ay) SFT ölçümleri kaydedilmiştir.

Çalışma grubumuzun yaş ortalaması  $62.8 \pm 10.3$  olup %71.3'ü (67 olgu) erkek, %28.7'si (27 olgu) kadındır. Ortalama izlem süreleri  $41.03 \pm 27.02$  aydır, %59.4'ü (60 hasta) izlemde kaybedilmiş olup %44.6'sı (41 olgu) hayattadır. Otuziki olgunun (%34) tanısı akciğer biyopsisi ile doğrulanmıştır.

Olguların yaşlarının, genel sağkalımla veya izlemdeki solunum fonksiyon testleri kayıplarıyla ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Ancak 50 yaş altı olgu grubu ayrı incelendiğinde, ortalama sağkalımın bu grupta belirgin düşük olduğu gözlenmiştir ( $p=0.039$ ).

Sistolik pulmoner arter basıncı düzeyi yüksek olan olguların gerek genel sağkalım gerekse EKO sonrası sağkalım sürelerinin anlamlı düşük olduğu saptanmış ( $p=0.006$  ve  $p<0.0001$ ), SPAB yüksekliğinin DLCO/VA ile ilişkili olduğu gözlenmiştir ( $p=0.05$ ).

Bazal FVC ve DLCO değerinin sırasıyla %10 ve %15'ini ilk 6 ay ve 12 ay içerisinde kaybeden olguların sağkalımlarının bu kaybı yaşamayanlarla farklı olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda IPF'de prognozu belirleyen parametreler; 50 yaşın altında tanı almak ve SPAB'nın yüksek saptanması olarak belirlenmiştir. 50 yaş altı grubun prognozu solunum fonksiyonlarındaki değişimle ilişkisiz, SPAB yüksekliği ise DLCO/VA'daki değişim ile ilişkili saptanmıştır.

IPF'de etkili tedavilerin kullanılmaya başlanması yanısıra ülkemizde de uygulanmaya başlanmış olan transplantasyona hastaların uygun zamanda yönlendirilmesi açısından prognostik izlem çalışmaları önem taşımaktadır.

## 7. KAYNAKLAR:

1. 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: 788–824.
2. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 199-203.
3. Patti MG, Tedesco P, Golden J et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1053–6.
4. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Diagnosis and treatment. International Concensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
5. Sertoğullarından B, Çetinkaya E. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tedavisi, Kime? *Turkiye Klinikleri Arch Lung* 2012; 13: 67-73
6. Bois, R. M. *Oxford Textbook of Medicine* 2003; 1439-46 (Oxford University Press, Oxford,2003)
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *AM J Respir Crit Care Med* 2002; 165 :277-304.
8. Iwai K, Mori T, Yamada N et al. Idiopathicpulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670–5.
9. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley Ca et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242–8.

10. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 259–265.
11. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE et al. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J*. 2001; 17: 122-32.
12. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 293–8.
13. Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T et al. Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis: elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. *Pathol Res Pract* 2007; 203: 575–85.
14. 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: 2633–40.
15. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Accelerated decline of lung function in COPD patients with chronic hepatitis C virus infection: A preliminary study based on small numbers of patients. *Chest* 2003; 123: 596-9.
16. Brunetti G, Delmastro M, Nava S, et al. Detection of HCV-RNA in bronchoalveolar lavage from a woman with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2003; 97: 736-8.
17. 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: 136–42.
18. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 2003; 115: 60-4.

19. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastroesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 927–31.
20. Kim YJ, Park JW, Kyung SY, et al. Clinical Characteristics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients with Diabetes Mellitus: the National Survey in Korea from 2003 to 2007. *J Korean Med Sci*. 2012; 27: 756–60.
21. Selman M, Lin H, Montano M et al. Surfactant protein A and B genetic variants predispose to idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2003; 113: 542–50.
22. Thomas AQ, Lane K, Phillips J, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med*. 165, 1322-8.
23. Wang, Y. Kuan PJ, Garcia CK et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 52-9.
24. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J et al. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006; 174: 810-6.
25. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–72.
26. Von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003; 97: 428–35.
27. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Hellenic Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009; 103: 1122–9.

28. Nalysnyk L, Ruzafa J, Rotella P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355-61
29. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980–5.
30. Misumi S, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 307-14.
31. 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: 962–9.
32. Selman M, King T.E. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications of therapy. *Ann Intern Med.* 2001; 134(2): 136-51.
33. Davies HR, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment options. *Am. J. Respir. Med.* 2002; 1: 211-24.
34. Richeldi L, Davies HR, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis *Cochrane Database Syst. Rev* 2003.
35. ATS/ERS Task Force Standardisation of Lung Function Testing: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
36. ATS/ERS Task Force Standardisation of Lung Function Testing: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 153–61.
37. Mogulkoc N, Martin HB, Bishop PW et al. Pulmonary Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Referral for Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 103–8.

38. Ley B, Collard H, King T Jr. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
39. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538–42.
40. 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: 830–6.
41. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006; 100: 1734–41.
42. 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: 841–8
43. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171–81.
44. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 832–7.
45. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 275–83.
46. Ley B, Collard H, King T Jr. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.

47. Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997; 111: 51–57.
48. Han MK, Murray S, Fell CD, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31: 1183–8.
49. Lederer DJ, Caplan-Shaw CE, O'Shea MK, et al. Racial and ethnic disparities in survival in lung transplant candidates with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Transplant* 2006; 6: 398–403.
50. Lederer DJ, Arcasoy SM, Barr RG, et al. Racial and ethnic disparities in idiopathic pulmonary fibrosis: a UNOS/OPTN database analysis. *Am J Transplant* 2006; 6: 2436–42.
51. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10–15.
52. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105–11.
53. Akagi T, Matsumoto T, Harada, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 1209-15.
54. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–52.
55. 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: 650–6.

56. Fell CD, Martinez FJ. The impact of pulmonary arterial hypertension on idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 641–643.
57. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008; 76: 288–94.
58. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 180-6.
59. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 1448–53.
60. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538–42.
61. 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: 830–6.
62. Peelen L, Wells AU, Prijs M, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: Mortality is linked to a decline in gas transfer. *Respirology* 2010; 15: 1233-43.
63. Best AC, Meng J, Lynch A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Physiologic Tests, Quantitative CT Indexes, and CT Visual Scores as Predictors of Mortality. *Radiology* 2008; 246: 935-40.
64. Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, et al. Relationship between histopathologic features and course of IPF/UIP. *Thorax* 2006; 61: 1091-5.
65. King Jr TE. Extent Of Fibroblastic foci Predict Mortality In Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *AJRCCM* 2001; 164: 1025-32.

66. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, et al. The Frequency of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia and their relationship to disease progression. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 173-7.
67. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–9.
68. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 30: 2493–537.
69. Gülbaş G, Günen H. Karbondioksit difüzyon kapasitesi. *Solunum* 2011; 13: 1–8.
70. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG. Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia: The Prognostic Value of Longitudinal Functional Trends *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531–7.