TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARINDA HİPOKSEMİ, EGZERSİZ TESTİ VE PULMONER ARTER BASINCININ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayperi MERZİ ÖZTÜRK
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Oya KAYACAN

ANKARA
2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca yetişmemde çok büyük emeği olan, tezim süresince de benden desteğini bir an bile esirgemeyen, değerli hocam, tez danışmanım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oya Kayacan'a,

Engin bilgisi, hoşgörüsü ve şefkati ile daima kendime örnek aldığım, sayın hocam Prof. Dr. Sumru Beder'e,

Hayata bakış ve mesleğim konusunda çok şey öğrendiğim, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen ve herzaman yanımda olan sayın hocam Doç. Dr. Akın Kaya'ya,

İhtisas sürem boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın hocam Prof. Dr. Demet Karnak'a,

Eğitim hayatıma katkılarından dolayı Göğüs Hastalıkları AnabilimDalı ve Allerji Bilim Dalı' nın tüm öğretim üyelerine,

Tezime alınan hastaların kontrol ekokardiyografilerinin yapılmasında yardımını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Aydan Ongun Özdemir'e,

İstatiksel değerlendirmelerde yardımcı olan sayın Nazmiye Kurşun'a,

Herzaman yanımda olup benden dostluklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

İyi bir hekim olabilmem için bana daima destek olan sevgili anneme,

Herzaman yanımda olan diğer yarım sevgili eşim Dr.Osman Öztürk'e en içten teşekkürlerimle...

Dr. Ayperi Merzi Öztürk

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Grafikler Dizini	vi
BÖLÜM 1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2- GENEL BİLGİLER	4
2.1. Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Tanımı, Sınıflandırması ve Epidemiyolojisi	4
2.2. Difüz Akciğer Hastalıklarının Tanısı	9
2.3. Difüz Parankimal Akciğer Hastalıklarında Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteryel Kan Gazı	14
2.4. DPAH ve Altı Dakika Yürüme Testi	18
2.5. DPAH ve Pulmoner Hipertansiyon	22
2.6 DPAH ' da Sağkalımı Etkileyen Faktörler	29
BÖLÜM 3- GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 HASTA GRUBU	31
3.2. YÖNTEM	31
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	32
BÖLÜM 4- BULGULAR	34
BÖLÜM 5- TARTIŞMA	57
BÖLÜM 6- SONUÇLAR	68
ÖZET	71
SUMMARY	73
KAYNAKLAR	75

KISALTMALAR

ACCF: Amerikan College of Cardiology Foundation
AİP: Akut interstisyel pnömoni
AKG: Arter kan gazları
ATS: Amerikan Toraks Derneği
BOOP: Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni
6DYM: Altı dakika yürüme mesafesi
6DYT: Altı dakika yürüme testi
CO: Karbonmonoksit
CO_2: Karbondioksit
COP: Kriptojenik organize pnömoni
CTGF: Konnektif doku büyüme faktörü
DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni
DPAH: Difüz parankimal akciğer hastalıkları
DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DSÖ(WHO): Dünya sağlık örgütü
ECM: Ekstraselüler matriks
EKO: Ekokardiyografi
ERS: Avrupa Solunum Derneği
ET-1: Endotelin-1
FRK: Fonksiyonel rezidüel kapasite
HX: Histiyositoz- X
HP: Hipersensitivite pnömonisi
İAH: İnterstisyel akciğer hastalıkları
İİP : İdyopatik interstisyel pnömoniler
İPF: İdyopatik pulmoner fibrozis
KHYH: Küçük hava yolları hastalığı
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH: Kollajen vasküler hastalıklar

LAM: Lenfanjiyoleyomitomatoz

LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni

NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni

O_2: Oksijen

PaO_2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

$PaCO_2$: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PA: Posteroanteriyor

PAB: Pulmoner arter basıncı

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

PAP: Pulmoner alveolar proteinoz

PHT: Pulmoner hipertansiyon

PKH: Pulmoner kapiller hemanjiomatozis

PVOH: Pulmoner venooklüziv hastalık

PVR: Pulmoner vasküler rezistans

RA: Romatoid artrit

RB-ILD: Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

RV: Rezidüel volüm

SaO2: Arteriyel oksijen saturasyonu

SAB: Sağ atriyal basınç

SGRQ-A: Saint George solunum anketi aktivite ilişkili

SFT: Solunum fonksiyon testleri

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SPSS: Statistical pacage for Social Sciences for Windows

SVSB: Sağ ventrikül sistolik basıncı

TAK: Total akciğer kapasitesi

TGF-β: Tümör büyüme faktörü-β

UIP: Usual(olağan) interstisyel pnömoni

TNF-α : Tümör nekrozitan faktör-α

VK: Vital kapasite

V/Q: Ventilasyon-perfüzyon oranı

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

ZEV_1:	Zorlu ekspiratuar hacim 1.saniye
ZEA 25-75:	Zorlu ekspiratuar akım 25-75
ZVK:	Zorlu vital kapasite

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 2.1 Alveolokapiller Membran	5
Şekil 2.2 Alveolit tiplerine göre başlıca hastalıklar	5
Şekil 2.3 DPAH sınıflandırması	6
Şekil 2.4 İİP sınıflandırması	7
Şekil 2.5 Solunum Fonksiyon Testlerinde Normal Değerler	16
Şekil 2.6. Oksihemoglobin Disosiyasyon Eğrisi	17
Şekil 2.7 BORG Dispne Skalası	21
Şekil 2.8 İPF ve PHT da ortak patogenez	25
Şekil 2.9 DPAH' ta PHT' a yaklaşım	28

TABLOLAR DİZİNİ

TABLO	SAYFA
Tablo 2.1 Değişik bölgelerde yapılan olgu kayıt çalışmalarında yeni DPAH olgularının dağılımı	8
Tablo 2.2 Yaş ve cinsiyete göre ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken hastalıklar	9
Tablo 2.3 Anamnez verilerine göre ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken hastalıklar	10
Tablo 2.4 DPAH'nda kan incelemesinde bulunabilecek değişiklikler	11
Tablo 2.5 DPAH'ta immun belirleyiciler	12
Tablo 2.6 İPF tanı kriterleri	13
Tablo2.7 Altı dakikalık yürüme mesafesinde değişikliğe neden olan faktörler	19
Tablo 4.1 Hastaların tanı grupları ve cinsiyete göre dağılımları	34
Tablo 4.2 Hastaların yaş, tedavi ve fizyolojiközellikleri	35
Tablo 4.3 Tüm hastaların PaO_2 değerlerine göre dağılımı	37
Tablo 4.4 Spesifik tedavi alan hastaların değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.5 Semptomatik tedavi alan hastaların değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.6 Spesifik ve semptomatik tedavi alan hastaların bazal değerlerinin karşılaştırıması	47
Tablo 4.7 Spesifik ve semptomatik tedavi alanların son değerlerinin karşılaştırılması	48

GRAFİKLER DİZİNİ

GRAFİK **SAYFA**

Grafik 4.1 Hastaların ZVK %'e göre dağılımı 36

Grafik4.2 Hastaların DLCO%'e göre dağılımı 36

Grafik4.3 Tüm hastaların ZVK/DLCO oranlarına göre dağılımı 37

Grafik 4.4 Tüm hastaların 6DYM değerlerine göre dağılmı 38

Grafik 4.5 Tüm hastaların 6DYT sonrası desatürasyon varlığı ve desatürasyon miktarlarının dağılımı 38

Grafik 4.6 Tüm hastaların sPAB değerlerine göre dağılımı 38

Grafik 4.7 Tüm hastaların bazal ZVK% ile sPAB arasındaki ilişki 39

Grafik 4.8 İPF' de ZVK% ile sPAB arasındaki ilişki 39

Grafik 4.9 DLCO% <80 ve >80 olan olguların karşılaştırılması 40

Grafik 4.10 Tüm hastaların ZVK/DLCO oranı ile sPAB arasındaki ilişkisi 41

Grafik 4.11 Hipoksemi derecelerine göre s PAB değerlerinin karşılaştırılması 42

Grafik 4.12 6DYM <350 m ve >350 m olan grupların fizyolojik parametrelerinin karşılaştırılması 43

Grafik 4.13 İPF 'li hastalarda 6DYM ile sPAB arasındaki ilişki sıklığının karşılaştırılması 43

Grafik 4.14 Desatürasyon ile sPAB ilişkisi 44

Grafik 4.15 Tanı grupları arasında 6DYT sonrası desatürasyon görülme sıklığının karşılaştırılması 44

Grafik 4.16 Tanı gruplarına göre sPAB değerlerinin dağılımı 45

Grafik 4.17 Yaş ile sağkalım arasındaki ilişki 49

Grafik 4.18 İPF ve diğer DPAH arasındaki sağkalım ilişkisi 49

Grafik.4.19 Tüm hastalarda ZVK% 'si ile sağkalım arasındaki ilişki 50

Grafik 4.20 Tüm hastalarda DLCO% ile sağkalım arasındaki ilişki 51

Grafik 4.21 ZVK/DLCO ile sağkalım arasındaki ilişki 51
Grafik 4.22 Hipoksemi ile sağkalım ilişkisi 52
Grafik 4.23 Tüm hastalarda 6DYM ile sağkalım arasındaki ilişki 53
Grafik 4.24 Desatürasyon varlığı ile sağkalım arasındaki ilişki 53
Grafik 4.25 Tüm hastalarda sPAB değerleri ile sağkalım arasındaki ilişki 54
Grafik 4.26 Spesifik ve semptomatik tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki 55

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Difüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH); bilinen veya bilinmeyen nedenlere bağlı olarak akciğer parankim hasarına ve interstisyumda aşırı protein ve hücre birikimine neden olan, genel olarak benzer klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklere sahip 200' den fazla hastalık içeren heterojen bir hastalık grubudur (1,2). DPAH, sınıflandırması karışık olmakla birlikte 2002 yılında Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin yayınladıkları konsensusta 4 ana grup altında toplanmaktadır (3): 1- Bilinen nedenlere bağlı DPAH [kollajen vasküler hastalıklar (KVH) vb.] 2- İdyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) 3- Granülomatöz DPAH (Sarkoidoz v.b) 4- Diğer DPAH [Histiyositoz-X (HX), Lenfanjiyoleyomiyomatoz (LAM) vb.]

DPAH' nın en sık nedenleri mesleki veya çevresel inorganik veya organik toz maruziyeti ile birlikte çok sayıda ilaç ve kollajen vasküler hastalıklardır. Nedeni bilinmeyen ama sık olarak DPAH' a yol açan hastalıklar arasında sarkoidoz ve idyopatik pulmoner fibroz (İPF) ile vaskülitler sayılabilir. Skleroderma, Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus (SLE), polimiyozit/ dermatomiyozit ve Sjögren sendromu, akciğer parankim tutulumuna sıklıkla eşlik eden kollajen vasküler hastalıklardır (4). Kollajen vasküler hastalıklar, akciğerlerin değişik bölgelerini farklı derecelerde ve paternlerde etkiler. Akciğer tutulumunun, kollajen vasküler hastalıklarının takibinde prognostik önemi vardır; örneğin romatoid artritte pulmoner tutulum saptandığında ortalama yaşam süresinin 3.5-4.9 yıl azaldığı bildirilmiştir (5).

İİP' ler içinde en sık görülen form, yaklaşık yarısını oluşturan İPF' dir (3). İPF, kronik progresiv bir hastalık olup tedaviye yanıtı ve prognozu kötüdür. Sarkoidoz, en sık akciğerleri ve intratorasik lenf nodlarını tutan, nedeni bilinmeyen, multisistem, granülomatöz DPAH içinde yer alan bir hastalıktır (6).

DPAH' nda başlıca semptomlar; efor dispnesi (özellikle İPF' li hastalarda hastalığın ilk dönemlerinden itibaren), öksürük, hemoptizi, hışıltılı solunum ve yan ağrısıdır (7,8). Semptomların süresi ayırıcı tanıda yardımcıdır. KVH' da primer hastalığa ait semptomlar ön planda olmakla birlikte takipte açıklanamayan efor dispnesi akciğer tutulumuna işaret etmektedir. DPAH' nda fizik muayene bulguları genellikle tanı koydurmaz; altta yatan hastalığa ait bulguların yanı sıra özellikle akciğer tabanlarında duyulan velcro ralleri, başta İPF olmak üzere birçok DPAH 'nda duyulur. İleri dönemde pulmoner hipertansiyon ve kronik kor pulmonaleye ait semptom ve bulgular da eklenebilir.

DPAH' nda, solunum fonksiyon testlerinde sıklıkla restriktif defekt izlenirken difüzyon kapasitesi (DLCO) azalmıştır. İİP' lerde istirahatte ve egzersizde hipoksi gözlenir. Hipoksi ve difüzyondaki azalma alveolo-kapiller yatakta azalma, pulmoner kapiller kan volümünde azalma, alveolo-kapiller membran kalınlaşmasıyla birlikte ventilasyon- perfüzyonun dengesiz dağılımı, sağ-sol şantlara bağlı olabilir. Özellikle pulmoner arter basıncındaki artış, pulmoner arter basıncındaki artışa sekonder kalpte sağ- sol şant oluşumu ve bronşiyal- pulmoner kapillerler arasındaki anastamozlar şant etkisinden sorumlu tutulmaktadır (9). Egzersiz testi olarak altı dakika yürüme testi (6DYT) son yıllarda DPAH' nda da kullanılmaktadır ve fonksiyonel değerlendirme açısından önemli bir testtir. Radyolojik incelemelerden posteroanterior akciğer grafisi ve özellikle yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografisi (YÇBT) tanıda yardımcıdır. Buzlu camdan bal peteğine kadar pek çok farklı evrede parankimal değişiklik izlenebilir.

Pulmoner hipertansiyon (PHT), son yıllarda DPAH ‘nda potensiyel bir komplikasyon olarak tanımlanmaktadır (10-12). PHT, daha sık olarak İPF, KVH’ a bağlı DPAH (özellikle skleroderma ve romatoid artrit), sarkoidoz, HX ‘ te karşımıza çıkmaktadır ve gelişimi kötü prognostik faktör olup mortalite belirleyicisidir (13). Bundan dolayıdır ki DPAH ile ilgili çalışmalar son yıllarda özellikle PHT üzerinde yoğunlaşmıştır.

Bizim DPAH olan hastalarda retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızdaki amacımız;

1 - DPAH olan hastalarda fonksiyonel parametrelerle (6DYT-Borg dispne skalası) fizyolojik parametrelerin (difüzyon testi, solunum fonksiyon testi, arteryel kan gazı) ilişkilerini değerlendirmek,

2- DPAH’ ta PHT gelişme sıklığını ortaya koymak,

3-PHT gelişen DPAH hastalarında egzersiz kapasitesi, egzersiz sırasındaki desatürasyon ile pulmoner arter basıncı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek,

4-PHT gelişen DPAH hastalarında pulmoner arter basıncı ile fizyolojik parametrelerin ilişkisini incelemek,

5-Hipoksemi, PHT ve egzersiz kapasitesinin sağkalım üzerine etkisini incelemek,

6- Spesifik ve/veya semptomatik tedavi alan DPAH hastalarında takipte fizyolojik ve fonksiyonel parametrelerini karşılaştırmak,

7- Tedavinin sağkalım üzerinde etkili olup olmadığını araştırmak,

8- DPAH ve İPF olan hastalarda sağkalım üzerine etkili olan faktörleri ortaya koyarak takip parametrelerini belirlemekti

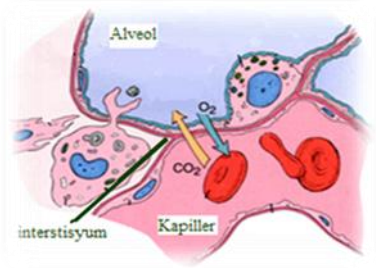
BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Tanımı, Sınıflandırması ve Epidemiyolojisi

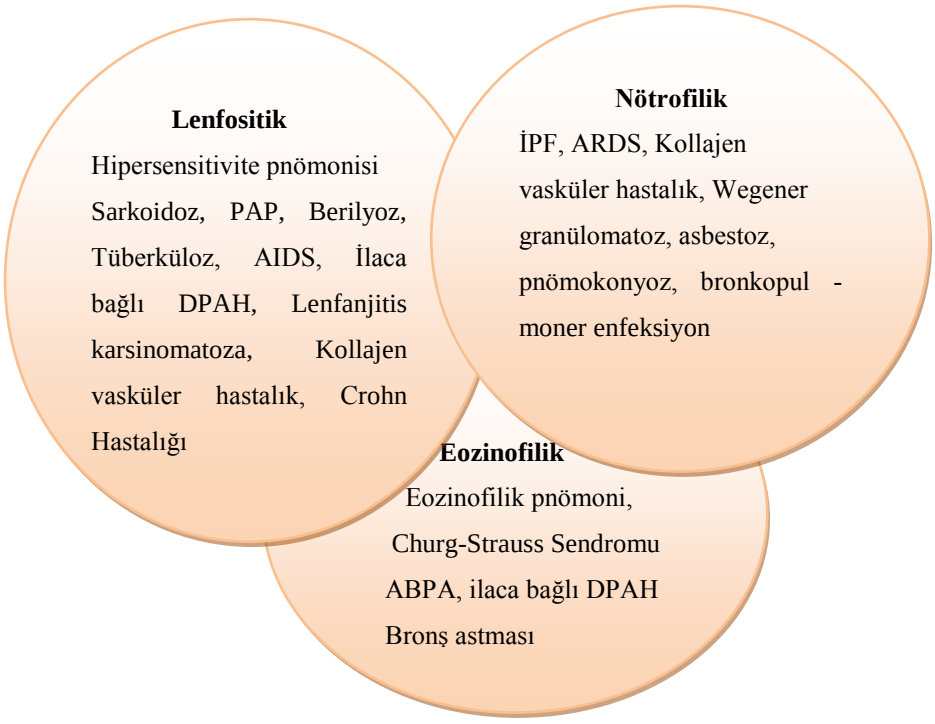
Difüz parankimal akciğer hastalıkları, farklı nedenlerle ve mekanizmalarla gelişen, genel olarak benzer klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri olan 200'den fazla hastalık içeren heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklarda akciğer parankim hasarı ve interstisyumda aşırı protein ve hücre birikimi vardır(1,2). Akciğer parankimi, alveol epiteli, kapiller endoteli ve bu yapılar arasındaki potansiyel boşluk ile birlikte perivasküler ve perilenfatik dokuların bulunduğu septaları kapsar. İnterstisyumu oluşturan peribronkovasküler (aksiyel), periferik (visseral plevra ve interlobüler septumlar) ve parankimal (alveol duvarı) komponentler, tip-I ve tip-II alveol hücreleri, kapiller endoteli, alveolar makrofajlar, diğer hücreler ve ekstrasellüler matriks ile birlikte akciğer parankimini oluşturmaktadır (14). İAH sürecinde tüm akciğer parankimi etkilenir. Bu nedenle de İAH yerine DPAH terimi kullanılması daha uygun bulunmuştur ve günümüzde de DPAH ile DİAH terimleri eş değer olarak kullanılmaktadır (1,2).

Alveol duvarı, kapiller içindeki kanı alveol içindeki havadan ayıran 0.36-2.5μm genişliğinde ince bir bariyerdir (şekil 2.1 de alveolokapiller membran yapısı görülmektedir).



Şekil 2.1 Alveolokapiller Membran

DPAH' da alveol, kapiller endoteli veya alveol epitelinden kaynaklanan bir inflamasyon söz konusudur. İnflamasyon, çoğunlukla alveol epitelinin hasarlanması ile başlayan; epitel hücre hasarının, inflamatuar hücre göçü ve tip-II alveol hücre proliferasyonu ile ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı yapımına neden olduğu DPAH' nın da temelini oluşturan bir alveolit tablosudur. Başlıca 3 tip alveolit vardır; lenfositik, nötrofilik ve eozinofilik. Bazı alveolitler kimi DPAH' nda ön planda olmakla beraber birçok hastalıkta bunlar bir arada görülebilir (2). Şekil 2.2' de alveolit tiplerine göre başlıca hastalıklar belirtilmiştir (15).



Şekil 2.2 Alveolit tiplerine göre başlıca hastalıklar (15).

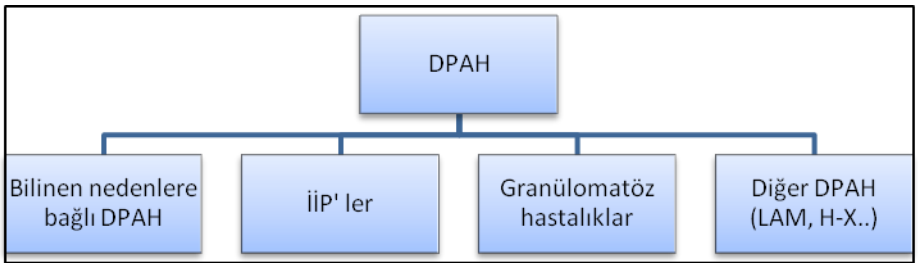
DPAH, başlıca dört gruba ayrılmaktadır (şekil2.3) (2,3):

1- İlaç veya kollajen vasküler hastalık gibi bilinen nedenlere sekonder DPAH,

2- İdyopatik interstisyel pnömoniler,

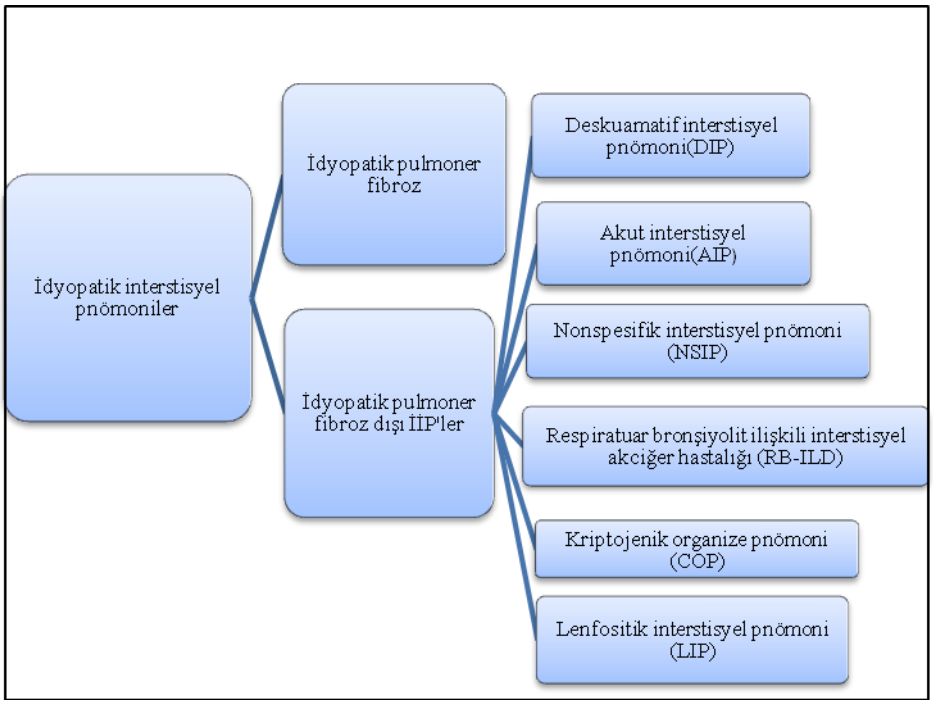
3- Granülomatöz DPAH,

4- Diğerleri (LAM, (H-X), hipersensitivite pnömonisi (HP), eozinofilik pnömoni…)



Şekil 2.3 DPAH sınıflandırması (2,3).

İdyopatik interstisyel pnömoniler, bu hastalık grubu içinde nedenin belli olmadığı, hastalığın kronik ve ilerleyici özellikte olduğu bir grup hastalıktır. İİP' ler, ATS ve ERS' nin ortaklaşa yayınladıkları uzlaşı raporuna göre idyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve İPF dışı olmak üzere ikiye ayrılır; İPF dışı adı altında altı adet hastalık, kliniko-patolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (şekil 2.4)(2,3).



Şekil 2.4 İİP sınıflandırması (2,3).

DPAH' ın epidemiyolojisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. 200'den fazla hastalık olduğu bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Belçika, Almanya ve İspanya'da yapılan çalışmalar ile Türk Toraks Derneği interstisyel akciğer hastalıkları çalışma grubunun iki yıllık verileri tablo 2.1' de özetlenmiştir (16). Mortalite analizleri baz alınarak yapılan ABD' deki bir çalışmada ICD-84.1 (interstisyel akciğer hastalığı fibrozis ile birlikte) koduna göre 84.010 ölüm bildirilmiş, yaşa bağlı mortalite oranı milyonda 75.7 olarak bulunmuştur (17). İPF, idyopatik interstisyel pnömonilerin yaklaşık yarısını oluşturmakla birlikte prevalansı erkeklerde 100.000'de 20.2, kadınlarda 100.000'de 13.2; insidansı ise yaklaşık olarak erkeklerde 100.000'de 10.7, kadınlarda 100.000'de 7.4 tür (3,18). Başka bir çalışmada ise prevalansı 100.000' de 42.7, yıllık insidansı ise 100.000' de 16.3 olarak tahmin edilmiştir. Hem insidans hem prevalans yaşla artmaktadır. Özellikle 50-70 yaş arasında erkeklerde daha sık görülmektedir (19). Beş yıllık mortalite oranının %70-80 ve medyan sağkalımın 5-6 yıl olduğu bildirilmiştir (20). Sarkoidoz, sistemik bir granülomatöz hastalık olup Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde insidansı erkeklerde yılda 100.000 kişide 5.9, kadınlarda 100.000'de 6.3 bulunmuştur (21). Ülkemizde ise sarkoidoz insidansı

100.000’ de 4 olarak tahmin edilmektedir (22). Kollajen vasküler hastalıklar, akciğerlerin değişik bölgelerini farklı derecelerde ve değişik kombinasyonlarda etkiler. ABD’de akciğer tutulumu olan KVH’ dan yılda 1600 ölüm bildirilmektedir, bu sayı tüm interstisyel akciğer hastalıklarının mortalitesinin %25’ ini ve tüm solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümlerin %2’ sini oluşturmaktadır (5). Kollajen vasküler hastalıkların içinde en fazla akciğer tutulumu olan hastalık sklerodermadır. Hastaların %25-65’ inde radyolojik olarak parankim tutulumu görülür (23). Romatoid artritte ise klinik ve fizyolojik sonuçlara göre hastaların %14’ünde klinik olarak anlamlı interstisyel akciğer hastalığı tespit edilirken, %42’sinde interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu bulguya rastlanmaktadır (5, 24).

Tablo 2.1 Değişik bölgelerde yapılan olgu kayıt çalışmalarında yeni DPAH olgularının dağılımı.

	ABD	Belçika	Almanya	İspanya	Türkiye
İPF	63(%31)	50(%19)	76(%32)	287(%38.5)	231(%18)
BOOP	1(%0.5)	9(%3.4)	16(%6.8)	38(%5.11)	36(%4)
Sarkoidoz	16 (%7.8)	69(%26)	83(%35)	87(%11.7)	417(%33)
EAA	3 (%1.5)	32(%12)	25(%11)	38(%5.11)	39(%3)
Pnömokonyoz	21 (%10)	18(%6.8)	6(%2.6)	55(%7.4)	9 (<1)
Kollajen vasküler hastalıklar	18(%8.9)	19(%7.2)	5(%2.1)	156(%20.9)	132(%10)
Diğer	80	67	23	83	429
Toplam	202	264	234	744	1268

2.2 Difüz Parankimal Akciğer Hastalıklarının Tanısı

DPAH tanısı klinik, radyolojik ve patolojik verilerin birleştirilmesi ile konulur. DPAH ile İİP'i kesin sınırlarla ayırmak mümkün değildir. Olguların klinik değerlendirilmesi için iyi bir anamnez ve fizik muayene gerekir. Anamnezde; yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ilaç kullanımı, çevresel ve mesleki maruziyetler, öz ve soygeçmiş ile eski akciğer grafileri özellikle gözden geçirilmelidir. Tablo 2.2 ve 2.3' te anamnezde dikkat edilmesi gereken noktalar ve bunlara bağlı düşünülmesi gereken interstisyel hastalıklar belirtilmiştir (7,15). İİP' de ailesel yatkınlık olduğuna dair veriler bulunduğundan aile öyküsü de önem taşımaktadır. Tek yumurta ikizlerinde ailesel akciğer fibrozu bildirilmiştir (7).

Tablo 2.2 Yaş ve cinsiyete göre ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken hastalıklar

İPF	50-60 yaş erişkin
Kronik eozinofilik pnömoni	Orta yaşlı kadın
HX	Genç erkek
LAM	Doğurganlık çağındaki kadın
Sarkoidoz, kollajen vasküler hastalıklar	20-40 yaşlarında erişkin
Kollajen vasküler hastalık+ DPAH	Kadın
RA+ DPAH	Erkek

Tablo 2.3 Anamnez verilerine göre ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken hastalıklar

Sigara	RB-ILD HX DIP, İPF
İlaç, çevresel, mesleki maruziyetler	İlaca bağlı DPAH, Hipersensitivite pnömonisi Pnömokonyoz
Aile öyküsü	Familyal İPF Familyal sarkoidoz Tüberoskleroz
Hemoptizi	Difüz alveolar hemoraji sendromları LAM
Tekrarlayan pnömotoraks	LAM, HX
Tekrarlayan sinüzit	Wegener granülomatozu

DPAH' da başlıca semptomlar yavaş gelişen progresif efor dispnesi, kuru irritatif öksürük, hemoptizi, hışıltılı solunum ve yan ağrısıdır (7,8). Semptomların süresi ayırıcı tanıda yararlı olabilir: Örneğin İPF, sarkoidoz, H-X' de aylar-yıllar (kronik) olabileceği gibi AIP, bazı ilaca bağlı DPAH, eozinofilik pnömoni, HP' de akut (günler-haftalar)/ subakut (haftalar-aylar) olabilir. Fizik muayenede; çomak parmak (İPF için tipik; skleroderma, HP, H-X de nadir), eritema nodozum (genellikle sarkoidozda görülebilir), kollajen vasküler hastalıklarda primer hastalığa bağlı bulguların izlenmesi; oskültasyonda velcro ralleri, inspiratuar ve ekspiratuar sibilan ronküsler duyulabilir (25). İleri dönem DPAH olgularında pulmoner hipertansiyon (PHT) ve kor pulmonaleye ait semptom ve bulgular da eklenebilir.

DPAH'nın tanısında kullanılan laboratuvar bulguları sınırlı olmakla birlikte sedimentasyon hızında artış, anemi, lökopeni veya lökositoz, trombositopeni ve eozinofili görülebilir. Tablo 2.4 te bu değişikliklerin saptandığı hastalıklar

görülmektedir. Ayrıca kanda çeşitli antikor, immün kompleks ve gamaglobulinler bakılabilir. Tablo 2.5 te bunlardan başlıcaları görülmektedir.(15)

Tablo 2.4 DPAH'nda kan incelemesinde bulunabilecek değişiklikler.

Sedimentasyon artışı	KVH ve sistemik vaskülitler Wegener granülomatozu Kronik eozinofilik pnömoni
Anemi	Difüz alveoler hemoraji KVH İlaca bağlı DPAH
Lökopeni	Sarkoidoz KVH İlaca bağlı DPAH
Trombositopeni	KVH İlaca bağlı DPAH Nadiren İPF ve sarkoidoz
Lökositoz	Sistemik vaskülit Hipersensitivite pnömonisi Eozinofilik pnömoniler AİP,COP
Eozinofili	Eozinofilik pnömoniler İlaca bağlı DPAH Sistemik vaskülit Sarkoidoz

Tablo 2.5 DPAH'ta immun belirleyiciler.

Hipergamaglobulinemi ve serumda otoantikorlar	Sarkoidoz LİP KVH Asbestoz Silikoz
Dolaşan immun kompleksler	İPF HX Sistemik vaskülit KVH LİP
Anti-glomerüler bazal membran antikoru	Goodpasture sendromu
Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor	Wegener granülomatozu Sistemik nekrotizan vaskülit Churg-strauss alerjik granülomatozu
Anti-Jo 1	Polimyozit/ Dermatomyozit

DPAH 'nda tanıda yardımcı değerli bir inceleme, solunum fonksiyon testidir; ayrıntılı olarak bölüm 2.3 te anlatılmıştır. DPAH tanısında radyolojik incelemelerin önemli bir yeri vardır. Posteroanterior akciğer grafilerinde sıklıkla lineer, retiküler, nodüler, retikülonodüler, konsolidasyon ve kistik değişiklikler izlenir. Lezyonların dağılım yerleri çeşitli DPAH' nda değişmektedir. Son yıllarda DPAH' nda akciğer parankimindeki lezyonların paterni, dağılım yeri ve sıklığının ortaya konması için toraks YÇBT' e başvurulmaktadır. Toraks YÇBT' nde buzlu cam, konsolidasyon, mozaik patern, bal pateği, traksiyonel bronşektazi, parankimal/subplevral nodüller, kistler saptanabilir. Toraks YÇBT ile yapılan bir çalışmada akciğer tutulumu; RA' te %19, miks kollajen vasküler hastalıkta %67, sklerodermada %85 oranında saptanmıştır (26,27). Bu görüntüleme yöntemi aynı zamanda takip kriteri olarak da kullanılır (28).

DPAH' nda rutin incelemeler, SFT ve radyolojik incelemelerden sonra bronkoskopi yapılır. Bronkoskopide görülebilecek çok fazla bir bulgu yoktur. Ancak sarkoidozun endobronşiyal tutulumunda pürtüklü mukoza oldukça tipiktir. Bronkoskopinin asıl amacı materyal alarak histopatolojik tanıya gitmektir. Bronkoalveoler lavaj ve transbronşiyal akciğer biyopsisi en önemli materyallerdir. DPAH' nın tanısı için en güvenilir tanı yöntemi cerrahi akciğer biyopsisidir. Torakotomiyle açık akciğer biyopsisi veya torakoskopi eşliğinde akciğer biyopsisi (VATS) yapılabilir.

İİP' ler içinde çoğunluğunu oluşturan İPF tanısı; klinik, radyolojik bulgular ve fizyolojik incelemeler ile bronkoskopik materyallerin sonuçları kullanılarak ATS-ERS' nin ortak uzlaşı raporlarında belirtilen kriterlere göre konulabilir (3). Tablo 2.6 te İPF tanı kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 2.6 İPF tanı kriterleri.

Cerrahi akciğer biyopsisi yapılmış ise;	• Dokunun UIP ile uyumlu olması • İAH yapacak diğer nedenlerin ekarte edilmesi (ilaç, KVH, çevresel maruziyet) • Restriksiyon gösteren SFT bulguları (VK azalması, ZEV1/ZVK artması ve /veya gaz değişiminde bozulma
Biyopsi yapılmamış bir olguda ise;	**Major kriterler; (hepsi olmalı)** • İAH yapacak diğer nedenlerin ekarte edilmesi (ilaç, KVH, çevresel maruziyet) • Restriksiyon gösteren SFT bulguları (VK azalması, ZEV1/ZVK artması) ve /veya gaz değişiminde bozulma • YÇBT'de bibaziler retiküler değişiklikler, minimal buzlu cam görünümü • Transbronşiyal akciğer biyopsisinde ya da BAL sıvısında diğer bir tanıyı

	desteklemeyen bulgular **Minör kriterler;(4 taneden 3üçü olmalı)** • Yaş> 50, • Nedeni açıklanamayan, sinsi başlangıçlı efpor dispnesi, • 3 aydan uzun süreli semptomlar, • İki taraflı bazallerde inspiratuar raller (velcro ralleri)

2.3 Difüz Parankimal Akciğer Hastalıklarında Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteryel Kan Gazı

İİP' de temel değişiklikler restriktif tipte ventilasyon kusuruna neden olur. İİP' in ortak özellikleri alveolleri, interalveoler parankimi ve vasküler yatağı etkilemeleridir. İİP' de hücre tipleri farklılıklar göstermekle birlikte tip I ve II alveol epitel hücreleri ve endotel hücreleri ile birlikte tüm inflamatuar hücreler aktiftir. Özellikle alveoler makrofajlar, IPF' de nötrofiller, lenfositler, mast hücreleri, B hücreleri, T lenfositleri çeşitli hastalık tiplerinde oldukça aktiftirler (25,29). Alveollerin yüzeyini örten tip I ve tip II hücreleri IPF de olduğu gibi diğer İİP ' lerde hasarlanmış ve uyarılmıştır. Tip II hücrelerinin serbestleştirdiği sürfaktan ve fosfolipidlerin yapımı azalmıştır ve alveol yüzeyini hiyaluronlar örtmektedir (30). İİP' de alveol içinde hücre miktarı artmış ve alveolit gelişmiştir (25,29). Fibrozun olduğu alveollerin içinde fibroblastlar ve kollajen lifler artmıştır (interalveoler fibroz). Alveol epitel bazal membranı ile vasküler endotel bazal membranı arasında da inflamatuar hücre, fibroblast ve kollajen lif artışı sözkonusudur (31). Alveolit ve interalveoler fibroz ile birlikte meydana gelen bu artış volümlerin azalmasına neden olur. Soluk volümü azalmıştır, solunum sayısı artmıştır. Vital kapasitenin (VK) azalması tutulan alveol sayısı ile orantılıdır (9).

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) ve total akciğer kapasitesi (TAK) İİP' de azalmıştır. FRK' de, VK ve TAK' ne göre daha az azalma gözlenir. FRK' nin korunmasında solunum kaslarının rolü vardır. TAK' de de VK' ye göre daha az azalma gözlenir. Eğer İİP' li olguda TAK normal ya da artmış ise hava yolu hastalığından şüphelenilmelidir. Sigara içen olgularda TAK artışı sigaraya ikincil küçük hava yolu hastalığına bağlı olabilir. RB-IAH olgularında TAK artışı izlenebilir (32). İİP' de rezidüel volüm (RV) oldukça iyi korunmuştur. RV/TAK oranı genellikle artmıştır (9,35).

Sürfaktan yapımının azalmasına koşut olarak alveoller kollabe olma eğilimindedir. Alveollerde sağlıklı erişkine yakın volüm değişikliği yapabilmek için transpulmoner basınçta daha fazla artış gereklidir. Kısaca İİP' de statik komplians azalmıştır; komplians azaldığı için yüksek volümler için çok daha fazla basınca gerek duyulur, yani solunum işi artar. Bu nedenle İİP' li hasta sık ve yüzeyel solunum yaparak solunum işini arttırmamaya çalışır.

İİP' de genellikle solunum yollarının açıklığı korunmuştur; zorlu ekspirasyon 1. saniyesinde ölçülen akım hızı (ZEV1) ve zorlu ekspirasyonjun %25-%75 arasında ölçülen akımlar (ZEA25-75) genellikle normaldir; eğer düşük saptanırsa sigara içimi sorgulanmalıdır. Periferik küçük hava yolu hastalığı olan İİP olgularında ZVK ve ZEV1 azalmış olmasına rağmen ZEV1/ZVK oranı korunmuştur. RB-ILD hastalarında ZEA 25-75 ve ZEV1 düşük olabilir (34). COP' lu olgularda bronşiyol ve duktus alveolarislerde küçük hava yolu hastalığına rastlanmıştır (35). Küçük hava yolu hastalığı olan İİP olgularında dinamik kompliyans azalmıştır.

Solunum fonksiyon testleri (SFT) içersinde difüzyon kapasitesi (DLCO), hastalıkların erken dönemde saptanmasında yardımcı olabilir. SFT' deki parametrelerin normal değerleri şekil 2.5 de görüldüğü gibidir.

ZEV1% ≥ %80	ZEA 25-75% ≥%80
ZVK% ≥ %80	DLCO % ≥80
ZEV1/ZVK% ≥%70	DLCO/VA% ≥%80

Şekil 2.5 Solunum Fonksiyon Testlerinde Normal Değerler. (Beklenenin %'si olarak verilmiştir.)

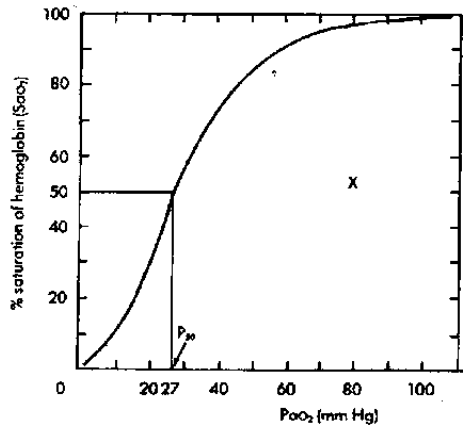
DPAH' ta DLCO azalmıştır. Difüzyon bozulmasının temel nedenleri, alveolokapiller membrandaki bozukluklar ve pulmoner kapiller kan volümündeki azalmalardır. Ancak bunlardan önemli olan alveolokapiller membran yüzey alanındaki azalmadır. DLCO'daki azalmanın diğer sebepleri; alveolo-kapiller membranda kalınlaşma, ventilasyon-perfüzyonun (V/Q) dengesiz dağılımı, sağ-sol şantlar olabilir (9). Difüzyon testi ve solunum fonksiyon testi DPAH tanısı, takibi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılmaktadır. DPAH tanısı konulduğunda ZVK> %60 ve DLCO>% 40 olması sağ kalımın iyi olacağının göstergesi olarak kabul edilir. Benzer şekilde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde TAK ve ZVK 'de % 10-15, DLCO' da % 20' den fazla artış iyi yanıtı göstermektedir (36).

DPAH' ta gaz değişiminin yapıldığı bölgede interstisyumun kalınlaşması ile alveolokapiller membrandan oksijen (O_2) ve karbondioksitin (CO_2) geçişi etkilenir. Alveollerden kana geçen oksijen miktarı azalır ve parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) düşer. Alveoloarteriyel oksijen gradiyenti (PA-aO2) artar. PaO_2, arteriyel oksijen satürasyonunu (SaO_2) belirleyen ana etmendir (37). PaO_2 de meydana gelen düşme SaO_2, de azalmaya neden olur. Alveolokapiller difüzyon yüzeyinin azalması PaO2'deki düşmenin önemli bir nedenidir. Alveolokapiller difüzyon yüzeyi azalsa dahi O_2'e göre 20 kat daha difüzibl bir gaz olan CO2 birikmez. İlerleyen dönemde CO_2'nin alveollere geçişinin azalmasıyla hiperkapni tabloya eklenebilir. Arter kan

gazlarında (AKG) görülen bu bozulma interstisyel değişikliğin dışında, vasküler oklüzyona sekonder de olabilir. Arteriyel hipoksemi PaO_2'nin 80 mmHg'nın altına düşmesi olarak tanımlanır. Hipoksemik solunum yetmezliği ise PaO_2'nin 60 mmHg altında olmasıdır.

- 60-80 mmHg hafif dereceli
- 40-60 mmHg orta dereceli
- < 40 mmHg ileri dereceli hipoksemi olarak tanımlanır.

Oksihemoglobin disosiasyon eğrisinden de anlaşılacağı üzere SaO_2 %90 altına düştüğünde PaO_2'i solunum yetmezliği olarak tanımlanan 60 mmHg altına inebilmektedir (37). Bu nedenle SaO_2 ile takibi yapılan hastalarda 90 ve altı değerlerde mutlaka AKG çalışılması önerilmektedir.



Şekil 2.6. Oksihemoglobin Disosiyasyon Eğrisi

DPAH' da istirahatte hastalığın erken dönemlerinde solunum fonksiyon testleri ve arteryel kan gazı değerleri normal olabilir; bu durumda egzersiz ile hipoksemi ortaya çıkabilir. Egzersiz sırasında; a) Tidal volüm, solunum frekansı ve kalp hızı artar, pulmoner kapillerlerden eritrositlerin geçiş süresi kısalır, b) Alveollerdeki inflamasyon ile interstisyumdaki değişimler ventilasyonu azaltır ve V/Q oranı düşer; şanta benzer etki oluşur, c) Solunum kaslarının mekanik yükünün artmasıyla oksijen tüketimleri artarak hipoksemi ortaya çıkmakta ya da derinleşmektedir. Egzersiz sırasında hızlı solunum nedeni ile alveollerdeki gazın pulmoner kapiller yataktaki eritrositler ile teması kısalmıştır dolayısıyla PA-aO2 artar, hipoksi belirginleşir (9, 38, 39). Bu

nedenle DPAH olan olgularda son dönemde yapılan çalışmalarda egzersiz testi öne çıkmakta, özellikle egzersiz sırasında saptanan desatürasyonun hastalıkların sağkalımı ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (40).

2.4 DPAH ve Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi (6DYT), ATS uzlaşı raporlarına göre belirlenmiş standartlar doğrultusunda yapılan, hastaların fonksiyonel kapasitelerini ve günlük aktivite seviyelerini yansıtan bir submaksimal egzersiz testidir. 30 metre uzunluğundaki düz bir koridorda hastanın oda havasında altı dakika süre ile tempolu bir şekilde yürümesi istenmektedir. Testten önce ve sonra hastaların satürasyonlarına bakılmakta ve Borg dispne indeksleri değerlendirilmektedir (41,42).

Altı dakika yürüme testinde yürüme mesafesinin optimal referans değerleri henüz belirlenmemiştir. Bu konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. 6DYT' nde değişkenliğe yol açabilecek tablo 2.7 de belirtildiği gibi çeşitli faktörler bulunmaktadır; dolayısıyla çalışmaların sonucunda elde edilen normal yürüme mesafesi değerleri de farklı olmaktadır (40,42). Örneğin Enright ve ark.' nın yaptığı çalışmada sağlıklı popülasyonda kadınlar için ortalama yürüme mesafesi yaklaşık olarak 500 m, erkekler için ise 580 m bulunmuş (43). Troosters ve ark. ise yaşları 50 ila 85 arasında değişen 51 sağlıklı olguyu incelemiş ve ortalama yürüme mesafesini 630 m olarak rapor etmişlerdir (44). 6DYT için referans değer belirlenebilmesi için standart prosedürlerin kullanıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo2.7 Altı dakikalık yürüme mesafesinde değişikliğe neden olan faktörler

Daha kısa mesafe	Daha uzun mesafe
Hasta ile ilişkili faktörler	Yüksek motivasyon
Kısa boylu olmak	Testi daha önceden yapmış olmak
Yaşlı olmak	
Kadın olmak	
Teknik faktörler	
Testin kısa tutulması	
Testin iyi anlatılmaması	
Girişimler	
Oksijen tedavisi	
Pulmoner rehabilitasyon	
Altta yatan hastalıklar	
Akciğer hastalığı	
Koroner hastalık	
Kas-iskelet sistemi hastalıkları	
Anemi	
Nörolojik hastalıklar	

6DYT, kardiyopulmoner egzersiz testinde ölçülen maksimal oksijen tüketimi (VO_2max) ile güçlü pozitif korelasyona sahip olup bu nedenle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), konjestif kalp yetmezliği, vasküler hastalıklar, nöromüsküler hastalıklarda olduğu gibi fonksiyonel kapasiteyi ölçmek için kullanılan bir testtir (40, 45, 46, 47, 48). Eaton ve ark., 6DYT' nin pratik, basit, ucuz, tekrarlanabilir ve daha iyi tolere edilebilir olmasından dolayı İİP' li hastalarda maksimal egzersiz testinin yerine kullanımını gündeme getirmişlerdir. Aynı çalışmada İİP' li hastalarda VO_2max ile altı dakika yürüme mesafesini (6DYM) korele bulmuşlardır (49). Sklerodermaya bağlı gelişen pulmoner hipertansiyonda da benzer şekilde kullanım alanı gün geçtikçe artmaktadır (41). Villalba ve ark., 110 sklerodermalı hastayla yaptıkları bir çalışmada, altı dakika boyunca 400 m altında

yürüyenler ve %4'den fazla desatürasyon gözlenen hastalarda, egzersiz kapasitesinin düşük olduğunu ve bu hastalarda pulmoner hipertansiyon geliştiğini göstermiştir (50).

Egzersiz kapasitesi ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonu arasındaki ilişki net değildir. Literatürde, İPF' de 6DYM ve mortalite arasındaki ilişkiye ait farklı görüşler bildirilse de desatürasyon derecesinin mortaliteyi tahmin etmekte güçlü bir faktör olduğu konusunda görüş birliği vardır. 6DYT esnasında %4'den fazla desatürasyon, mortalite artışını gösterebilir (40, 50, 51, 52). Lama ve ark. İPF veya NSIP olan hastalardan 6DYT'de desatüre olanlarda, mortalitenin 4 kat arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada 6DYM' nin sağkalımla ilişkili olmadığı saptanmıştır. (40). İPF ile ilgili yapılan başka bir çalışmada, 6DYT ile pulmoner arter basıncı (PAB) arasında korelasyon bulunduğu 6DYM' nin kısalmasının altta yatan pulmoner hipertansiyona (PHT) işaret edebileceği belirtilmiştir (53), fakat bunların aksine Buch ve ark. tarafından sklerodermaya bağlı interstisyel akciğer hastalığı olan olgularda yapılan geniş bir kohort çalışmasında, 6DYT'nin ZVK, DLCO ve Borg dispne indeksi ile korele olmadığı bulunmuştur (41). Bu durum, 6DYT'nin interstisyel akciğer hastalığı ile giden sklerodermalı hastalarda uygun bir test olmadığını düşündürmüştür. Ancak son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar 6DYT'nin skleroderma akciğer tutulumunda hem PHT hem de interstisyel akciğer hastalığı ile giden tipinde geçerli olduğunu göstermiştir (54). Kadikar ve ark., 6DYM'si < 400m olan İAH hastalarının transplantasyon açısından değerlendirilmek için aday olduklarını belirtmişlerdir (55). 6DYT' nin sarkoidozda da kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcut olup bazı çalışmalarda solunum fonksiyon testleri ve dispne dereceleri ile arasında tutarsız sonuçlar bildirilmiştir (56-58). Baughman ve ark.'nın 290 sarkoidoz hastası ile yaptıkları prospektif bir çalışmada, ekstrapulmoner hastalık ile tek başına akciğer tutulumu arasında 6DYM' de farklılık saptanmamıştır; kardiyak disfonksiyonun 6DYM' de kısalmaya yol açmadığı ile belirtilmiştir. 6DYM' ni önceden tahmin edebilmek için çoklu regresyon modelinin geliştirildiği bir analizde, anlamlı bağımsız faktörlerin yalnızca Saint George Solunum Anketinin aktivite ile ilişkili olan kısmı (SGRQ-A), ZVK ve en düşük oksijen satürasyonu olduğu belirlenmiştir. 6DYT'nin aynı zamanda tedavi verilen sarkoidozlu olguların

yanıt değerlendirilmesi için de kullanılabileceği ileri sürülmüştür (59). Sarkoidozda egzersiz testinin bozulması akciğer hacimlerindeki azalmayı ve özellikle tek soluk karbon monoksid difüzyon kapasitesindeki (DLCO) azalmayı yansıtmaktadır (60-62). Bu durum genellikle doğru olmakla birlikte, kuşkusuz ki akciğer fonksiyonlarında hafif bir azalma ve göğüs filmleri normal olan ancak yine de egzersiz kapasitesinde azalma saptanan bazı hastalar da vardır. Bunun nedenlerinden biri hastalarda, sarkoidoz ile birlikte küçük hava yolları hastalığı ve hava yolu tıkanıklığının da bulunmasıdır (57, 63). Kas gücünün 6DYT'ni etkilediği gösterilmiştir (64). Nitekim psikososyal faktörler de kas gücü ile korelasyon gösterirler. Bunlara ek olarak inspirium kaslarının gücü (65) ve anlamlı düzeyde pulmoner arter basıncı artışı da 6DYT' ni etkiler (59, 66, 67).

Borg dispne indeksi hastaların nefes darlığı yakınmasının ağırlığını ölçen subjektif bir testtir. Hastalara yürüme öncesi ve sonrasında 0-10 arasında numaralandırılmış skaladan nefes darlığı durumlarını tanımlamaları istenir. Buna göre hastaların 6DYT öncesi ve sonrası dispne durumları değerlendirilir. Borg dispne skalası aşağıda görüldüğü gibidir (şekil 2.7).

0:	Hiç nefes darlığı yok	**5:**	Şiddetli
0,5:	Çok çok hafif	**6:**	
1:	Çok hafif	**7:**	Çok Şiddetli
2:	Hafif	**8:**	
3:	Orta	**9:**	Çok çok şiddetli
4:	Biraz şiddetli	**10:**	Maksimal

Şekil 2.7 BORG Dispne Skalası.

2.5 DPAH ve Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon, pulmoner dolaşımın arteriyel kısmında anormal basınç artışı ile kendini gösterir. Ortalama PAB'ın istirahatte >25 mmHg, egzersizde >30 mmHg olması şeklinde tanımlanır (68-72). DPAH' na sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon, en son 2003 yılında gözden geçirilen, ACCF (American College of Cardiology Foundation) PHT 2009 rehberinde de yer alan revize Evian klasifikasyonunda çeşitli alt başlıklar altında yer almaktadır (73):

Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması 2003 Venedik (73)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

1.1 İdyopatik (Primer) PAH

1.2 Ailesel (PAH)

1.3 İlişkili

1.3.1. Kollajen Vasküler Hastalıklar

1.3.2. Konjenital sistemik pulmoner şantlar

1.3.3. Portal Hipertansiyon

1.3.4. HIV Enfeksiyonu

1.3.5. İlaçlar ve Toksinler

1.3.6. Diğerleri (tiroid bozuklukları, glikojen depo hastalığı, Gaucher's hastalığı, herediter hemorajik telenjektazi, hemoglobinopati, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi)

1.4 Venöz ya da kapiller tutuluma bağlı

1.4.1. Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH)

1.4.2. Pulmoner kapiller hemanjiomatozis (PKH)

1.5. Yenidoğanın ısrarlı pulmoner hipertansiyonu.

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

2.1. Sol taraflı arteriyel veya ventriküler kalp hastalığı

2.2. Sol taraflı kalp kapağı patolojisi

3. Hipoksemi ile birlikte olan pulmoner hipertansiyon

3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı

3.3. Uyku bozuklukları

3.4. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları

3.5. Yüksek rakımda uzun süre kalma

3.6. Gelişimsel anomaliler

4. Kronik tromboembolik hastalığa veya embolik hastalığa ya da her ikisine bağlı olan pulmoner hipertansiyon

4.1. Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu

4.2. Distal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu

4.3. Pulmoner embolizm (Tümör, parazitler, yabancı cisim)

5. Diğerleri

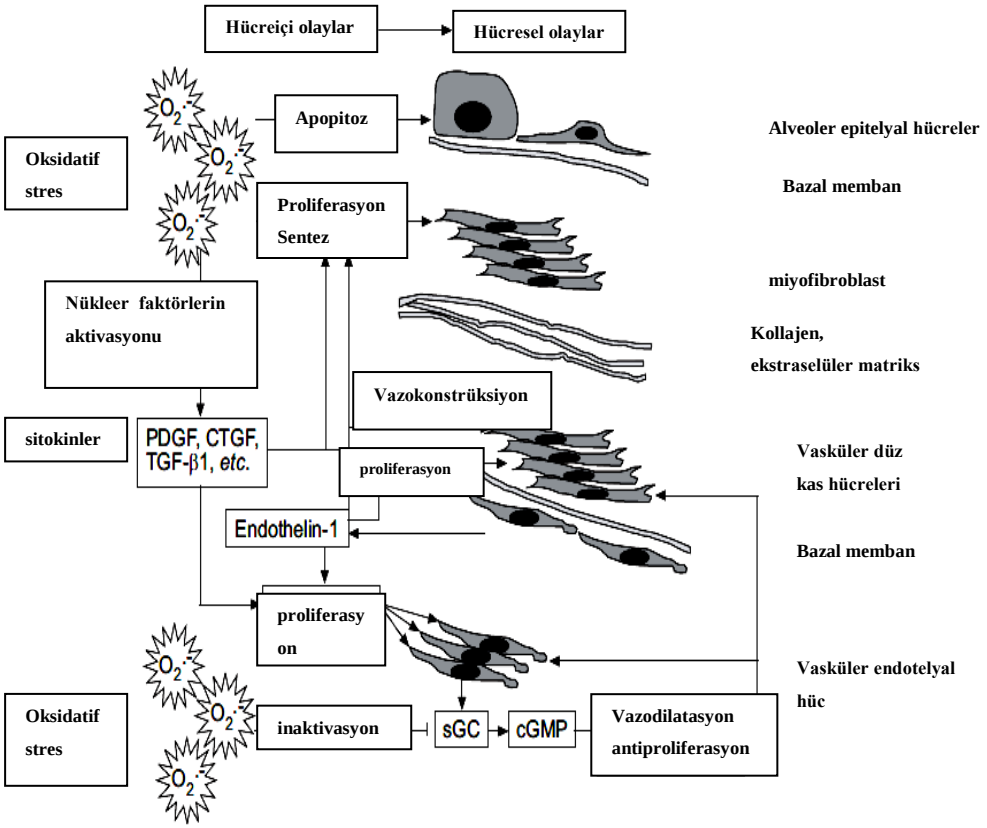
Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis (HX), LAM, pulmoner damar kompresyonu (adenopati,tümör, fibrozan mediastinit)

DPAH, heterojen bir grup hastalıktan oluştuğu için pulmoner hipertansiyonun görülme sıklığı değişmektedir. Sıklıkla PHT' a yol açan interstisyel akciğer hastalıkları; sarkoidoz, İPF, kollajen vasküler hastalıklar (özellikle skleroderma ve romatoid artrit) ve daha nadir görülen HX ile LAM' dir. Kullanılan metoda ve PAB için alınan eşik değerine bağlı olarak sklerodermada PHT %5-50 oranında saptanmaktadır (74). Trad ve ark. difüz kutanöz sistemik sklerodermalı hastalarla yaptıkları bir kohortta İAH prevalansını %60, PHT prevalansını %21 ve hem İAH hem PHT prevalansını ise % 22.1 bulmuşlardır (75). İPF ile yapılan çalışmalarda ise ekokardiyografi ile saptanan PHT sıklığı % 84 iken (76), sağ kalp kateterizasyonu ile saptanan PHT sıklığı % 28- 46 olarak bildirilmiştir (77, 78). Sarkoidozda da PHT, morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyon olup değişik çalışmalarda görülme sıklığı %1-50 olarak saptanmış; bununla birlikte

transplantasyon bekleyen hastalarda bu oranın %75 ’e kadar yükseldiği bildirilmiştir (59, 79, 80, 81).

DPAH’ nda PHT gelişmesi multifaktöryel olup pulmoner fibrozis ile ortak patogenetik mekanizmalardan söz edilmektedir. Endotelin sisteminin rolü, transforming growth faktör–beta (TGF-β), konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) aktivasyonu ve oksidatif stres her iki patolojide de açıkça tanımlanmıştır (82,83). Pulmoner vaskülarite üzerinde fibroproliferasyonun etkisi ve diğer taraftan anjiogenezin pulmoner fibroz üzerindeki etkisi İPF gibi İAH’ nın patogenezinde tartışılmaktadır. Fibroproliferasyon ve PHT arasındaki ilişkiyle ilgili hayvan modelleri yeterli değildir. Ancak bununla beraber bazı ipuçları vardır. Bunlardan biri hastalığın hem fibroproliferasyon sürecinde hem de antivazodilatör ve pro-proliferatif aktivitelerinde yer alan oksidatif stres dengesizliğidir (84, 85). Oksidanlar ve antioksidan olan glutatyon eksikliği, alveoler epitelyal hücrelerin apopitozu, fibroblast proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks sentezi aracılığı ile pulmoner fibrozise neden olabilir. Son dönemde yapılan çalışmalar, farklı birçok yerde bulunabilen solubl guanil siklazın (sGC) (aynı zamanda nitrik oksit (NO)- sGC-siklik guanozin monofosfat (cGMP) transdüksiyon yolu için de gereklidir), oksidatif stres ile inaktive olduğunu ve antioksidanlar ile yeniden yapılandırıldığını göstermiştir. Endotel hücrelerinde NO-(sGC)-cGMP yolunun potent vazodilatör ve antiproliferatif etkilerinin yanında böbrek ve karaciğerde profibrotik etkileri de saptanmıştır(86).

PHT ve pulmoner fibroz patogenezinde yer alan ortak başka bir faktör endotelin sistemidir; endotelin-1 (ET-1) etkin bir vazokonstriktördür, hem idyopatik PAH hem de İPF, sarkoidoz, kollajen vasküler hastalıklarda özellikle sklerodermada yüksek düzeyde bulunmuştur. Aynı zamanda endotel hücreleri ve miyofibroblastlar için potent bir büyüme faktörüdür (15, 87) ve son dönemde yapılan çalışmalarda matriks metalloproteinazlarla interaksiyon yoluyla fibrogenezisi indüklediği ve ET tip A reseptör ilişkili TGF-β indüksiyonu ile epitelden mezenkimal hücre geçişini başlattığı ileri sürülmektedir (88,89). Ortak patogenez şekil 2.8 de gösterilmiştir.



PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü, CTGF:Konnektif doku büyüme faktörü, TGF-β1:Transforme edici büyüme faktörü beta1 sGC:solubl guanil siklaz, cGMP: siklik guanozin monofosfat

Şekil 2.8 İPF ve PHT da ortak patogenez (13).

Sarkoidozda PHT gelişimi, parankimal skarlaşma ve hipoksik vazokonstrüksiyon ile birlikte büyümüş lenf nodlarının pulmoner artere basısı sonucu pulmoner arter stenozu ve direkt olarak arter duvarlarının granülomatöz infiltrasyonu sonucu oluşmaktadır.

Dispne ve egzersiz kısıtlanması İAH ve PHT' da ortak semptomlar olduğu için klinik olarak DPAH'ta PHT gelişimini tanımlamak zordur. Fizik muayenede S2 sertliği, triküspit regürjitasyonun holosistolik üfürümü, juguler venöz dolgunluk ve sağ kalp yüklenme bulguları gözlenebilir. Şekil 2.9' da DPAH' ta PHT tanısı açısından klinik yaklaşım özetlenmiştir. PHT tanısı için radyolojik yöntemlerin (direk grafi ve BT)

sensitivitesi düşüktür. Doppler ekokardiyografi, PHT tanısında ve altta yatan kalp hastalığını dışlamada en faydalı noninvaziv testtir. Ekokardiyografi ile pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB) hesaplanmaktadır. sPAB pulmoner akımda bir tıkanıklık yoksa eğer sağ ventrikül sistolik basıncına eşittir. Sağ ventrikül sistolik basıncı (SVSB), sistolik triküspit akım hızı (h) ve tahmini sağ atriyal basıncın (SAB) formüle koyulmasıyla hesaplanmaktadır:

$$SVSB = 4\ h^2 + SAB.$$

Sağ atriyal basınç, vena kavanın özelliklerine göre ya da juguler venöz gerime göre standart ya da tahmini bir değer olabilir (90). Triküspit yetmezlik akımı pulmoner hipertansiyon hastalarının çoğunluğunda saptanmaktadır (%74). sPAB %59-%72 hastada bu yol kullanılarak hesaplanır (68). Yapılan çalışmalar, doppler eko ile sağ kalp kataterizasyonunun sPAB'ın tahmininde iyi korele olduğunu göstermiştir (69, 70). Duyarlılık %79-100, özgüllük ise %60-98 oranında değişmektedir (91).

Sağlıklı kontrollerde SVSB iyi tanımlanmıştır. Bu konuda en fazla kaynak gösterilen geniş bir çalışma olan McQuillan ve ark.'nın çalışmasında yaşları 1-89 arasında değişen 15,579 sağlıklı kadın ve erkeklerden oluşan bir popülasyonda SVSB 28,3 ± 4,9 mmHg (15-57 mmHg) bulunmuştur. SVSB, yaş ve vücut kitle indeksi arttıkça yükselmektedir. Bu nedenle yaşlı ve obez hastalarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği belirtilmiştir (92). McQuillan ve ark.'nın verilerini takiben, European Society of Cardiology'nin en son yayınlanan pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzuna göre hafif dereceli pulmoner hipertansiyon, sPAB'ın yaklaşık olarak 36-50 mmHg (normal sağ atrium basıncı 5 mmHg olduğu varsayılarak) ya da istirahat triküspit kapak kaçağı akım hızının 2.8-3.4 m/s olması şeklinde tanımlanır (90). Bu tanıma rağmen yine de yanlış pozitif sonuçlar olasıdır. Bu nedenle semptomatik, yani NYHA sınıf II-III olan, hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulama önerilmektedir. Asemptomatik, NYHA sınıf I, hastalarda ise 6 ayda bir ekokardiyografi kontrolleri yapılmalıdır (90).

Pulmoner hipertansiyon ekokardiyografi ile ölçüldüğünde:

- s PAB 35-45 mmHg hafif PHT
- s PAB 46-55 mmHg orta PHT
- s PAB ≥ 56 mmHg ciddi PHT olarak da sınıflandırılmaktadır (93).

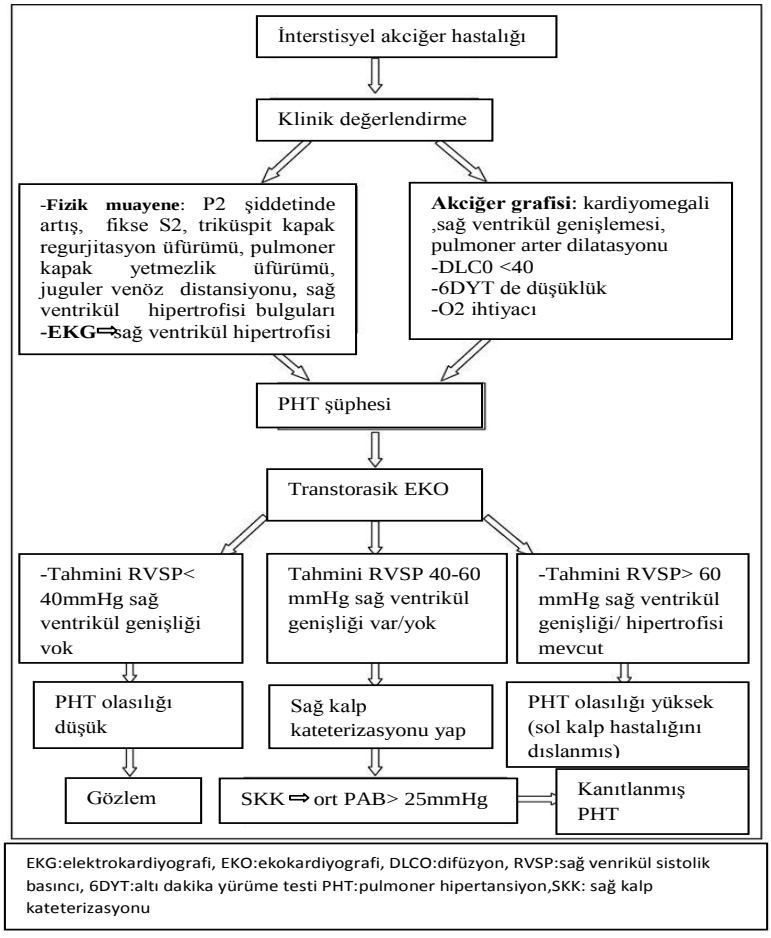
Bazı çalışmalarda >50mmHg PHT, 35-50 mmHg borderline, <35 mmHg ise normal olarak bildirilmiştir (94). Transtorakal ekokoardiyografi ile ilgili sınırlamalar da mevcuttur: örneğin İAH'nın 1/2 – 1/3' de triküspit regurjitasyonu olmadığı için ölçülemediği saptanmıştır (76).

PHT tanısında altın standart test her zaman sağ kalp kateterizasyonudur. İnvaziv bir test olmasının yanında hem PHT derecesini hem de sağ ventrikül disfonksiyonunu belirlemesi bununla birlikte aynı seansta vazoreaktivite testinin yapılabilmesi ve sol kalp disfonksiyonunu da ekarte etme şansının olması doppler ekokardiyografiye olan avantajlarıdır. Buna göre normal PAB değerleri aşağıdaki gibidir:

- Diyastolik PAB: 6-10 mmHg
- Sistolik PAB: 18-25 mmHg
- Ortalama PAB: 12-16 mmHg

Genellikle solunum fonksiyon testlerinin PHT' u değerlendirmede yeri yoktur. Ancak İPF ile birlikte olan amfizem olgularında akciğer volümleri normale yakın olmakla birlikte difüzyon azalır. Bu çelişki yüksek olasılıkla PHT gelişimiyle ilgilidir (95, 96). Yapılan çalışmalar, İPF ve sarkoidoz olgularında DLCO<%40 ve oksijen ihtiyacının olmasının PHT için belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (77, 78, 80, 97). Bourbonnais ve ark., sarkoidozda DLCO <%60 ve 6DYT'de %90' ın altında satürasyon değerlerinin varlığında PHT araştırılması gerektiğini belirtmiştir (98). Zisman ve ark, İPF'de, multivaryant lineer regresyon analizi ile pulse oksimetre ile bakılan SO_2, ZVK ve DLCO' nun PHT' u belirlemede %71 pozitif prediktif, %81

negatif prediktif değeri olduğunu saptamışlardır (99). Sklerodermada, Steen ve ark. benzer bir yaklaşımla DLCO< %55 olması ve ZVK/DLCO oranının >1.4 olmasının PHT gelişimiyle ilişki bulmuşlardır (100). Nathan ve ark. İPF' de ZVK ve PHT arasında herhangi bir ilişki saptayamamışlar; bununla beraber ZVK/ DLCO oranı >1.5 olanlarda PHT gelişiminin 2 kat fazla olduğunu, DLCO< %30 olmasının yüksek olasılıkla PHT gelişimiyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (97). Sonuç olarak düşük DLCO ve oksijen desteğine ihtiyaç PHT gelişebileceğini göstermektedir; ZVK düşük prediktif değere sahiptir. İPF' li hastalarda da düşük DLCO, kısa yürüme mesafesi, egzersiz sırasında tespit edilen desatürasyon PHT gelişimine işaret etmektedir (76, 77). DPAH' ta PHT tanısına genel yaklaşım şekil 2.9 da özetlenmiştir (101).



Şekil 2.9 DPAH' ta PHT' a yaklaşım (101).

2.6 DPAH ' da Sağkalımı Etkileyen Faktörler

İİP' lerin yaklaşık yarısını oluşturan İPF' in beş yıllık mortalite oranı %70-80 ve medyan sağkalımı 3 yıl olarak bilinmektedir (36). Ancak son yıllarda 5-6 yıl olarak bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (20). İPF, erkeklerde daha sık görülmektedir ve sağ kalımı daha kısadır (102). İleri yaş, dispne derecesi, solunum fonksiyon testlerinde ağır restriksiyon, ileri derecede fibrozis bulunması sağkalımı kısaltmaktadır. Hastalığın seyri sırasında 6-12 aylık takiplerde ZVK 'de %10 luk, DLCO'da %15 lik düşüş kötü prognostik göstergelerdir (18). İPF 'de PHT gelişiminin DLCO 'da düşüş ve oksijen ihtiyacının gelişimine bağlı olduğu bulunmuş ve sPAB>50 mmHg olmasının mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (76, 77). 6DYT sırasında saptanan desatürasyonun > %4 olması mortalitede artışa işaret etmektedir (40).

Sarkoidozda klinik görünüm, doğal seyir ve prognoz oldukça farklıdır. Spontan remisyon oranı %60-70' dir. Sarkoidoz genellikle iyi gidişli olup prognozu iyidir. Sarkoidoz mortalitesi %1 -5 olup en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği, daha sonra kardiyak nedenler ve nörosarkoidozdur (6, 103). Sarkoidozda DLCO değerinin beklenenin < %60 olması ve SO_2 'nin özellikle egzersiz sırasında <%90 olması altta yatan pulmoner hipertansiyonun bir göstergesi olabilir (98).

Kollajen vasküler hastalıklar içersinde en sık interstisyel akciğer tutulumuyla seyreden hastalık skleroderma olup kadınlarda 4-9 kat daha fazla görülmektedir. Akciğer tutulumu sklerodermada prognozu ciddi anlamda kötü etkilemektedir ve erken tanısı önemlidir. Bu açıdan tüm sklerodermalı hastalar düzenli olarak solunum fonksiyon testleri, difüzyon testi ve ekokardiyografi ile izlenmelidir. Egzersiz kapasitelerindeki kısıtlanmayı değerlendirmek açısından 6DYT, önemi son yıllarda artarak belirtilen ve takipte değerli bir testtir. Skleroderma sınırlı ve yaygın hastalık olarak ayrılmaktadır. YÇBT ile radyolojik evreleme; yaş, cinsiyet, sigara ve PHT varlığı ile karşılaştırıldığında mortaliteyi belirleyen en güçlü parametredir. PHT gelişimi ve ileri

yaş ise bağımsız olarak mortaliteye yol açar (104). Eritrosit sedimentasyon hızı 25 mm/st'ten yüksek, hemoglobini 11 g/dl altında olan sklerodermalı hastalarda da mortalitenin arttığı belirtilmiştir (105).

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA GRUBU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Ünitesi' ne 2000- 2008 yılları arasında başvuran ve DPAH tanısı alan toplam 158 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

3.2 YÖNTEM

Hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanıları, tanı tarihleri, tedavileri [(sistemik steroid+azotiyoprin/ siklofosfamid, antifibrotik (kolşisin) gibi spesifik tedavi ile birlikte inhaler steroid, bronkodilatör, oksijen, mukolitik-ekspektoran gibi semptomatik tedavi] tedavi süreleri, sağkalım durumları ve süreleri not edildi.

Hastaların ilk başvuru ile son kontrollerinde, oda havasında dik oturur pozisyonda dinamik spirometri ile derin inspiryum sonrası zorlu, hızlı ve derin ekspiryum manevraları ile elde edilen akım volüm, volüm zaman eğrileri ile ZEV1, ZVK ZEV1/ZVK değerlerinin absolü ve Kory-Polgar' ın referans denklemi ile beklenenin yüzde değerleri not edildi. Hastaların dik oturur pozisyonda ATS standardizasyon önerileri esas alınarak yapılan tek soluk karbonmonoksit difüzyon testi sonuçları, oda havasında istirahatte alınan arteryel kanın COBAS B 221 (USA) arter kan gazı analizatörü ile değerlendirilmesi ile saptanan arteryal kan gazı değerleri (pH, PaO_2,

$PaCO_2$,SaO_2), 20 metrelik düz bir koridorda ATS uzlaşı raporlarına göre belirlenmiş standartlara uygun olarak yapılan 6DYT 'deki yürüme mesafeleri ile bu test öncesi ve sonrası transkutan oksijen satürasyonu ile bakılan SO_2 değerleri, desatürasyon oranları ve BORG dispne indeksine göre dispne dereceleri kaydedildi.

Hastalar tanılarına göre toplam 5 gruba ayrıldı: İPF, İİP, KVH, sarkoidoz ve diğer DPAH. Hastalar, ZVK%' lerine göre (beklenenin%' si) <%80 ve >%80, DLCO% (beklenenin %'si)' lerine göre <%80 ve >%80 olarak gruplandırıldı. Yapılan çalışmalara göre hastalar ZVK/DLCO oranına göre <1.4 ve >1.4, PaO_2 >80mmHg, 60-80mmHg, 40-60mmHg ve <40 mmHg olarak, 6DYM' e göre <350m ve >350m, desatürasyon miktarlarına göre 4-10 ve >10 olarak gruplandırıldı (97,100,106,120).

Pulmoner hipertansiyon varlığı benzer şekilde ilk başvurularında ve son kontrollerinde non-invaziv bir tarama yöntemi olan ekokardiyografi ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların renkli doppler transtorasik ekokardiyografik incelemelerinde triküspit yetmezlik akımı kullanılarak hesaplanan sistolik pulmoner arter basınçları (sPAB) kaydedildi. 35 mmHg üzerindeki basınçlar pulmoner hipertansiyon olarak kabul edildi (90) ve hastalar PAB değerlerine göre sırasıyla < 35 mmHg, 35-50 mmHg ve ≥ 50mmHg şeklinde gruplandırıldı (94).

Hastaların sağkalımları evlerine telefon edilerek araştırıldı ve kaydedildi.

3.3 İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME:

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 (Statistical pacage for Social Sciences for Windows) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. Gruplar arasında bakılan parametreler Mann Whitney U, Wilcoxon ve Student-t testiyle

karşılaştırıldı. Tüm hastalar ve tanı grupları ile ilgili yapılan karşılaştırmalar Chi-Square testi (Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact Test) ile değerlendirildi. $P<0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağkalım analizleri Kaplan- Meier ve cox regresyon analiz testleri ile yapıldı.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışmaya alınan 158 hastanın 91' i kadın (%57.6), 67' si (%42.4) erkekti. Hastaların ortalama yaşları 58.9 ± 14.02 idi. Hastaların tanılarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı tablo 1 de gösterildiği gibidir. Buna göre, hastaların 51'ini yaklaşık % 32.3' ünü İPF oluşturmaktaydı. KVH'a bağlı akciğer tutulumu olan 48 olgunun 15'i skleroderma, 23' ü romatoid artrit, 6'sı sjögren sendromu, 4'ü ise miks kollajen doku hastalığı olup tüm hastaların %30.4' ünü oluşturmaktaydı. Diğer hastaların dağılımına bakıldığında, %19' unu (n=31) diğer DPAH (eozinofilik akciğer hastalığı, HX, HP, PAP), %11.3' ünü (n=24) sarkoidoz, %7'sini (n=4) İİP oluşturmaktaydı.

Hastalıkların cinsiyetlerine göre dağılımları incelendiğinde, İPF' in erkeklerde kadınlara oranla 1.8 kat (E/K: 33/18); KVH' a bağlı akciğer tutulumunun ise kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2.5 kat daha fazla gözlendiği saptandı (K/E: 34/14). Diğer DPAH' nda kadın/ erkek oranının yaklaşık 3 kat (K/E: 23/8), sarkoidozda ise bu oranın 1.4 (K/E: 14/10) olduğu saptandı (tablo 1).

Tablo 4.1 Hastaların tanı grupları ve cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet		Kadın	Erkek	Toplam	%
Tanı grubu	İPF	18	33	51	32.3
	KVH	34	14	48	30.4
	Diğer DPAH	23	8	31	19
	Sarkoidoz	14	10	24	11.3
	İİP	2	2	4	7
Toplam		91	67	158	100

Hastaların yaş, tedavi ve fizyolojik özellikleri tablo 4.2 de gösterilmiş; spirometrik ve difüzyon parametreleri beklenenin yüzdesi olarak (parametre %) ifade edilmiştir. Buna göre hastaların ortalama yaşı 58.9± 14,02 idi. 116 hastaya (%73.4) spesifik tedavi, 42 (% 26.6) hastaya ise semptomatik tedavi verildiği saptandı. Hastaların ilk başvuru ve son kontrol ortalama %ZEV1, %ZVK, pH, $PaCO_2$, sPAB ve 6DYM değerleri normal sınırlardaydı. İlk başvuruda 6DYT sonunda desatüre olan hasta sayısı 79 iken son kontrollerde bu sayı 70 idi. Desatüre olan hastaların ilk başvuru ve son kontrollerindeki desatürasyon miktarları sırasıyla %10,1(± 5,3) ve %11,3 (±5,6) idi. Hastaların ilk başvuru ortalama PaO_2 değerleri 64.8 ± 15.8 mmHg olup hafif hipoksemi sınırları içindeydi. Benzer şekilde ortalama DLCO% (57.8 ± 24.7) değerleri de düşüktü. Hastaların ortalama tedavi süreleri, 23 ± 24 ay iken sağkalım süreleri ise 42.9 ±35.7aydı.

Tablo 4.2 Hastaların yaş, tedavi ve fizyolojik özellikleri

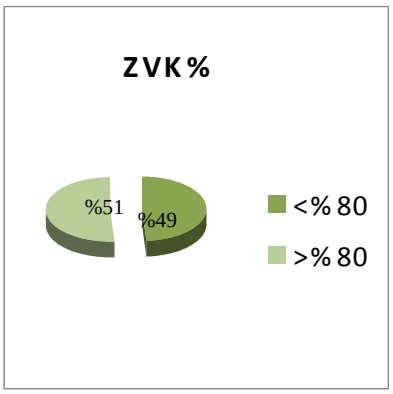
	N	İLK (Ort± SD)	SON (Ort± SD)
Yaş	158	58,9 ± 14,02	58,9 ± 14,02
ZVK%	156	80,8 ±24,1	83,3 ±23,6
ZEV1%	156	82 ± 24,3	84,2 ± 25,5
DLCO%	152	**57,8 ± 24,7**	62,5 ± 29,4
ZVK/DLCO	152	1,61 ± 0,6	1,58 ± 0,7
pH	157	7,4 ± 0,05	7,48 ±2,0
PaO2 (mmHg)	157	**64,8 ±15,8**	64,1 ± 16,9
PaCO2 (mmHg)	157	35,8 ±7,2	36,0 ± 6,5
SaO2 %	157	95,1 ± 6,5	88,6 ± 10,9
6DYM (metre)	138	372,5 ± 132,8	380,8 ± 153,2
Desatürasyon (+) (hasta sayısı) Desatürasyon (-) (hasta sayısı)		79 59	70 58
Desatürasyon miktarı (%)		10,1 ± 5,3	11,3 ± 5,6

sPAB (mmHg)	144	31,5 ± 15,9	36 ± 17,4
Spesifik tedavi alan hasta sayısı Semptomatik tedavi alan hasta sayısı	99 (%62.7) 59 (%37.3)		

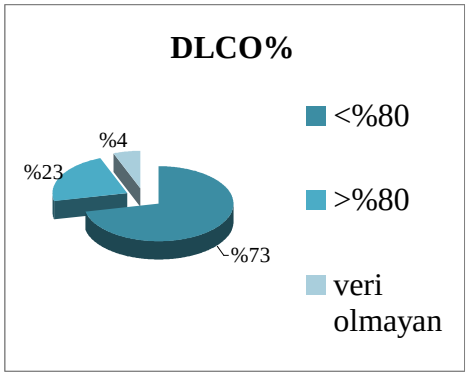
Hastalar ZVK %, DLCO%, ZVK/DLCO oranlarına, PaO_2 değeri, 6DYM değerleri ile 6DYT sonrası desatüre olup olmadıklarına ve sPAB değerlerine göre grafik 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 ile tablo 4.3'de görüldüğü gibi gruplandırıldı. Buna göre hastaların ZVK%'e göre <%80 ve >%80 olarak dağılımları hemen hemen eşit olmakla birlikte (grafik 4.1) DLCO%'e göre ise olguların %73'ünün DLCO% <%80, %23'ünün ise >%80 idi (grafik 4.2). ZVK/DLCO oranı ise %59 olguda >1.4, %37'sinde ise <1.4 olarak gözlendi (grafik 4.3).

PaO_2 değerlerine göre >80 mmHg, 60-80 mmHg, 40-60 mmHg ve <40 mmHg olarak gruplandırılan hastaların dağılımları tablo 4.5'te görüldüğü gibiydi. Buna göre hastaların yaklaşık yarısı hafif hipoksemikti; sadece bir hastanın verilerine ulaşılamadı.

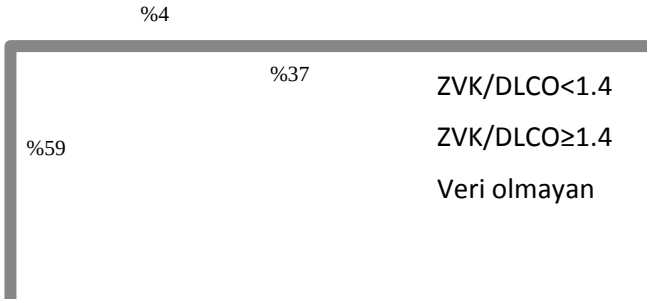
Grafik 4.1 Hastaların ZVK %'e göre dağılımı



Grafik 4.2 Hastaların DLCO%'e göre dağılımı



Grafik 4.3 Tüm hastaların ZVK/DLCO oranlarına göre dağılımı



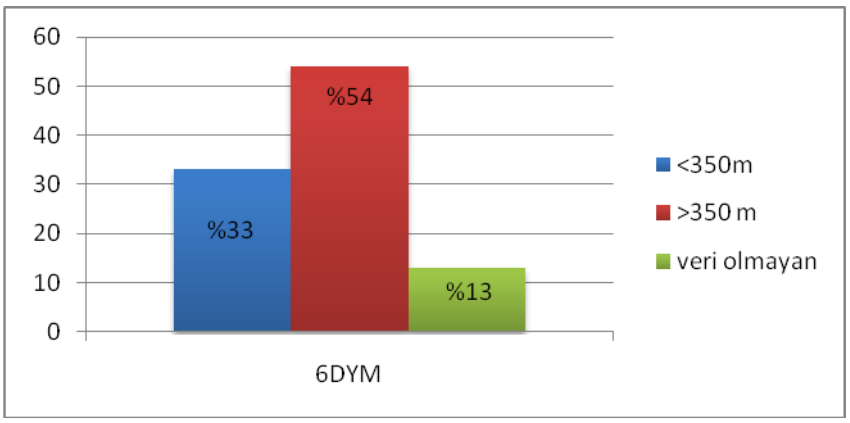
Tablo 4.3 Tüm hastaların PaO_2 değerlerine göre dağılımı

		N	%
PaO_2	Normal (>80 mmHg)	33	20,9
	Hafif (60-80 mmHg)	72	45,6
	Orta (40-60 mmHg)	39	24,7
	Ağır (<40 mmHg)	13	8,2
Toplam		157	99,4

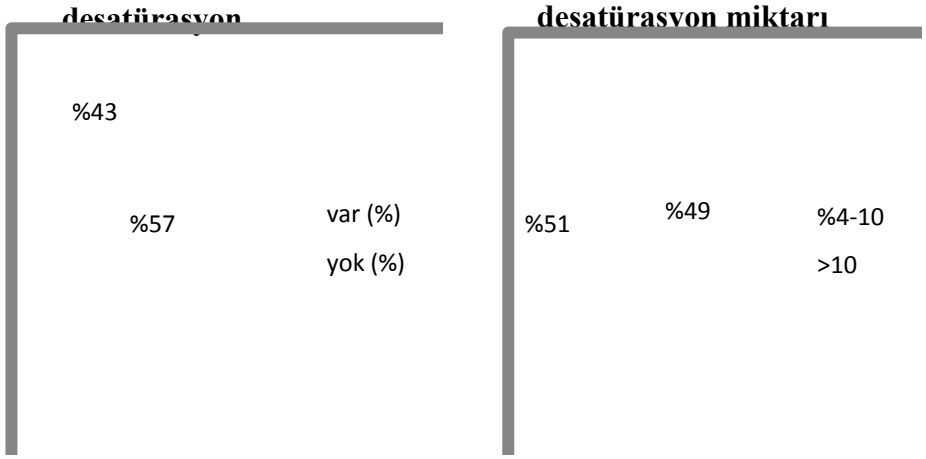
6DYT'nde hastaların %54'ünün 350m'den uzun, %33'ünün ise 350m'den kısa mesafe yürüdükleri saptandı, %13'ünde ise veri yoktu (grafik 4.4). 6DYT yapılan hastaların %57'sinde desatürasyon saptanırken %43'ünde desatürasyon saptanmadı. Desatüre olan hastaların ise yaklaşık yarısında (%49) desatürasyon miktarı %4-10 arasında iken diğer yarısında (%51) ise >%10'un üzerinde olduğu gözlendi (grafik 4.5).

EKO'daki sPAB değerlerine göre hastaların %65' nin normal (<35mmHg), %16'sının 35-50 mmHg, %10'nun ise > 50 mmHg olduğu saptandı; % 9'nun ise EKO' su yoktu (grafik 4.6).

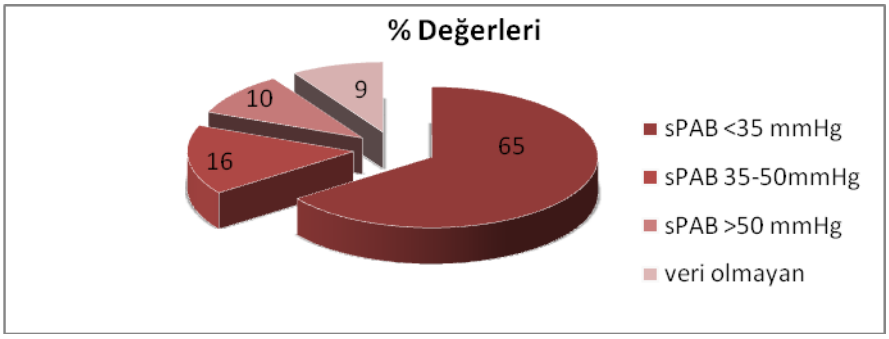
Grafik 4.4 Tüm hastaların 6DYM değerlerine göre dağılımı



Grafik 4.5 Tüm hastaların 6DYT sonrası desatürasyon varlığı ve desatürasyon miktarlarının dağılımı

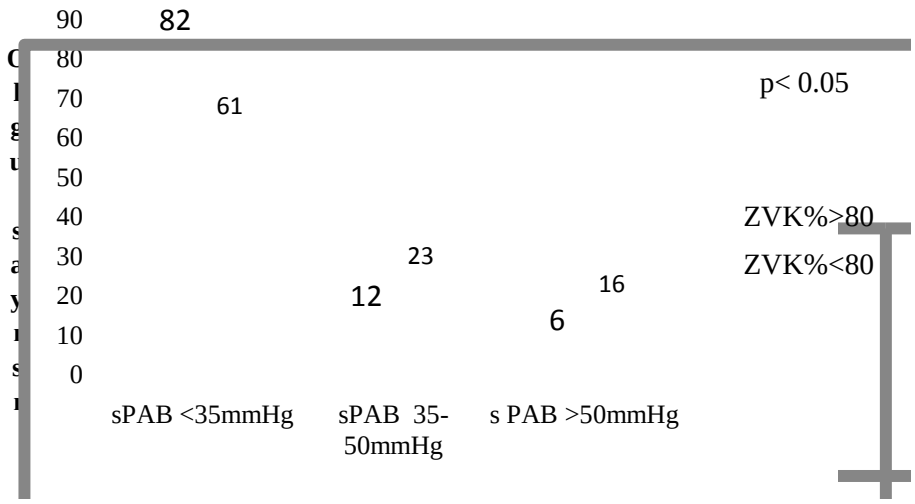


Grafik 4.6 Tüm hastaların sPAB değerlerine göre dağılımı

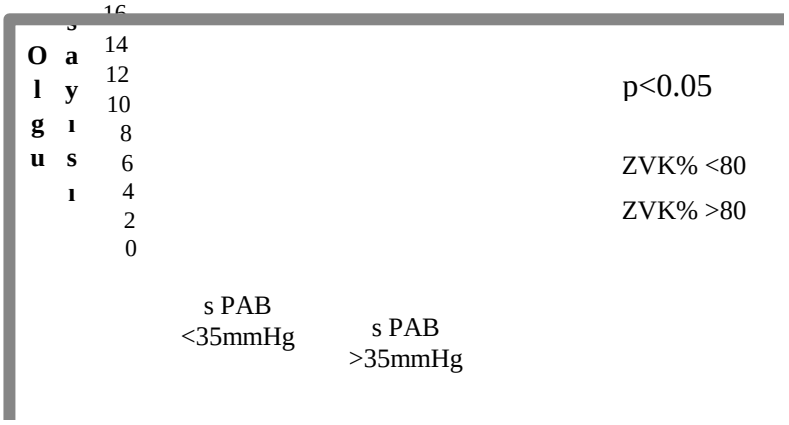


Bu grupların birbirleriyle olan ilişkileri tüm hastalarda ve hastalık alt grupları arasında değerlendirildi. Tüm hastalar için bazal ZVK% değerleri ile sPAB gelişimi arasındaki ilişki incelendi. ZVK% <80 olan hastalarda sPAB değerleri ZVK% >80 olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05)(grafik 4.7). Hastalar arasında en büyük grubu oluşturan İPF' li hastalar için de ZVK% ile sPAB arasındaki ilişki incelendi; ancak hasta sayısı az olduğu için sPAB sadece <35 mmHg ve > 35 mmHg olarak değerlendirildi. Buna göre, ZVK%<80 olan İPF' li hastaların sPAB değerlerinin ZVK% >%80 olan İPF'li hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu (p<0.05, grafik 4.8).

Grafik 4.7 Tüm hastaların bazal ZVK% ile sPAB arasındaki ilişki

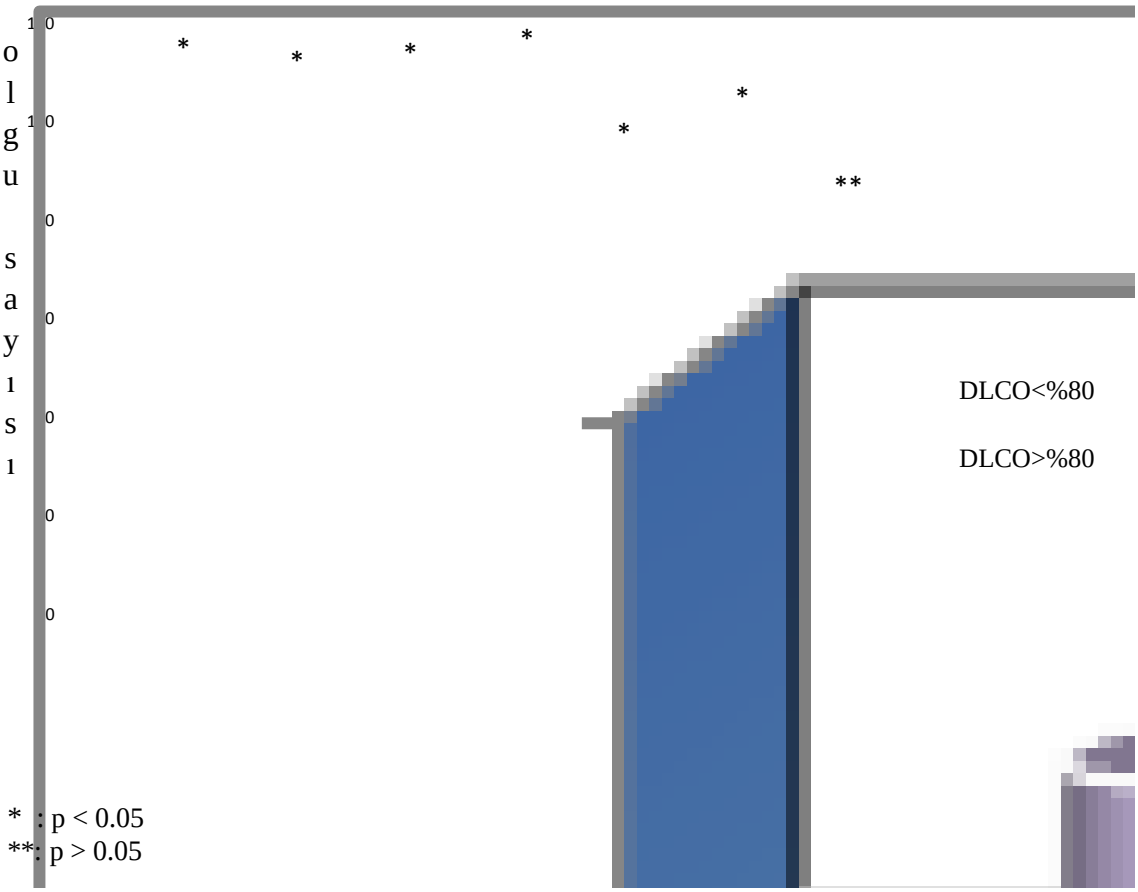


Grafik 4.8 İPF' de ZVK% ile sPAB arasındaki ilişki



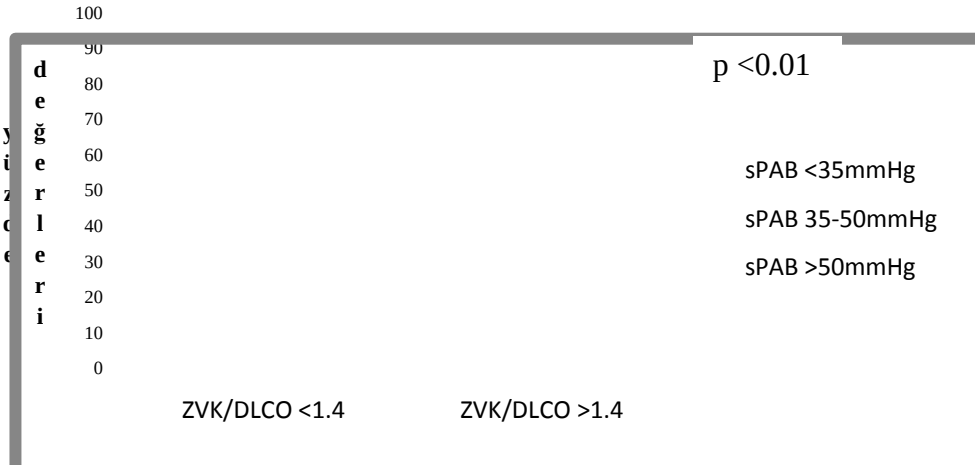
Hastalar DLCO% <80 ve DLCO % >80 olmak üzere iki gruba ayrıldılar. DLCO % < 80 olan grupta PaO_2, satürasyon yüzdeleri, ZEV1% ve ZVK% değerleri ile 6DYM ölçümleri anlamlı olarak düşükken; 6DYT sonrası bu grupta desatürasyon sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Ancak sPAB değerleri açısından her iki grupta anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$)(grafik 4.9). Benzer şekilde hastalık alt grupları DLCO%' e göre incelendiğinde, İPF ve diğer hastalıklarda yeterli sayı olmadığından istatiksel değerlendirme yapılamadı.

Grafik 4.9 DLCO% <80 ve >80 olan olguların karşılaştırılması



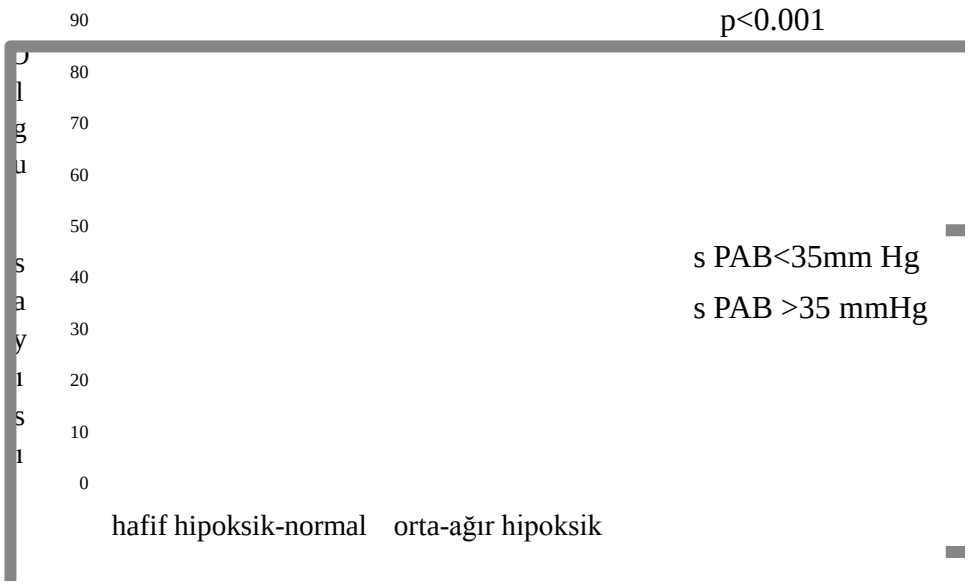
ZVK/DLCO oranı ile sPAB ilişkisi araştırıldığında; ZVK/DLCO ≥ 1.4 olan hastalarda sPAB değeri de yüksek saptandı (p< 0.01) (grafik 4.10). ZVK/DLCO oranı ≥ 1.4 olan olgularda desatürasyon görülme sıklığı da yüksek bulundu (p<0.001) ancak desatürasyon miktarları ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). Hastalık alt gruplarından İPF ve KVH' da, ZVK/DLCO oranının ≥ 1.4 olması ile desatürasyon görülmesi arasında anlamlı ilişki bulunurken (p<0.05); diğer hastalıklarda ise yeterli sayıda olgu bulunmadığından istatiksel değerlendirme yapılamadı. Desatürasyon miktarları ile ZVK/DLCO oranı arasındaki ilişki incelendiğinde İPF, KVH ve sarkoidozda anlamlı ilişkileri bulunmazken (p>0.05) diğer hastalıklarda istatiksel inceleme yapılamadı.

Grafik 4.10 Tüm hastaların ZVK/DLCO oranı ile sPAB arasındaki ilişkisi



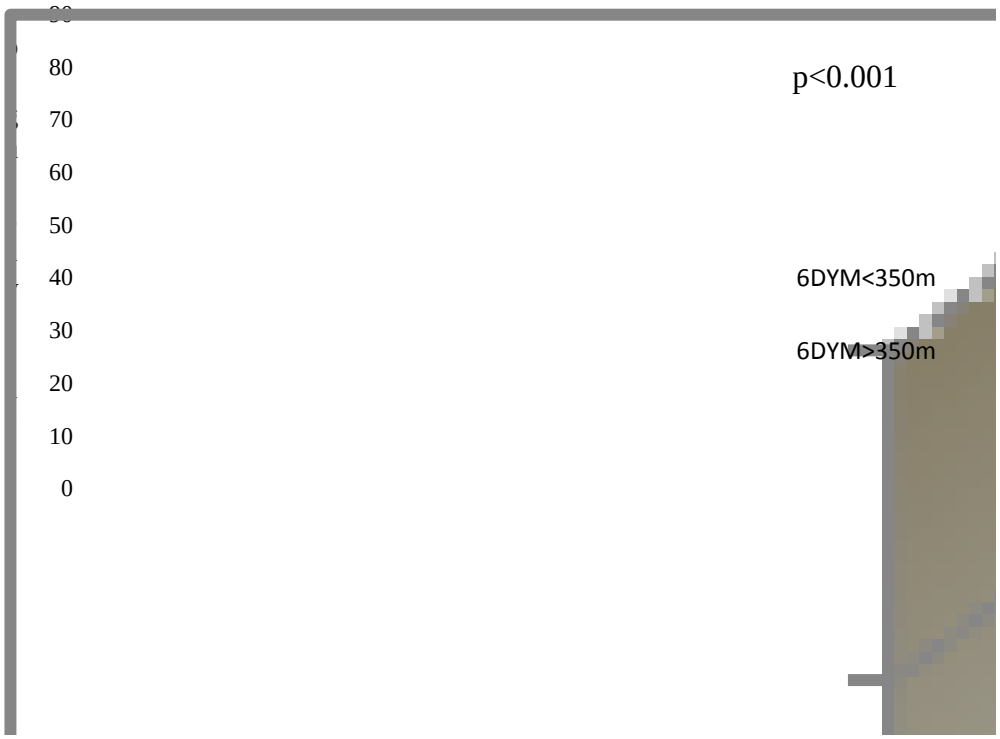
Bir başka değerlendirme, DPAH'lı hastalarda, hipoksemi ile sPAB arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapıldı. Buna göre orta-ağır hipoksemisi olan bir başka deyişle oksijen desteğine ihtiyacı olan hastaların sPAB değerleri hastalık grupları gözetmeksizin hafif hipoksemik ya da hipoksemisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001) (grafik 4.11).

Grafik 4.11 Hipoksemi derecelerine göre sPAB değerlerinin karşılaştırılması

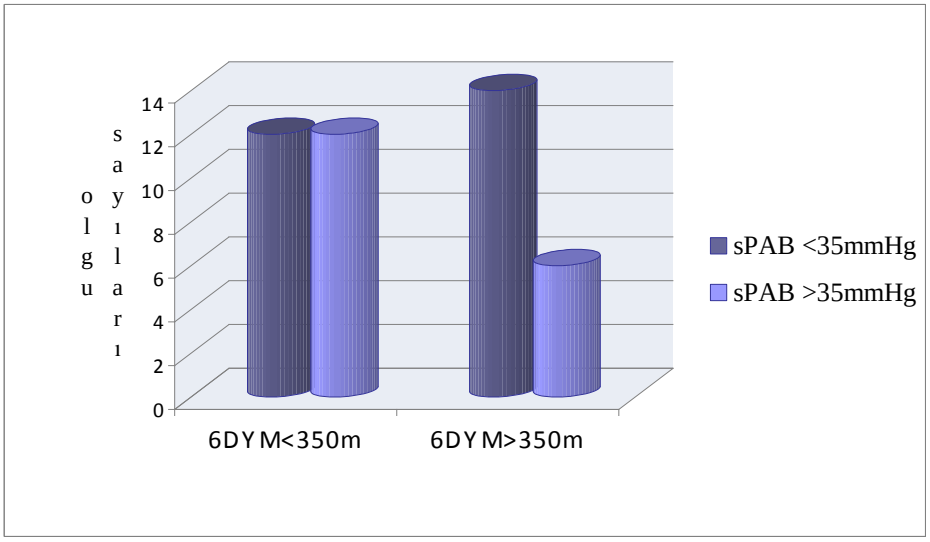


Egzersiz testi ile fizyolojik parametreler ve sPAB arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla tüm DPAH' lı hastalar, 6DYM değerlerine göre <350 m ve >350 m olmak üzere iki gruba ayrıldı. <350m olan grupta PaO_2, satürasyon yüzdeleri, ZEV1%, ZVK% ve DLCO% değerleri anlamlı olarak düşükken sPAB değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$)(grafik 4.12). <350m olan grupta desatürasyon görülme sıklığı >350 m olan gruba göre daha yüksekti ($p<0.001$). Benzer analiz hastalık alt grupları için de yapıldı. İlginç olarak İPF'li hastalarda <350m olan grupta sPAB'da belirgin yükseklik saptanmadı ($p>0.05$, grafik 4.13). Diğer alt gruplarda ise sayı yetersizliğinden dolayı istatiksel inceleme yapılamadı.

Grafik 4.12 6DYM <350 m ve >350 m olan grupların fizyolojik parametrelerinin karşılaştırılması

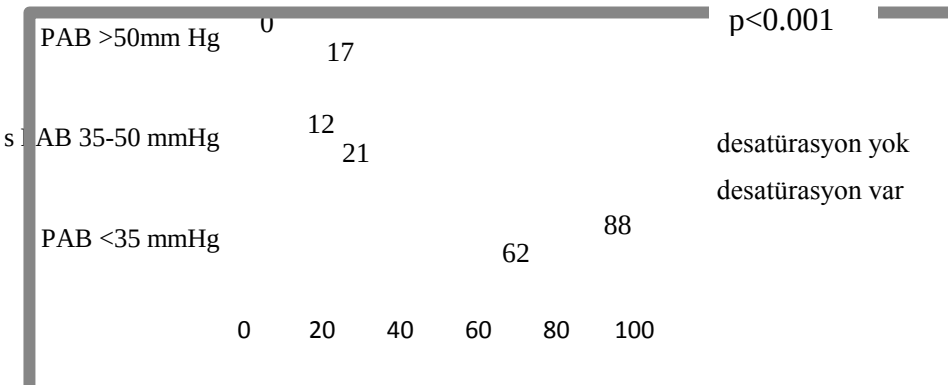


Grafik 4.13 İPF 'li hastalarda 6DYM ile sPAB arasındaki ilişki

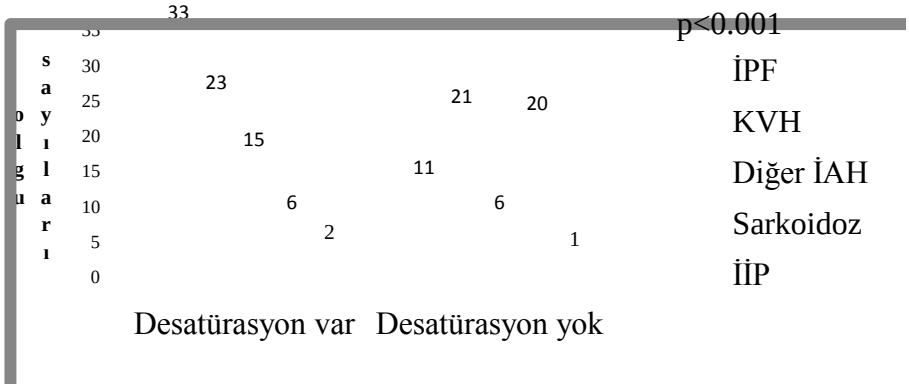


Tüm hastalarda, 6DYT sonrası desatürasyon varlığı ile sPAB yüksekliği ilişkili bulundu (p< 0.001) (grafik 4.14). Tedavi öncesi desatürasyon miktarları ile (%4-10 ve >%10) sPAB grupları (<35 mmHg, 35-50 mmHg, >50mmHg) arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p> 0.05) Ancak, tedavi sonrası ≥%10 desatüre olması ile sPAB değerinin >50 mmHg olması arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.01). Benzer ilişkiler İPF ve KVH gruplarında da saptandı ancak hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı istatiksel olarak değerlendirilemedi. Tanı grupları arasında ise desatürasyon görülme sıklığının özellikle İPF, KVH ve diğer İAH gruplarında daha yüksek oranda olduğu gözlendi (p<0.001, grafik 4.15).

Grafik 4.14 Desatürasyon ile sPAB ilişkisi

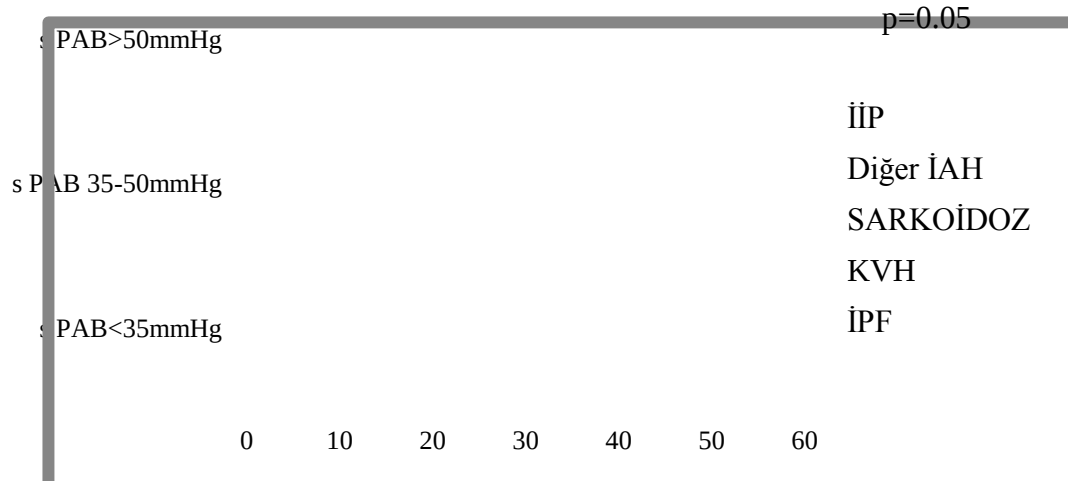


Grafik 4.15 Tanı grupları arasında 6DYT sonrası desatürasyon görülme sıklığının karşılaştırılması



Genel olarak tanı gruplarına göre sPAB değerlerinin dağılımına bakıldığında ise aralarında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığı ancak sPAB >35mmHg olan hastaların en sık İPF daha sonra KVH grubunda olduğu dikkati çekti (grafik 4.16).

Grafik 4.16 Tanı gruplarına göre sPAB değerlerinin dağılımı



Hastalara verilen tedavi, spesifik ve semptomatik olmak üzere iki şekilde gruplandırıldı. Spesifik tedavi [sistemik steroid ± azotiyoprin / siklofosfamid, antifibrotik (kolşisin)] alan toplam 99 hasta olup (tüm tedavi alanların %62.7'si) yaş ortalamaları 57.8±13 idi. Tanı gruplarına göre dağılımları; %43,4 KVH, %25.3 İPF, %16.2 sarkoidoz, %13.1 diğer İAH, %2 İİP idi. İlk başvuru ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında DLCO% değerinde istatiksel olarak anlamlı düzelme, sPAB değerlerinde ise istatiksel olarak anlamlı artış saptandı (tablo 4.4, $p<0.05$).

Tablo 4.4 Spesifik tedavi alan hastaların değerlerinin karşılaştırılması

TEDAVİ ALAN	İLK (ort±SD)	SON (ort±SD)	p
ZVK %	80,9±25,9	84,8±26,7	0,63
ZEV1%	79,6±25,3	83,1±25,1	0,81
DLCO%	54,6±23,4	60,9±29,1	0,007✶
ZVK/DLCO	1,6±0,6	1,6±0,7	0,61
PaO2 mmHg	63,2±15,9	62,6±16,9	0,27
6DYT (m)	368,4±122,2	383,6±139,8	0,24
Desatürasyon varlığı	%58 (n=51)	%56(n=44)	0,7
sPABmmHg	32,3±16,7	37,7±17,5	0,001✶

✶: p<0,05

Semptomatik tedavi (inhaler steroid, bronkodilatör, oksijen, mukolitik-ekspektoran) alan 59 hasta (tüm tedavi alanlaın %37.3' ü) olup yaş ortalamaları 60.8± 15.4 olup tanı gruplarına göre %44.1 İPF, %25.4 sarkoidoz, %18.6 diğer İAH, % 8.5 KVH, %3.4 İİP şeklinde dağılmaktaydı. İlk başvuru ve son kontrol değerleri arasında sadece sPAB değerlerinde istatiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı (tablo 4.5, p<0.05).

Tablo 4.5 Semptomatik tedavi alan hastaların değerlerinin karşılaştırılması

Semptomatik tedavi alan	İlk (ort±SD)	Son (ort±SD)	p
ZVK %	84±21,3	83±23,4	0,93
ZEV1%	82,9±21,9	83,6±20,9	0,73
DLCO%	63±26	65,2±30,1	0,14
ZVK/DLCO	1,5±0,8	1,5±0,7	0,30
PaO2 mmHg	68,4±14,2	66,9±14,8	0,70
6DYT (m)	380,5±152,2	375,7±176,4	0,84
Desatürasyon varlığı	%67(n=26)	%64 (n=25)	1,0
sPABmmHg	30,2±14,5	32,9±16,9	0,01✶

✶: p<0,05

Spesifik tedavi alan hastaların semptomatik tedavi alan hastalara göre bazal DLCO% değerlerindeki düşüklüğün ve bununla ilişkili olarak ZVK/DLCO oran yüksekliğinin istatiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (tablo4.6, $p<0.05$). Spesifik tedavi alan hastaların 51' ünde (%58) desatürasyon gözlenirken semptomatik tedavi alan hastaların yalnız 26' ında (%67) desatürasyon vardı, ancak aradaki fark istatiksel anlam taşımıyordu ($p>0.05$). Son kontrol değerlerinde spesifik tedavi alan hastalarda semptomatik tedavi alanlara göre ZEV1% değerlerinde düşüş, ZVK%/DLCO% oranlarında artış ve sPAB değerlerinde yükselme saptandı ($p<0.05$, tablo 4.7). Kontrol değerlerinde her iki grup arasında desatürasyon yönünden fark saptanmadı [spesifik tedavi alan grupta 44 (%56), semptomatik tedavi alan grupta 25 (%64) hastada desatürasyon gözlendi, $p>0.05$].

Tablo 4.6 Spesifik ve semptomatik tedavi alan hastaların bazal değerlerinin karşılaştırılması

Bazal değerleri	**Spesifik tedavi alan (Ort ± SD)**	**Semptomatik tedavi alan (Ort ± SD)**	**p**
ZEV1%	79,6±25,3	82,9±21,9	0,93
ZVK%	80,9±25,9	84±21,3	0,89
DLCO%	54,6±23,4	63±26	0,05*
ZVK/DLCO	1,6±0,6	1,5±0,8	0,008*
PaO_2 (mmHg)	63,2±15,9	68,4±14,2	0,26
6DYT (metre)	368,4±122,2	380,5±152,2	0,48
Desatürasyon varlığı	51 (%58)	26 (%67)	0,35
sPAB (mmHg)	32,3±16,7	30,2±14,5	0,32

*:$p<0.05$

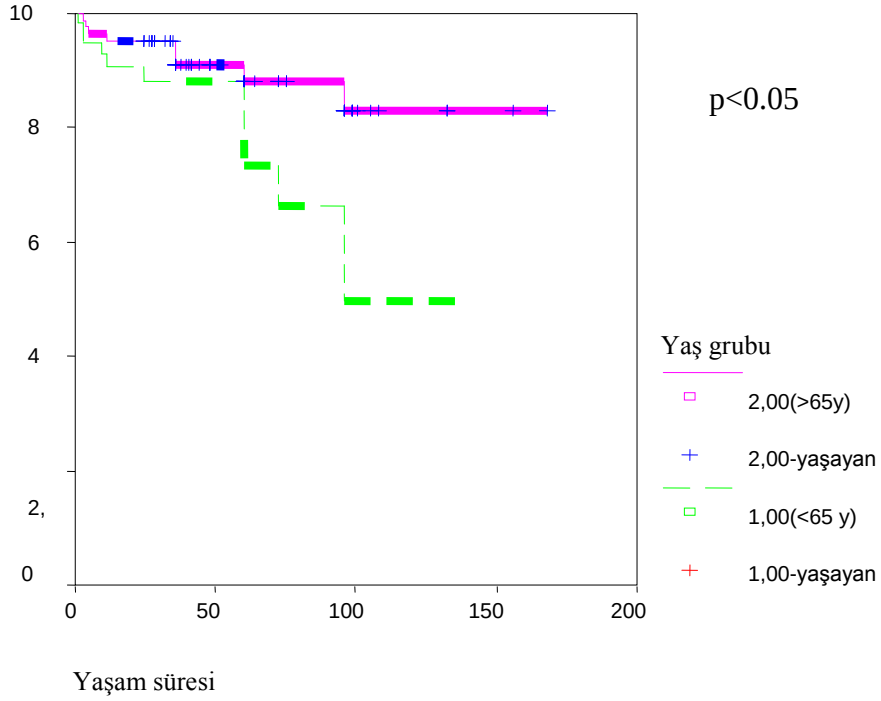
Tablo 4.7 Spesifik ve semptomatik tedavi alan hastaların son değerlerinin karşılaştırılması

Son kontrol değerleri	Spesifik tedavi alan (Ort ± SD)	Semptomatik tedavi alan (Ort ± SD)	p
ZEV1%	83,1 ± 25,1	83,6 ± 20,9	0,05
ZVK%	84,8± 26,7	83 ± 23,4	0,38
DLCO%	60,9± 29,1	65,2 ± 30,1	0,56
ZVK/DLCO	1,6 ± 0,7	1,5 ± 0,7	0,002*
PaO_2 (mmHg)	62,6 ± 16,9	66,9 ± 14,8	0,25
6DYT (metre)	383,6 ± 139,8	375,7 ± 176,4	0,81
Desatürasyon varlığı	44 (%56)	25 (%64)	0,38
sPAB (mmHg)	37,7 ± 17,5	32,9 ±16,9	0,01*

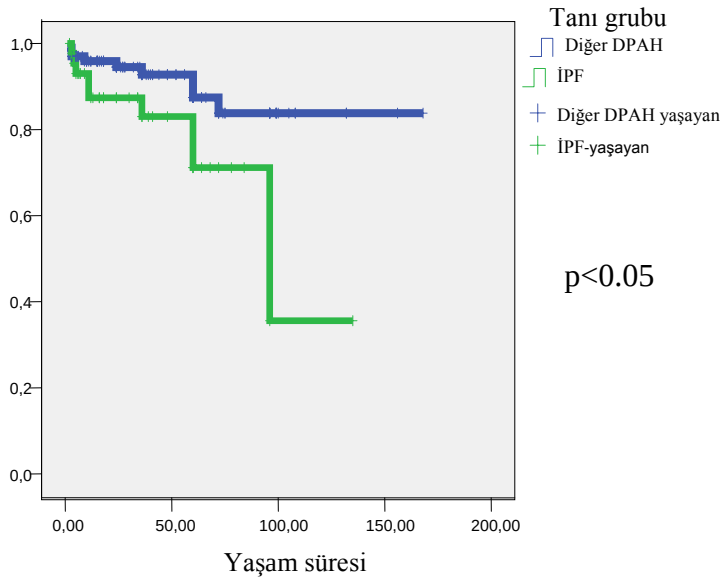
*: $p<0,05$

Hastaların sağ kalımları üzerine etki eden faktörler Kaplan-Meier testi ile değerlendirildi. >65y olan hastaların sağkalım süreleri ortalama 98.18 ay iken <65y olanlarda 147.74 ay olup aradaki fark anlamlı idi ($p<0.05$) (grafik4.17). Kadın-erkek arasında tüm tanı gruplarında sağkalım süreleri arasında fark saptanmadı. İPF'li olguların diğer tüm DPAH'lı hastalara göre daha kısa yaşadıkları ($p<0.05$) gözlendi (grafik 4.18). En fazla ölüm İPF alt grubunda olup sarkoidozlu hasta grubunda ise hiç ölüm saptanmadı.

Grafik 4.17 Yaş ile sağkalım arasındaki ilişki

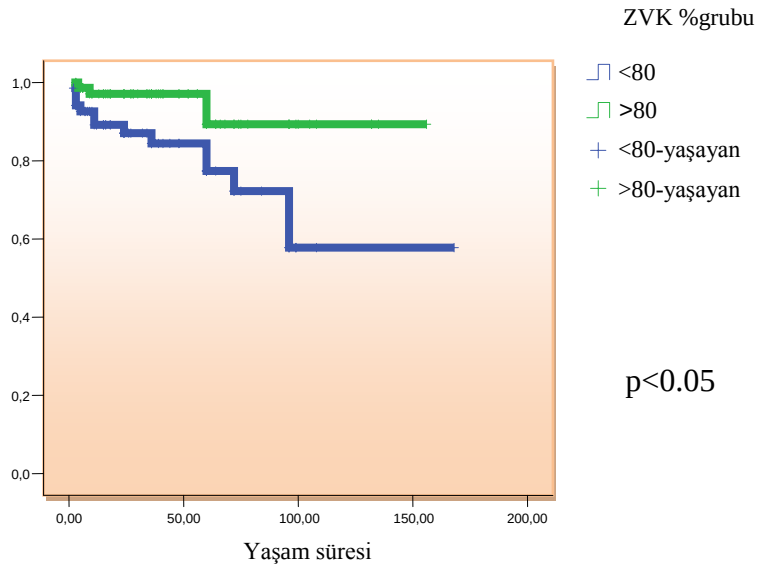


Grafik 4.18 İPF ve diğer DPAH arasındaki sağkalım ilişkisi



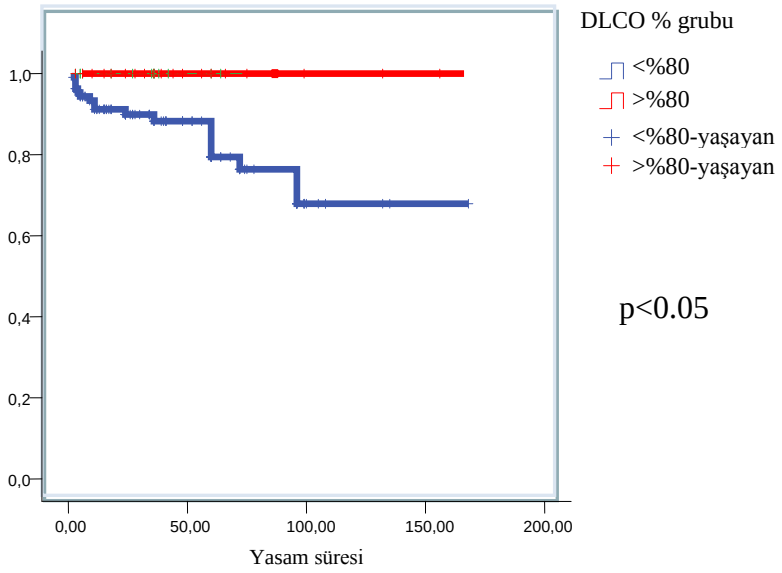
Solunum fonksiyon testleri içinde DPAH takibinde değerli bir parametre olan ZVK % değerlerine göre sağkalım analizi yapıldı. ZVK% >80 olan hastaların ortalama sağkalım süreleri (144.2 ay) ZVK% <80 olan hastalara (118.5 ay) göre anlamlı şekilde uzun bulundu (grafik 4.19, p<0.05)

Grafik.4.19 Tüm hastalarda ZVK% 'si ile sağkalım arasındaki ilişki

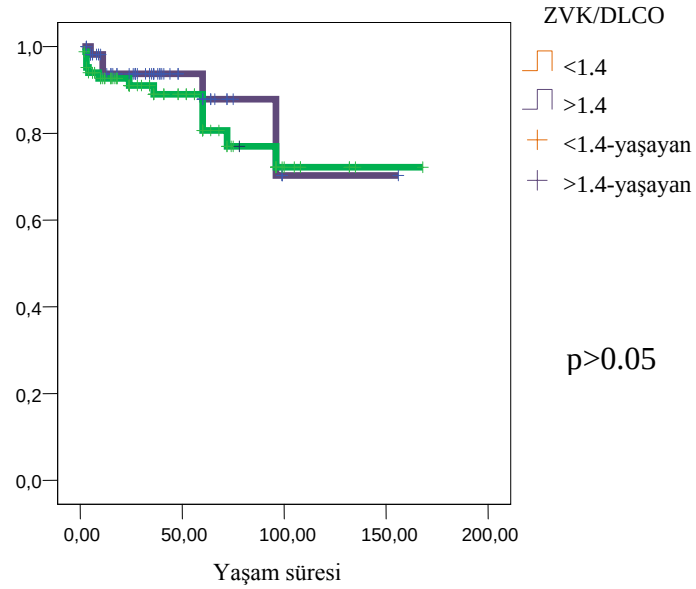


Bazal DLCO% > 80 olan 34 hastada ölüm gözlenmezken DLCO%<80 olan toplam 108 hastanın 14 'ünün öldüğü belirlendi (p<0.05) (grafik 4.20). ZVK/DLCO oranının ≥ 1.4 ve <1.4 olmasına göre ise hastaları arasında sağkalım süreleri açısından fark saptanmadı (p >0.05) (grafik 4.21).

Grafik 4.20 Tüm hastalarda DLCO% ile sağkalım arasındaki ilişki

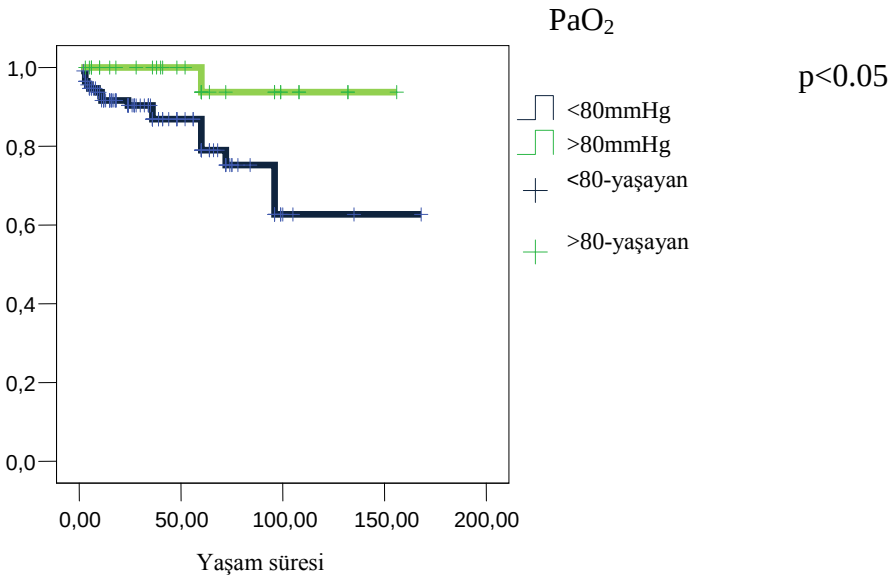


Grafik 4.21 ZVK/DLCO ile sağkalım arasındaki ilişki



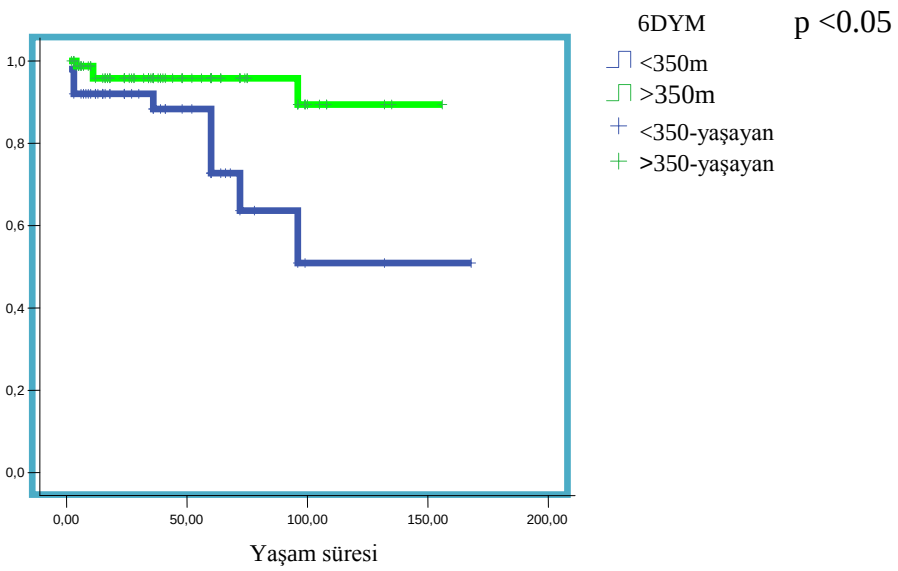
Hastaların bazal PaO_2 değerlerine göre sağkalım analizi yapıldığında <40mm Hg, 40-60mmHg, 60-80 mmHg ve >80mmHg arasında fark bulunmadı. Ancak hipoksemik (<80mmHg) ve normoksemik (> 80mmHg) hastaların yaşam süreleri arasında anlamlı fark olduğu gözlendi ($p<0.05$, grafik 4.22).

Grafik 4.22 Hipoksemi ile sağkalım ilişkisi

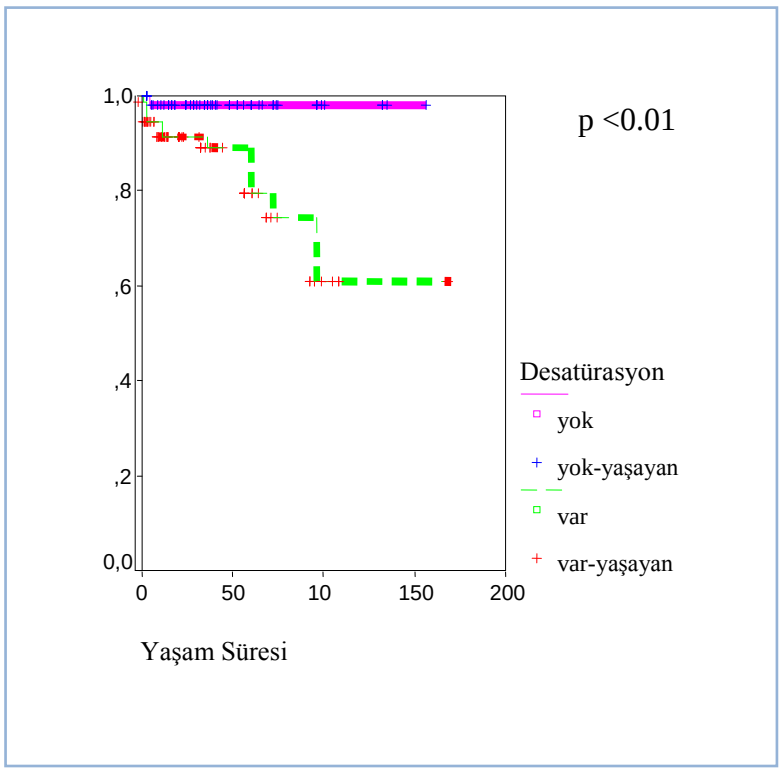


6DYT'deki yürüme mesafesi >350m olanların sağkalım süreleri 145.9 ay iken <350 m olan hastaların sağkalım süreleri 115.7 aydı ve yürüme mesafesi kısaldıkça sağkalım da azalıyordu ($p<0.05$, grafik 4.23). 6DYT sonrası desatüre olan hastaların ortalama sağkalım süreleri 125.98 ay iken desatüre olmayanların ortalama sağkalım süreleri 153.19 ay bulundu ve aradaki fark anlamlı idi ($p<0.01$) (grafik 4.24).

Grafik 4.23 Tüm hastalarda 6DYM ile sağkalım arasındaki ilişki

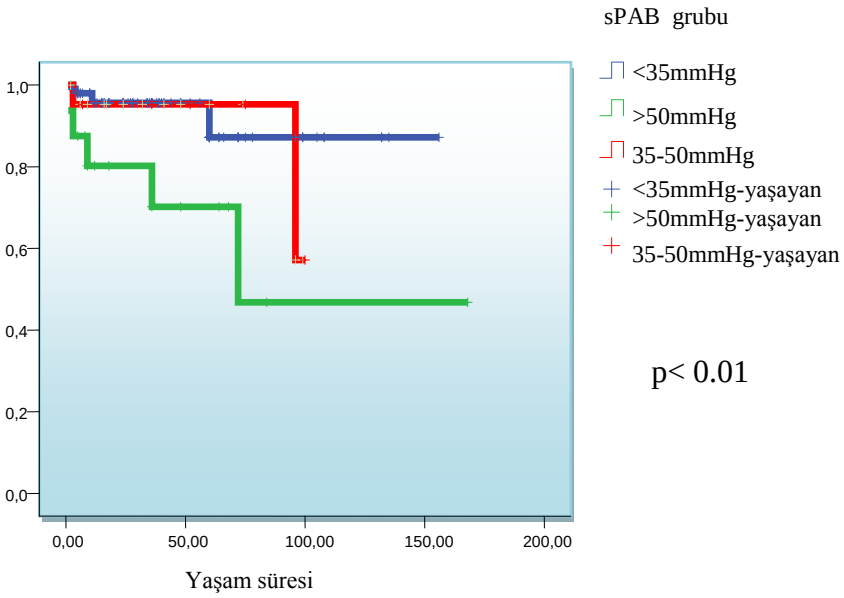


Grafik 4.24 Desatürasyon varlığı ile sağkalım arasındaki ilişki



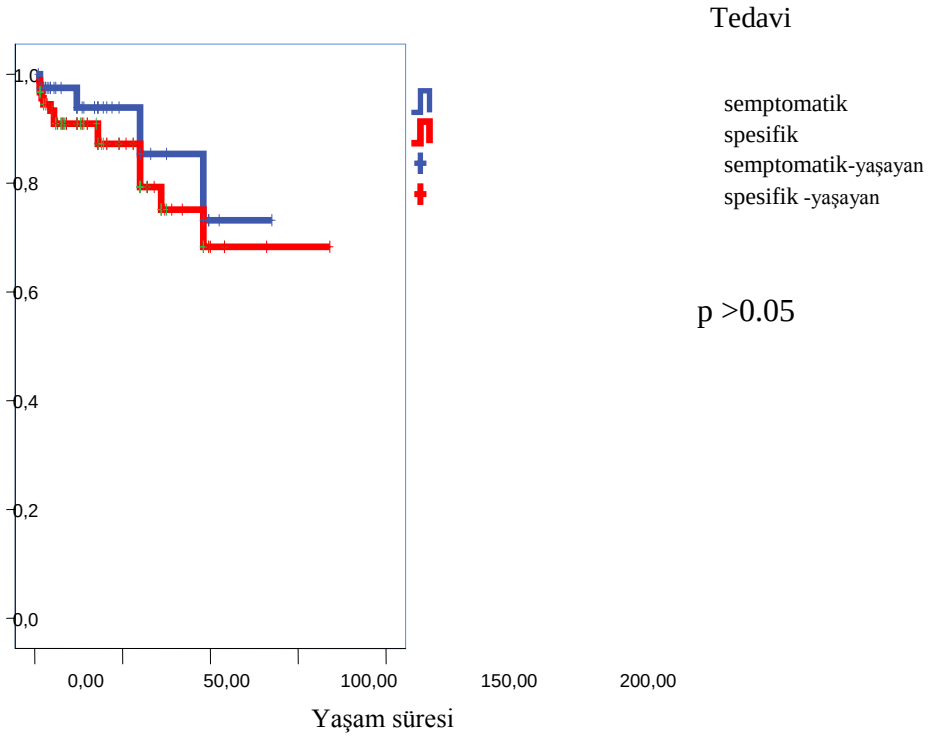
sPAB değeri <35mmHg olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 141.4 ay, sPAB 35-50 mmHg olanlarda ortalama 93.9 ay, sPAB >50mmHg olan hastalarda ise ortalama 99.96 ay bulundu; sPAB yükseldikçe yaşam süresi anlamlı şekilde kısalıyordu (p<0.01)(grafik 4.25)

Grafik 4.25 Tüm hastalarda sPAB değerleri ile sağkalım arasındaki ilişki



Spesifik ve semptomatik tedavi alan hastaların sağkalım analizleri yapıldığında; spesifik tedavi alan hastaların ortalama yaşam süreleri 130.9 ay (±8.8) iken semptomatik tedavi alanların ise 116.5 ay (± 8.4) olarak saptandı; her iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (grafik 4.26).

Grafik 4.26 Spesifik ve semptomatik tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki



Hastalık alt grupları içinde sağkalım analizleri sayısal olarak en büyük grubu oluşturan İPF için yapıldı. Buna göre, > 65y olan hastaların ortalama yaşam süreleri 102.94 ay iken <65y olan grup ile arasında sağkalım açısından fark bulunmadı (p>0.05). Her iki cinsiyetin ortalama yaşam süreleri birbirine yakın (erkeklerde 82.17 ay, kadınlarda 89.76 ay. p>0.05) saptandı. ZVK% <80 olan İPF'li hastaların ortalama sağkalım süreleri 73.8 ± 8.2 ay iken >%80 olan hastalarınki ise 113.1 ± 14.2 ay olup aralarında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). DLCO% >80 olan sadece 3 hasta olup bunlarda ölüm gözlenmezken <%80 olan 39 hastada ise 10 ölüm gözlendi ve istatiksel olarak her iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). ZVK/DLCO <1.4 ve ≥1.4 olan İPF' li hastalar arasında sağkalım yönünden fark saptanmadı (p>0.05).

Hipoksemik (PaO_2 <80mmHg) olan 41 İPF'li hastanın 9'unda ölüm gözlenirken (ortalama yaşam süreleri 93,5± 10.3 ay) normoksemik (PaO_2 >80mmHg) olan 4 hastanın yalnız birinde ölüm saptandı (ortalama yaşam süreleri 60 ay). Her iki grubun hasta sayıları çok farklı olup istatiksel olarak sağkalımları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

6DYT sonrası desatüre olan 31 İPF'li hastanın 8 tanesi ölmüş ve ortalama sağkalım süreleri 76.6 ay olarak saptanırken desatüre olmayan 11 hastanın sadece 1 tanesi ölmüş ve ortalama sağkalım süreleri 121.9 ay olarak saptandı. Ancak her iki grubun istatatiksel olarak analizi anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

sPAB değeri <35mmHg olan 26 İPF'li hastanın ortalama sağkalım süresi 101.66 ay, sPAB değeri 35-50 mmHg olan 10 hastanın ortalama sağkalım süresi 96 ay iken sPAB değeri >50 mmHg olan 8 hastanın ortalama sağkalım süresi 63.38 ay olarak saptandı ancak gruplar arasında istatiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tüm hastaların sağkalımları üzerine etki edebileceğini öngördüğümüz faktörlerden yaş, cinsiyet, ZVK%, ZEV1%, DLCO%, ZVK/DLCO, PaO_2, 6DYM, 6DYT sonrası desatürasyon varlığı, sPAB değerleri Cox regresyon analizi ile değerlendirildi Bu parametrelerden sadece ZVK%' nin sağkalım üzerine etkili olduğu diğer bir deyişle mortaliteyi öngören faktör olduğu bulundu. ZVK%' deki her bir birimlik düşmenin hastaların ölüm riskini %6.3 oranında arttırdığı saptandı.

Benzer değerlendirmeler İPF alt grubunda da yapıldı. ZVK%' nin mortaliteyi öngören faktör olduğu ve ZVK%' ndeki bir birimlik düşüşün mortalite riskini %6.4 oranında arttırdığı saptandı.

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

DPAH, restriktif fizyoloji ve gaz değişiminde bozulma gibi ortak fonksiyonel özellikler taşıyan ve sıklıkla pulmoner fibrozisle sonlanan heterojen bir hastalık topluluğudur. Genellikle mesleki veya çevresel inorganik ya da organik toz maruziyeti ile birlikte çok sayıda ilaca ve kollajen vasküler hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber nedeni bilinmeyen grup içinde ise en sık İPF karşımıza çıkmaktadır. DPAH ile ilgili bildirilen epidemiyolojik veriler ülkeler arasında fark göstermekle birlikte en sık İPF, KVH ve sarkoidoz gözlenmektedir (16). Ülkemizden Toraks Derneği İnterstisyel Akciğer Hastalıkları çalışma grubu tarafından bildirilen iki yıllık veride sırasıyla sarkoidoz (%33), İPF (%18) ve KVH(%10) çoğunluğu oluşturmakla birlikte bizim çalışmamızdaki hastalık dağılımında ise İPF öne çıkmakta daha sonra, KVH, diğer DPAH ve sarkoidoz gelmekteydi (sırasıyla %32.3, %30.4, %19 ve %11.3). Bu farklılığın kliniğimizdeki ayrı bir sarkoidoz izlem polikliniği bulunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

İPF' li hastalarda erkek/kadın oranı 1.6/1 ile 2/1 arasında değişmektedir (19,33). Çalışmamıza alınan İPF'li hastaların erkek/kadın oranı, literatür ile uyumlu olarak 1.8/1 (33/18) idi. DPAH-KVH birlikteliği literatürde sıklıkla kadınlarda gözlenmektedir: örneğin kadınlarda, skleroderma 4-9, sjögren sendromu ve miks kollajen vasküler hastalık 9, polimyozit/dermatomyozit 2 kat sıktır ; sadece romatoid artrit genellikle kadınlarda 2-4 kat sıklıkta iken akciğer tutulumu erkeklerde daha fazla izlenmektedir. (7, 15, 106). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DPAH-KVH birlikteliğinin kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2.5 kat daha fazla olduğu saptandı (K/E :34/14) .

DPAH'taki solunum fonksiyon bozukluğu restriktiftir. Restriktif fonksiyon defekti DPAH' nın ortak sonucu olarak karşımıza çıkan pulmoner fibrozisin sık rastlanan ventilasyon bozukluğudur, özellikle İPF için çok tipik bir sonuçtur. Buna göre vital kapasite, FRK ve TAK azalmıştır (9). ZEV1% genellikle normal olup ZVK% ve DLCO%' si azalmıştır (34,38). Sigara içen İPF'li hastalarda ise akciğer volümleri nispeten korunmuştur (107,108). Çalışmamızda hastaların ortalama DLCO% değerleri azalmış olmakla birlikte ortalama ZVK%' si normal olarak saptandı; bunun daha çok çalışmaya alınan hastalık gruplarının heterojen dağılımına bağlı olduğu, bunun yanısıra sigara içen hastalarda da amfizem birlikteliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

DPAH'ta akciğer fonksiyon testleri, hastalığın şiddetini belirlemek, hastalığın seyrini izlemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve mortaliteyi belirleyen en güçlü değişkenleri tespit etmek amacıyla yapılmaktadır. Çalışmaların çoğu İPF ile yapılmıştır (109). Bizim çalışmamız, literatürden farklı olarak DPAH' ın hemen hemen tamamını kapsamaktaydı ancak tanı gruplarına ait hasta sayılarımız az olduğu için aralarında istatiksel karşılaştırılma yapılamadı. En geniş hastalık alt grubumuzu İPF oluşturmaktaydı; tüm hastaların değerlendirmeleri ile birlikte bu gruba ait alt grup değerlendirmeleri yapıldı.

Schwartz ve ark**,** 74 İPF hastasıyla yaptıkları çalışmada ZVK% ve DLCO% değerlerindeki düşüklüğün mortalitede artışa yol açtığını saptamışlar (110). Akciğer fonksiyonları için sonuçları anlamlı şekilde birbirinden ayırabilecek spesifik bir eşik değer saptamak en çok istenilen faktördür (111). Gay ve ark., ROC analizi ile tedavi öncesindeki solunum fonksiyonlarında düzelmeyi, uzun dönemde mortaliteyi ve sağkalımı belirleyebilecek fonksiyonel değişkenliği ortaya koyabilecek bir eşik değer

araştırmışlar. Tedavi öncesi klinik-radyolojik-patolojik skorlama ile YÇBT'de fibrotik skorun ≥2 olmasının %85 özgüllük, %80 duyarlık ile sağkalımı predikte ettiğini; bu skor ile birlikte patolojik fibrozis skorunun mortaliteyi predikte ettiğini bulmuşlar (109). Moğulkoç ve ark., transplantasyon için refere edilmiş 45-65 yaş arası 110 İPF hastası ile yaptıkları çalışmalarında DLCO% <39 ile akciğer YÇBT skor kombinasyonunun 2 yıl içinde mortalite riskini belirlemede duyarlık ve özgüllüğünü %80 olarak saptamışlar (112). Latsi ve ark. ise 104 İPF veya fibrotik NSIP'li hastayı kapsayan çalışmalarında DLCO%<35 olan hastaların ortalama sağkalım sürelerini 24 ay olarak bulmuşlar (113). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da DLCO% ve ZVK% <80 olan hastaların yaşam süreleri DLCO% ve ZVK% >80 olan hastalara göre anlamlı olarak kısa idi. Ayrıca ZVK%<80 olan hastalarımızda sPAB değerinde de artış saptandı. Bu bulgular ile bazal ZVK% ve DLCO% değer düşüklüğü olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğu desteklenmiştir. Bu grup hastalarda sPAB' ndaki artışın da kötü prognoza etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Literatür bilgileri gözden geçirildiğinde, DPAH'nın takibinde solunum fonksiyon testlerindeki değişikliğin prognoza olan etkisinin ilk kez Hanson ve ark. tarafından 1995 yılında 58 İPF hastasıyla yaptıkları çalışma ile ortaya konduğu dikkati çekmektedir. Bu çalışmada ZVK %' de %10 ile DLCO%' de %20' lik değişimin mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (114). Flaherty ve ark., 6 aylık takipte ZVK%' ndeki %32' lik düşmenin, DLCO%' ndeki değişime göre üstün olup mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (115). Collard ve ark. 81 İPF' li hastayı 6-12 ay takip etmişler, ZVK%, TAK% ve DLCO% değişimlerinin sağkalımı predikte ettiğini ancak bunların içinde en güçlü prognostik belirtecin ZVK %' ndeki değişim olduğunu göstermişler (116). Latsi ve Jegal 'in ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarında histolojik tanıdan bağımsız olarak takiplerde akciğer fonksiyonlarındaki değişimin gözönünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır (113,117). İngiliz Toraks Derneği de İPF' li hastalarda ilk 6-12 aylık takipte bazal

ZVK% değerinden ≥%10 veya DLCO% ≥ %15' lik düşme olmasının mortaliteyi arttırdığını belirtmiştir (Kanıt B) (111). Bizim çalışmamızda da bu bilgiler ışığında gerek fizyolojik gerekse fonksiyonel parametreler incelendiğinde mortaliteyi belirleyen en önemli faktörün, ZVK%' ndeki değişim olduğu belirlendi. Literatür bilgilerinden farklı olarak takiplerde sadece bazal ZVK%' ndeki bir birimlik düşmenin mortaliteyi tüm DPAH' da % 6.3, İPF'de ise % 6.4 oranında artırdığı saptandı. DLCO%' ndeki değişim ile ise böyle bir oran belirlenmedi. Takip sürelerinin düzenli olmaması çalışmamızın eksik yanlarından biri olup net bir takip süresi önerememize neden olmuştur. Ancak bu eksikliğin çalışmanın retrospektif düzenlenmesiyle ilişkili olduğu ayrıca hastalık gruplarının heterojen dağılımlarından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hipoksemi, interstisyel akciğer hastalıklarının (İİP'ler hariç) başlangıç dönemlerinde istirahatte genellikle gözlenmez; terminal dönem DPAH' nda orta-ağır derecede hipoksemi gözlenebilir. İİP' lerde ise PaO_2'deki düşme ile hastalığın şiddeti ve yaygınlığı arasında korelasyon bulunamamıştır (9). Bu bilgilerden farklı olarak çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık %78.5' inde istirahatte PaO_2 <80 mmHg idi; %45 oranında ise hafif hipoksemi mevcuttu. Bu farklılık, hastalarımızın büyük çoğunluğunun İİP' lerden oluşması ile ilişkilendirilmiştir; ayrıca intestisyel akciğer hastalıkları ünitemizin bir referans merkezi olup son dönem hastaların başvurması da bu bulguda bir etken olabilir. Literatürde oksijen desteğine ihtiyacı olan DPAH' lı hastalarda PHT görülme riski yüksek bildirilmiştir (13,77); çalışmamızda da bu bilgiyle uyumlu olarak orta-ağır hipoksemisi bir başka deyişle oksijen ihtiyacı olan hastalarda sPAB değeri >35mmHg olarak saptanmıştır. Buna göre hipoksemik hastaların PHT yönünden mutlaka araştırılması gerektiği ortaya konmuştur.

İAH' nda istirahatte arteryel oksijen satürasyonları normal olmasına rağmen genellikle egzersizle desatürasyon ortaya çıkar. Egzersizle ortaya çıkan hipokseminin ana nedeni, difüzyon kapasitesinde azalma ve anatomik şant oluşumuyla birlikte V/Q

uyumsuzluğu sonucu alveoloarteryel O_2 gradiyentinin artmasıdır (118). 6DYT, submaksimal egzersiz testi olup pratik, basit, tekrarlanabilir olmasından ötürü son yıllarda yapılan çalışmalarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. DPAH' nda ise henüz yeni uygulanmaya başlanmış bir test olup İPF ile farklı 4 çalışmada (40, 52, 53, 119) ve İPF ile NSIP içeren miks kohort çalışmasında (49) bu test ile güçlü prognostik bilgiler ortaya konmuştur. Lama ve ark' nın yaptığı bu çalışmalardan ilkinde desatüre olan İPF/NSIP' li hastalarda mortalitenin 4 kat arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada tespit edilen bir başka ilginç sonuç da 6DYM' nin sağkalımla ilişkisiz olduğudur (40). Diğer bir çalışmada ise İPF' li hastalarda 6DYM' de kısalma ile PHT gelişimi arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (53). Biz de bu çalışmamızda, 6DYT ile DPAH' da hem yürüme mesafesini hem de egzersiz sonu desatürasyon varlığını, fizyolojik parametreler ile ilişkisini, PHT ve mortalite üzerine etkisi açısından değerlendirdik.

Villalba ve ark.' nın sklerodermalı hasta grubu ile yaptıkları çalışmalarında 6DYT için eşik değeri 400m aldıklarını; <400m ile yaş, dispne indeksini, sPAB ≥30mmHg arasında anlamlı ilişki saptadıkları göze çarpmaktadır (50). Kadikar ve ark. ise, transplantasyon için değerlendirilen terminal dönem farklı akciğer hastalarının yer aldığı grupta ağır KOAH' ı olan <300m yürüyen hastaların %80 mortal seyrettiğini bildirmişlerdir (55). Cote ve ark. ise KOAH' lı hasta grubuyla (yaklaşık 1370 hasta) yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada 6DYM <350m olanlarda mortalitenin arttığını saptamışlardır (120). Bunun aksine Flaherty ve ark. ise İPF' li hastalarda mortalite belirleyicisi olarak 6DYM' nin desatürasyona göre daha zayıf olduğunu vurgulamışlardır (52). Biz de çalışmamızda son zamanda yayınlanan geniş hasta grubuna dayanılarak elde edilen 350 m.'yi eşik değer alarak hastalarımızı değerlendirdik. Lama ve ark., istirahatte hipoksemisi olmayan İPF' li hasta grubunda 6DYT sırasında %88'e kadar desatürasyon gözlenmesinin mortaliteyi arttırdığını ancak yürüme mesafesi ile mortalitenin ilişkili olmadığını göstermişlerdir (40). Bourbonnais ve Samavati ise sarkoidozlu hastalarda PHT' u araştırdıkları çalışmalarında, sPAB yüksekliğini 6DYT' nde yürüme mesafesiyle ilişkisiz bulmuşlar; ancak özellikle test sonrası saptanan desatürasyonun (<%90) PHT' u belirlemede bağımsız bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (98). İngiliz Toraks

Derneği'nin yayınladığı son İAH rehberinde de İPF' te başlangıçta 6DYT sırasında saptanan desatürasyonun akciğer fonksiyon testlerine göre daha güçlü prognostik belirleyici olduğu bildirilmiştir (Kanıt C) (111).

Çalışmamızda 6DYM <350 m olan hastaların bazal ZEV1%, ZVK%, DLCO%, PaO_2, satürasyon değerlerini >350m olan hastalara göre düşük; sPAB değerleri ile egzersiz testi sonrası desatüre olma miktarlarını ise >350m olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu bulgular fonksiyonel parametreler ile fizyolojik parametreler hakkında genel bilgi edinilebileceğini hatta sPAB hakkında da fikir sahibi olunabileceğini göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda da öne çıkan bulgu, son yayınlanan çalışma sonuçlarıyla da uyumlu olan desatürasyon ile sPAB yüksekliği arasındaki ilişkidir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak 6DYT' nde saptanan desatürasyon miktarını %4-10 ve >%10 olarak iki gruba ayırdık. Buna göre çalışmamızda ≥ %10 desatüre olan tüm hastalarda sPAB' nın ≥50 mmHg olduğu belirlendi. Bu sonuca dayanarak >%10 desatüre olan hastalarda sPAB' nın yüksek olabileceği göz önünde bulundurularak ileri incelemeler için gelişmiş merkezlere sevkinin gerektiği akılda tutulmalaıdır. Ayrıca her ne kadar literatürde birbiriyle zıt sonuçlu çalışmalar mevcutsa da bizim çalışmamızda 350m' den daha kısa mesafe yürüyen hastalarımızın ortalama sağkalım süreleri daha kısa bulunmuştur; dolayısıyla bu çalışma ile 6DYM' sinin de sağkalıma etki eden faktörler arasında yer alabileceği dikkati çekmektedir.

Pulmoner hipertansiyon interstisyel akciğer hastalıkları içinde iyi tanımlanmış bir komplikasyon olmakla birlikte yeteri kadar geniş olarak ele alınmamıştır (11,12). Son dönemde ortak patofizyolojik mekanizmalar üzerine yoğunlaşılması ile birlikte PHT'nın İAH' nın doğal seyrindeki rolü ve spesifik tedavilerin yararları dikkat çekmektedir. Sıklıkla PHT' nun birlikte olduğu hastalıklar İPF, KVH ve sarkoidozdur. Bizim çalışmamızda da sPAB >35mmHg olan hastaların İPF ve KVH gruplarında yoğunlaştığı görülmüştür. PHT gelişimi İAH' da mortalite riskini artırmaktadır (77). İki farklı çalışmada DLCO%<35 olmasının PHT gelişimi ile

yüksek olasılıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (96, 97). İPF ve sarkoidozla yapılan çalışmalarda DLCO% <40 ve oksijen desteğine ihtiyacın olmasının PHT için belirteç olduğu gösterilmiştir (77, 78, 80, 97). Bourbonnais ve Samavati' nin sarkoidozlu hasta grubunda yaptıkları çalışmada DLCO%<60 ve 6DYT sonu desatürasyon görülmesini PHT gelişimiyle ilişkili bulmuşlar (98). Zisman ve ark., multivaryant lineer regresyon modeli ile ZVK%/DLCO% oranının PHT' u belirlemede pozitif prediktif değerini %71, negatif prediktif değerini %81 bulmuşlardır (99). Steen ve ark ise benzer bir yaklaşımla DLCO%<55 ve ZVK%/DLCO% oranı >1.4 olmasının PHT ile ilişkili olduğunu göstermiştir (100). Nathan ve ark., İPF ile igili yaptıkları bir çalışmada, PHT ve İPF birlikteliğine dikkat çekmişler; PHT ile ZVK% dahil çeşitli fizyolojik parametreleri incelemişler, sadece DLCO%<30 ve ZVK%/DLCO% oranı >1.5 olanlarda PHT gelişimini 2 kat fazla bulmuşlar (97). Sklerodermalı hastalar ile yapılan bir başka çalışmada bu oranın >1.6-1.8 olması ile PHT gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Biz de bu literatür bilgileri doğrultusunda hastalarımızı ZVK%/DLCO% <1.4 ve >1.4 olmak üzere iki grup olarak incelediğimizde; oranın >1.4 olan grupta PHT gelişimini daha yüksek oranda belirledik ancak oranın sağkalım üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını gözlemledik. Bu oranın çalışmamızda mortaliteyle de herhangi bir ilişkisini saptamadık. Çalışmamız literatürdeki homojen hasta grubu içeren çalışmalardan farklı olarak tüm DPAH' lı olguları içeriyordu. Ancak yine de benzer şekilde biz de ZVK% / DLCO% oranının 1.4'ün üzerinde olması ile PHT gelişimi arasında anlamlı ilişki saptadık. Sonuç olarak sPAB ölçümünün yapılamadığı DPAH' lı hastalarda ZVK% / DLCO% oranının PHT' u işaret etmesi bakımından kullanılabileceği düşünülmüştür.

İPF' de PHT' nun mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, hastalığın süresi, düşük ZVK%, DLCO% ve PaO_2 değerleri, kısa yürüme mesafesi PHT ile ilişkili bulunmuş, sPAB>50 mmHg olan hastaların sağkalımlarının kötü olduğu gösterilmiştir. Nathan ve ark. ise akciğer volümleri ile PHT gelişimi arasında ilişki

bulamamış, buna karşı DLCO%<30 olanlarda PHT sıklığını 2 kat yüksek saptamışlardır (97). Benzer bir çalışmayla Lettieri ve ark. da bazal solunum fonksiyon test bulguları ile PHT gelişimi arasında ilişkinin olmadığını sadece DLCO%<40 olması, 6DYM' nin kısa olması ve oksijen desteğine ihtiyacın olmasının PHT gelişimini gösterebildiğini belirtmişlerdir (77). Çalışmamızda ise İPF' li hastalarımızda PHT gelişiminin sağkalım üzerinde etkili olmadığını bunun yanı sıra ZVK%' deki bir birimlik değişimin ise mortaliteyi %6.4 artırdığını belirledik. Buna göre İPF' li hastaların takibinde ZVK%' ndeki değişim önemli bir takip parametresi olarak karşımıza çıkmaktadır.

DPAH' nda tedavi hastalıklara göre değişmekle birlikte İPF için tedavi verilmeli mi verilmemeli mi ya da hangi tedavi rejimi seçilmeli ve ne zaman tedaviye başlanmalı hâlâ tartışma konusudur (111). Çalışmamızda İPF ve KVH, tedavi alan hastaların %69' unu (%25,3 ve %43,4) oluşturmaktaydı. Spesifik tedavi [sistemik steroid + azotiyoprin/ siklofosfamid, antifibrotik tedavi (kolşisin) gibi] alan hastalar daha genç idi. Bununla beraber spesifik tedavi alan grupta tedavi sonrasındaki kontrollerinde, ZVK/DLCO oranında ve özellikle sPAB' nda artış gözlenmesi bazal fizyolojik ve fonksiyonel değerlerinin semptomatik tedavi (inhaler steroid, bronkodilatör, oksijen, mukolitik-ekspektoran gibi) alan hastalara göre daha düşük olması ile ilişkilendirildi; yani fizyolojik parametreleri daha kötü olan hastalara spesifik tedavi eğilimimiz olduğunu gözlemledik. Semptomatik tedavi alan İPF ve diğer İAH hastaları ileri yaşta, hiç tedavi almayan sarkoidozlu hastalar (evre 1) ise genç idi. Çalışmamızda DPAH' nın takiplerinde özellikle sPAB' ndaki artış anlamlı idi ancak spesifik ve semptomatik tedavi alan hastalar arasında sPAB değerlerinde saptanan bu anlamlı artışın bazal değerlerindeki yükseklik, hipoksemi ve desatürasyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ayrıca spesifik ve semptomatik tedavi alan olgular arasında yaşam süreleri açısından fark saptanmaması dikkat çekici bir sonuç idi. Literatürde DPAH' da, tedaviye başlama zamanı, hangi hastalara tedavi verilmesi gerektiği, tedavi şekli ile ilgili tartışma henüz sonuçlanmamıştır (111). Bzim sonucumuzun da bu sürece katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda asıl amacımız DPAH' da sağkalıma etki eden faktörler ile mortaliteyi belirleyen faktörleri tespit etmekti. Literatürde İPF' li hastaların sağkalım süreleri ortalama 3 yıl olarak bildirilmektedir (36); ancak son dönemde Park ve ark.' nın yayınladığı çalışmada ortalama sağkalımın 5-6 yıl olduğu bildirilmiştir (20). Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama sağkalım süreleri 42.9 ay (±35.7 ay); İPF'li hastaların ortalama sağkalım süreleri ise literatür verilerine göre kısmen yüksek olup 91.7 ay (±10.1) olarak bulundu. Çalışmamızdaki İPF' in sağkalım süresi ile ilgili saptanan bu farklılığın, hastaların açık akciğer biyopsisi ile değil sıklıkla ATS/ERS kriterlerine göre tanı almalarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu şekilde İPF' ye göre daha iyi sağkalımı olan selüler/ fibrotik tip NSIP olguları da belki İPF olarak kabul edilmiş olabilir.

İPF ile ilgili uzun süre önce yapılan çalışmalarda ileri yaş, erkek cinsiyet, dispnede anlamlı artış, ciddi fizyolojik bozukluk, ileri derecede fibrozis ve tedaviye kötü yanıt sağkalımı kısaltan etkenler olarak saptanmıştır (121). Son dönemde histopatolojik bulgular ile sağkalım arasındaki ilişki incelenmiş ve fibroblastik odak varlığının yaşamı kısalttığı bildirilmiştir (122). İPF hastalarında sağkalımla ilişkili faktörleri inceleyen bilim adamları 3 gruba ayrılmışlar: ilk grup, fizyolojik parametrelerin (ZEV1%, ZVK%, DLCO% ve PaO_2) histopatolojik verilere göre daha iyi belirleyici faktör olduğunu savunmakta olup 12 aylık takipte DLCO%' sinde bazal değere göre

%15’ lik azalma olmasının mortaliteyi artırdığını savunmaktalar (113); ikinci grup ZVK% değerini öne çıkarmakta olup %10’ luk azalmanın (6 ya da 12 aylık takipte) kötü prognostik gösterge olduğunu savunmakta (116); üçüncü grup ise biyopsi ile kanıtlı İPF hastalarını 3 yıl süresince YÇBT ile izlemişler ve balpeteği görünümünün sağkalımı kısalttığını öne sürmüştür (109). Diğer çalışmalarda ise 6DYT sırasında / sonunda <%88 desatürasyonun mortalite riskini artırdığı (40, 49, 53), yürüme mesafesinin ise daha düşük prediktif faktör olduğu belirtilmiştir (52). Bazal 6DYT’ nde desatüre olan hastaların desatüre olmayan hastalara göre mortalite riskinde artış olduğu; fizyolojik değişiklikleri değerlendirmeden önce hastaların bazal 6DYT’ nde desatürasyonlarına göre sınıflandırmaları gerektiği belirtilmiştir (52). PHT gelişiminin kötü prognoza işaret ettiği hatta sPAB> 50 mmHg olan hastaların ortalama yaşam sürelerinin 1 yıldan kısa olduğu bildirilmiştir (76). Han ve ark.’ nın cinsiyet farklılığını ön planda tutarak yaptıkları çalışmada kadınlarda sağkalımın daha iyi olduğunu vurgulamışlardır (102). Flaherty ve ark. yaptıkları sağkalım analizinde DLCO%, ZVK% ve 6 aylık ZVK%’ deki değişim, cinsiyet, sigara, yaş incelenmiş sadece ZVK’ deki değişim anlamlı olup sağkalımın belirleyicisi olarak bulunmuştur (52). En son yayınlanan İPF’ li hastalardaki mortalite belirleyicilerini araştıran du Bois R ve ark.’nın yaptıkları çalışmada yaş, ZVK%’ deki değişim, bazal DLCO% değeri ve hastaneye yatış sıklığı mortalite belirleyicisi olarak saptanmıştır (123). Biz de çalışmamızda gerek tüm hastalar gerekse de İPF grubunda mortaliteyi predikte eden faktörleri incelediğimizde sadece ZVK%’ ndeki değişimin tüm DPAH’ da % 6.4, İPF’ de ise % 6.3 oranında mortalite riskini artırdığını saptadık. Bununla beraber tüm hastalarımızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak ileri yaş, ZVK%< %80, 6DYM <350m olmasını, 6DYT sonu desatürasyon gözlenmesini, sPAB ≥35mmHg olmasını sağkalım üzerine kötü etki eden faktörler olarak saptadık. Bununla beraber DLCO%’ ndeki düşüklüğün de sağkalım üzerine etkili olduğu gözlendi ancak istatiksel değerlendirme yapılamadı.

İPF' li hasta grubumuzda da sağkalım üzerine etki ettiğini düşündümüz fizyolojik, fonksiyonel parametreler ve sPAB incelendi. Ancak literatür bilgilerinden farklı olarak hiçbir parametrenin sağkalımla ilişkisi istatiksel olarak anlamlı bulunamamakla (yetersiz hasta dağılımı nedeni ile istatiksel veriler sağlıklı olamamıştır) birlikte ileri yaşın, desatürasyonun ve sPAB > 35mmHg olmasının sağkalım üzerine olumsuz etki edebileceği gözlendi.

Sonuç olarak, DPAH' nda özellikle İPF' de tedavi kararı hastanın bazal değerlerine göre verilmeli, spesifik tedavi ile destek (semptomatik) tedavisi birlikte verilmelidir. DPAH olan hastaların ilk başvuru sırasındaki solunum fonksiyon testi, DLCO%, PaO_2 değerleri ile birlikte hastalara mutlaka 6DYT yaptırılmalı ve desatüre olup olmadıkları gözlenmelidir. Egzersiz testi sırasında ortaya çıkan desatürasyon PHT gelişimini predikte eden önemli bir faktör olmakla birlikte ZVK%' nin %80'nin, bazal PaO_2' nın 60mmHg altında olması, ZVK/DLCO $\geq$ 1.4 olması ile yürüme mesafesinin 350m' nin altında olması PHT gelişimine işaret eden diğer faktörlerdir. Bu çalışma ile DPAH hastalarında ileri yaş, bazal ZVK% ve DLCO% değerlerindeki düşüklük, 6DYT sırasında ya da sonunda gözlenen desatürasyon ile yürüme mesafesi ve hastalarda saptanan PHT, sağkalıma etki eden faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda en dikkat çeken sonuç ise hem tüm DPAH olan hem de İPF' li hastaların takipleri sırasındaki ZVK %' ndeki değişimin mortaliteyi belirleyen en önemli faktör olmasıdır. Bu sonuç ile DPAH için en önemli takip parametresi olarak ZVK% öne çıkmaktadır. Bu sonucun desteklenmesi için prospektif, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

BÖLÜM 6

SONUÇLAR

Çalışmaya 158 DPAH' lı olgu alındı. Olgular ZVK %, DLCO%, ZVK/DLCO oranlarına, PaO_2 değeri, 6DYM değerleri ile 6DYT sonrası desatüre olup olmadıklarına ve sPAB değerlerine göre gruplandırıldı. Bu grupların birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirildi. Olgular, spesifik ve/veya semptomatik tedavi alıp almadıklarına göre gruplandırılarak tedavilerin fonksiyonel ve fizyolojik parametreler üzerindeki ilişkileri incelendi. DPAH' nda ve İPF'te sağkalım ve mortalite üzerine etki eden faktörler araştırıldı. Sonuç olarak;

1- Bazal ZVK% değerleri <%80 olan DPAH'lı hastalarda EKO ile ortalama sPAB değerleri yüksek bulundu. Bazal ZVK% <80 olan İPF'li hastalarda da sPAB' nın >35mmHg olduğu gözlendi. Hastaların takiplerinde bazal ZVK% değerlerindeki bir birimlik düşmenin mortaliteyi %6.4 artırdığı saptandı.

2- DLCO % < 80 olan grupta ZEV1% ve ZVK% değerleri, PaO_2, satürasyon yüzdeleri ile 6DYM ölçümleri anlamlı olarak düşükken; 6DYT sonrası bu grupta desatürasyon sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Bazal DLCO% değerleri ile PHT gelişimi arasında korelasyon saptanmadı.

3- ZVK/DLCO oranı >1.4 olması PHT gelişimi ile ilişkili bulundu ($p<0.01$). ZVK/DLCO oranı ≥ 1.4 olan olgularda desatürasyon görülme sıklığı da yüksek bulundu ($p<0.001$) ancak desatürasyon miktarları ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık alt gruplarından İPF ve KVH' da, ZVK/DLCO oranının ≥ 1.4 olması ile desatürasyon görülmesi arasında anlamlı ilişki

bulunurken diğer hastalıklarda yeterli sayıda olgu bulunmadığından istatiksel değerlendirme yapılamadı.

4- Hastaların ilk başvuruları sırasında saptanan orta/ağır derecede hipokseminin sPAB değerlerinde artış ile ilişkili olduğu gözlendi.

5- Bazal 6DYT' de, yürüme mesafesi <350m olan grupta PaO_2, satürasyon yüzdeleri, ZEV1%, ZVK% ve DLCO% değerleri anlamlı olarak düşükken sPAB değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

6- 6DYT' nde yürüme mesafesinden daha çok test sırasında ya da sonunda ortaya çıkan, pulse oksimetre ile ölçülebilen desatürasyon öne çıkmaktadır; istirahat hipoksemisi olmayan hastalarda da egzersizle satürasyon düzeylerinde düşme saptandı. 6DYM <350m olan grupta desatürasyon görülme sıklığı >350 m olan gruba göre daha yüksekti.

7- Desatürasyon gözlenmesi ile PHT gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki belirlendi. ≥%10 desatüre olan hastalarda EKO ile ortalama sPAB >50mmHg saptandı.

8- Desatürasyon ve PHT, en sık İPF ve KVH' ın akciğer tutulumlarında (en çok skleroderma) gözlendi.

9- Desatürasyon saptanması sağkalım üzerinde de etkili olup ortalama yaşam süresinin egzersiz sonrası desatüre olan hastalarda kısaldığı bulundu.

10- Spesifik tedavi alan hastaların semptomatik tedavi alanlanlara göre DLCO% değerleri anlamlı şekilde düşük ve ZVK/DLCO oran yüksek bulundu. Ayrıca her iki grupta da benzer desatürasyon izlendi. Son kontrol değerlerinde spesifik tedavi alan hastalarda semptomatik tedavi alanlara göre, ZVK% / DLCO% oranlarında artış ve sPAB değerlerinde yükselme saptandı fakat 6DYT sonrası desatürasyon yönünden fark saptanmadı.

11- Spesifik tedavi ve semptomatik tedavi alan hastalar arasında yaşam süreleri açısından fark saptanmadı .

12- DPAH' da sağkalıma etki eden faktörler olarak; ileri yaş, bazal ZVK% ve DLCO% değerlerindeki düşüklük, 6DYT sırasında ya da sonunda gözlenen desatürasyon ile yürüme mesafesi ve hastalarda saptanan PHT belirlendi.

13- Mortaliteyi belirleyen faktör ise hem DPAH' da hem de İPF' de ZVK%' ndeki düşüklük olarak saptandı. ZVK%' nde her bir birimlik düşüşün DPAH' nda mortaliteyi %6.3, İPF' de ise %6.4 oranında arttırdığı belirlendi.

ÖZET

Difüz Parankimal Akciğer Hastalıklarında Hipoksemi, Egzersiz Testi ve Pulmoner Arter Basıncının Sağkalım Üzerine Etkisi

DPAH, restriktif fizyoloji ve gaz değişiminde bozulma gibi ortak fonksiyonel özellikler taşıyan ve sıklıkla pulmoner fibrozisle sonlanan yaklaşık 200 kadar hastalık içeren heterojen bir hastalık topluluğudur. Hastalıkların ortalama yaşam süreleri değişmekle birlikte sağkalıma etki eden faktörler hakkında çalışmalar devam etmektedir. Pulmoner hipertansiyon gelişimi son yıllarda DPAH'nda potansiyel bir komplikasyon olarak tanımlanmakta olup henüz yeterince geniş çalışmalar yoktur. Çalışmamızda DPAH'nda fizyolojik ve fonksiyonel parametrelerin hem pulmoner arter basıncı üzerine hem de sağkalım üzerine etkilerini, ayrıca pulmoner arter basıncının da sağkalım üzerine etkisini değerlendirdik. Spesifik [sistemik steroid+azotiyoprin/ siklofosfamid, antifibrotik (kolşisin)] ve/veya semptomatik (inhaler steroid, bronkodilatör, oksijen, mukolitik-ekspektoran) tedavinin fizyolojik ve fonksiyonel parametreler üzerindeki etkisini araştırdık.

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Ünitesi' ne 2000 - 2008 yılları arasında başvuran ve DPAH tanısı alan toplam 158 hasta dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek verileri kaydedildi. Hastaların sağkalımları telefon edilerek araştırıldı.

Hastalar tanılarına göre toplam 5 gruba ayrıldı: İPF, İİP, KVH, sarkoidoz ve diğer DPAH. Hastalıkların dağılımına bakıldığında; % 32.3' ü (n=51) İPF, %30.4' ü (n=48) kollajen vasküler hastalık (n=15 skleroderma, n=23 romatoid artrit, n=6 sjögren, n=4 miks kollajen doku hastalığı), %19' u (n=31) diğer DPAH (eozinofilik akciğer hastalığı, HX, HP, PAP, eozinofilik akciğer hastalığı), %11.3' ü (n=24) sarkoidoz, %7' si (n=4) İİP idi. Hastaların ortalama yaşı 58.9, ortalama yaşam süreleri ise 42.9 ay bulundu.

Hastaların bazal ZVK% değerinin <%80 ve PaO_2' nın ≤ 60mmHg olması ve ZVK/DLCO oranının ≥1.4 olması ile 6DYM ≤ 350m ve test sırasında /sonunda desatürasyon gözlenmesinin sPAB'nda artış ile kuvvetli ilişkisi saptanmıştır. Bu ilişki erken dönemde PHT açısından dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedir. Özellikle 6DYT sonrası ≥ %10 desatürasyon gözlenmesi sPAB' nın 50mmHg üzerinde olduğunu göstermektedir. DLCO% ile sPAB arasında ise herhangi bir ilişki saptanmadı.

Spesifik ve semptomatik tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında, spesifik tedavi alan hastaların DLCO% de düzelme saptanırken, ZVK%, PaO_2, , 6DYM, desatürasyon ve sPAB üzerine olumlu etkisinin olmadığı gözlendi. Her iki tedavi şeklinin de sağkalım üzerine etkili olmadığı belirlendi.

DPAH ve İPF'li hastaların izleminde ZVK%' deki değişiklik önemli olup, ZVK%' ndeki bir birimlik azalmanın mortaliteyi %6.4 oranında arttırdığı tespit edildi.

İleri yaş, egzersiz sonrası görülen desatürasyon, 6DYM (<350m), sPAB (≥50mmHg) ile bazal DLCO% (<%80) ve ZVK% (<80) değerlerinin sağkalım üzerine etkisi olduğu belirlendi. Ancak bu veriler hastalık alt grubu içinde en geniş grubu oluşturan İPF de anlamlı bulunmadı; bunun daha çok hasta sayısındaki azlık ile ilişki olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; DPAH ile takip edilen hastalara ilk başvuruları sırasında solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı analizi, radyolojik tetkiklerin yanısıra mutlaka 6DYT yapılmalı ve desatürasyon açısından değerlendirilmelidir. Desatüre olan hastalar PHT yönünden EKO ile incelenmelidir. Spesifik ve/veya semptomatik destek tedavi kararı hastaya ve hastalığına göre verilmelidir. Hastaların takiplerinde akciğer volümleri özellikle ZVK%' deki değişim önemli olup gaz değişimindeki bozulmaya (DLCO%) göre mortalite üzerinde daha etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Difüz parankimal akciğer hastalıkları, desatürasyon, 6DYT, PHT, sağkalım

SUMMARY

Effect of Hypoxia, Exercise Test and Pulmonary Arterial Pressure on Survival in Diffuse Parenchymal Lung Diseases

Diffuse parenchymal lung diseases (DPLD) comprise a broad of heterogeneous group (nearly two hundred) of diseases with common functional characteristics (restrictive physiology and impaired gas exchange) and a common final pathway, usually leading to irrevesible fibrosis. The studies still go on about the factors effected on survival with changeable median survival of the diseases. Development of pulmonary hypertension is a well-recognised complication of various DPLDs but hasn't been yet studied extensively. In our study, we investigated the effects of physiologic and functional parameters both pulmonary hypertension and survival in DPLDs and also effects of pulmonary hypertension on survival. We also examined for the effects of specific (steroid + azotiophrine/ cyclophosphamide therapy, colchine) and symptomatic therapy on physiologic and functional parameters.

One hundred fifty-eight patients with DPLDs from interstitial unit of pulmonary diseases departments of Ankara University School of Medicine, who were admitted between 2000 and 2008, were included to the study. Datas of patients were examined retrospectively and patients were called for survival.

Patients were separated into five groups according to their diagnosis: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), idiopathic interstitial pneumonias (IIP), connective tissue diseases(CVD), sarcoidosis and the others. Distribution of diseases were % 32.3 (n=51) IPF, %30.4 (n=48) CVD (n=15 scleroderma, n=23 rheumatoid arthritis, n=6 sjögren, n=4 mix connective tissue diseases), %19 (n=31) others (eosinophilic pneumonias, histiocytosis X, hypersensitivity pneumonia, pulmonary alveolar proteinosis), %11.3 (n=24) sarcoidosis, %7 (n=4) IIP. Median age of patients were 58.9 years and survival time of patients were 42.9 month.

A strong relationship between increased sPAP and baseline FVC < %80 of predicted, arterial oxygen saturation ≤60mmHg, ratio of FVC to DLCO ≥ 1.4, and also 6MWD <350 m and desaturation during or end-6MWT was detected. This result was told us, being more carefully on earlier pulmonary hypertension. Desaturation of ≥%10 at end-6MWT was indicated more than 50mmHg of pulmonary arterial pressure, especially. Nevertheless, there was no association between DLCO% and sPAP.

..

Whenever the patients were compared for spesific and/or symptomatic therapy, while an improvement was identified with DLCO% there was no positive impact on ZVK%, PaO_2, 6DYM, desaturation and sPAB. Both of treatment is not effective on the survival were determined.

In this study, the important thing was, changes of FVC% effected, a unit decline with FVC% releated to increasing mortality during the patients' following-up.

The effectiveness of older age, desaturation during or end-exercise test, 6MWD (<350 m), sPAP (≥ 50mmHg) and baseline DLCO% (<80) with FVC% (<80) were detected on survival. However, these datas were not determined expressively with IPF which extensive subgroup of DPLD and could be related to minority of patients was thought. Unexpectedly, an increased mortality through a ratio of %6.4 releated to decreased a unit with FVC% was found in our study.

In conclusion, the current study has determined that 6MWT must be performed for 6MWD and particularly for evaluating desaturation during or end -exercise test in addition to pulmonary functional tests, arterial blood gases and radiology on first admission of patients with DPLDs. Patients with desaturation might be investigated by echocardiography for pulmonary hypertension. Specific and / or symptomatic supportive therapy should be given according to the decision to the patient and disease. Changes with lung volumes, especially FVC%, is important to predict mortality according to gas exchange.

Key words: Diffuse parenchymal lung diseases, desaturation, six minute walk-test, pulmonary hypertension, survival**.**

KAYNAKLAR

1. Schwarz MI. Approach to the understanding, diagnosis and management of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE, eds. Interstitial Lung Disease. London; B. C.Decker Inc Hamilton, 1998:3-30.

2. Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New-York: McGraw-Hill 1998;1037- 54.

3. Travis WD, King TE Jr, Bateman ED, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Claassification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. General principles and recommendations. Am J Crit Care Med 2002; 165:277-304.

4. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28:369–378.

5. King TE. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE(eds). Intersititал lung disease. 3 rd ed. London:BC. Decker inc, 1998;451-505

6. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16:149-73

7. King TE, Jr. Approach to the patient with interstitial lung disease.In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE, Jr. (Eds) Baum’s Textbook of Pulmonary Diseases.7 th edition. Lippincott Williams and Wilkins.2004;455-68

8. Glaspole I, Conron M, du Bois RM.Clinical features of diffuse parenchymal lung diseases.In: Olivieri D, du Bois RM eds. Interstitial Lung Disease.Eur Respir Monograph 2000;5:1-14.

9. O'Donnell DE, Fitzparick MF.Physiology of interstitial lung diesase.In:Schwarz MI, King TE Jr, EDS. İnterstitial lung disease.4 th ed. Hamilton-London:BC Decker Inc. 2003.p.54-74.

10. Maloney JP. Advances in the treatment of secondary pulmonary hypertension. Curr Opin Pulm Med. 2003;9:139-143

11. Shapiro S. Management of pulmonary hypertension resulting from interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2003;9:426-430

12. Strange C, Highland KB. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2005;11: 452-455.

13. Behr J, Ryu J.H. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Eur Respir J 2008;31: 1357-1367.

14. Canbakan S, Gülhan M. İnterstisyum anatomi ve histolojisi. In: Erdoğan Y, Samurkafloğlu B, eds. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Genel Yaklaşım. Ankara Güneş kitabevi 2002; 13-20

15. Kayacan O. Difüz interstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömonilerin tanısında klinik ve laboratuvar verileri. Oya Kayacan Editörlüğünde İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler Özel Sayısı içinde. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:34-41

16. Çöplü L. Difüz interstisyel akciğer hastalıklarının epidemiyolojisi. Oya Kayacan Editörlüğünde İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler Özel Sayısı içinde. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:3-5

17. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT. Occupational risks for idiopathic pulmonary fibrosis mortality in the United states. Int J Occup Environ Health 2008;14: 117-123.

18. Meltzer BE, Noble PW. Review. Idiopathic pulmonary fibrosis. Orph J Rare Dis 2008,3: 8.

19. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevelance of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:810-816.

20. Park JH, Kim DS, Jang SJ, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:705–711.

21. Henke CE, Henke G, Elveback LR, et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota:A population based study of incidence and survival. Am J Epidemiol 1986;123: 840-845.

22. Kumbasar Ö. Sarkoidoz. Göğüs Hastalıkları, Bölüm 12. Poyraz yayıncılık, 2009: 327-33 .

23. Lamblin C, Bergoin C,Saelens T,et al.Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. Eur Respir J Suppl 2001;32:69s-80s.

24.Tonoue TL.Pulmonary manifestations of rheumatoid artritis. Clin Chest Med 1998;19:667-85.

25. King TE Jr. Idiopathic interstitital pneumonias. In : Schwarz MI, King TE Jr, eds. Intertitial lung disease. 4th Ed. Hamilton London:BC Decker Inc ;2003.p. 701-86.

26. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. Allergy 2005; 60: 715-734.

27. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis:recent advances. Curr Opin Pulm Med 2006;12:346-353.

28. Lynch DA. Imaging of diffuse infiltrative lung disease. In: Olivieri D, du Bois RM(eds). Interstitial Lung Diseases. Eur Respir Monograph 2000; 5 (monograph 14):29-54.

29. Riches DW H, Worthen GS, Augustin A, et al. Inflammation in the pathogenesis of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. Intertitial lung disease. 4th Ed. Hamilton London:BC Decker Inc ;2003.p. 187-220.

30. McCormack FX, Shannon JM. Role of the alveolar epihelium in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. Intertitial lung disease. 4th Ed. Hamilton London:BC Decker Inc ;2003.p. 221-44.

31. Keane MP, Belperio JA, Strieter RM. Cytokine biology and the pathogenesis of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. Intertitial lung disease. 4th Ed. Hamilton London:BC Decker Inc ;2003.p. 245-76.

32. Girod CE, Schwarz MI. Diffuse interstitial lung diseases resulting in airflow limitation. In: Voelker NF, MacNee W, eds. Chronic Obstructive Lung Diseases.1st ed. Hamilton-London:BC Decker Inc. 2002.p.198-213.

33. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual desquamative intestitial pneumonia. N Engl J Med 1978;298:801-9.

34. Wells AV, Nicholson AG, Hansell DM, de Boris RM. Respiratory bronchiolitis; associated interstitial lung disease.Respir Crit Care Med 2003;24:585-94.

35. Verschakelen JA. Imaging of the small airways. Respir Crit Care Med 2003;24:473-8

36. King TE, Costabel U, Cordier JF, do Pico GA,du Bois RM, Lynch JP,et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-664.

37. Martin L. PaO_2, SaO_2 and Oxygen Content.In: Martin L,eds Martin's Book 2nd edition, Lippincott Williams and Wilkins. 1999

38. Gibson GJ. Test of mechanical function in clinical tests of respiratory function. 1st ed London: MacMillan Pres.1984.p.14-52.

39. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al. Distrubution of ventilation-perfusion ratios in patients with interstitial lung diseases. Chest 1976;69: 256-257.

40. 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: 1084-90.

41. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A U, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Emery P, Chadha-Boreham H, Charef P, Roux S, Black CM, Seibold JR. Submaximal Exercise Testing In The Assessment Of Interstitial Lung Disease Secondary To Systemic Sclerosis: Reproducibility And Correlations Of The 6-Min Walk Test. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 169-173

42. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111-117.

43. Enright PL, Sherrill DL. Reference Equations For The Six-Minute Walk In Healthy Adults. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158(5): 1384–1387

44. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six Minute Walking Distance In Healthy Elderly Subjects. Eur Respir J 1999; 14: 270–274.

45. Brooks D, DeRosie J, Mousseau M,Avendano M, Goldenstein RS. Longterm follow-up ventilated patients with thoracic restrictive or neuromuscular disease. Can Respir J 2002;9:93-106

46. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction SOLVD investigators. JAMA 1993;270:1702-1707.

47. Rejeski WS, Foley KO, Woodard CM, et al. Evaluating and understanding performance testing in COPD patients. J Cardiopulm Rehabil 2000; 20:79-88.

48. Mc Dermatt MM, Greenland P, Liu K,et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: The walking and leg circulation study. Ann Intern Med 2002;136: 873-883.

49. Eaton T,Young P, Milne D, et al. Six- minute wallk, maximal exercise tests. Am J Respir Crit Care Med 2005; vol 171:1150-1157.

50. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EMFB, Leme CA, Marques-Neto JF,. Paschoal IA. Six Minute Walk Test For Evaluation Of Pulmonary Disease Severity In Scleroderma Patients. Chest 2007; 131: 217-222

51. 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 2000; 161(2 Pt 1): 646–664.

52. 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: 803-809.

53. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spado CA, Hyes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J . 2005; 25: 96-103.

54. van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Skleroderma Lung Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. Drugs 2007; 67(7): 985- 996.

55. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assesment for lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1997;16:313-319.

56. Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. Sarcidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005;22:247-153.

57. Baugman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885-1889.

58. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, et al. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. Chest 2004;125:997-1004.

59. Baugman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status asesment in sarcoidosis. Chest 2007;132;207-213.

60. Akkoca O, Celik G, Ulger F, *et al.* Exercise capacity insarcoidosis: study of 29 patients. Med Clin (Barc) 2005; 124:686-689

61. Medinger AE, Khouri S, Rohatgi PK. Sarcoidosis: thevalue of exercise testing. Chest 2001; 120:93-101.

62. Karetzky M, McDonough M. Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1996; 13: 43-49.

63**.** Sharma OP, Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis:a study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. Chest 1988; 94: 343-346. 05; 124:686-689.

64. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, *et al.* Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. Thorax 2005; 60:32-38.

65. Kabitz HJ, Lang F, Walterspacher S, *et al.* Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. Chest 2006; 130:1496-1502.

66. Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ, *et al.* Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Chest 2001; 120:866-872.

67. Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC, *et al.* Sarcoidosis associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. Chest 2006; 130:1481-1488.

68. Huffman M, McLaughlin VV. Evaluation And Diagnosis Of Pulmonary Arterial Hypertension Business Briefing: US Cardiology 2006; 58-60

69. Budev MM, Arroliga AC, Jenning CA. Diagnosis And Evaluation Of Pulmonary Hypertension. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2003; 70(S1): S9- 17

70. Homma A, Anzueto A, Peters JI, Susanto I, Sako E, Zabalgoitia M, Bryan CL, Levine SM. Pulmonary Artery Systolic Pressures Estimated by Echocardiogram vs Cardiac Cathetherization In Patients Awaiting Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 833-839

71. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis And Treatment Of Pulmonary Hypertension. American Family Physician 2001; 63 (9): 1789-1798

72. Sirithanakul K, Mubarak KK. Pulmonary Arterial Hypertension: Newer Treatments Are Improving Outcomes. J Fam Pract. 2004; 53(12): 959-69

73. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. JACC Vol. 53, No. 17, 2009 McLaughlin et al. April 28, 2009: 1573 – 619

74. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Kampolis C, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Determinants Of Pulmonary Arterial Hypertension In Scleroderma. Semin Arthritis Rheum 2007; 36(6): 392-396. Epub 2007 Jan3

.

75.Trad S, Amoura Z, Beiglman C, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2006;54:184-191.

76. Nadraus H, Pellikka P, Krowka M, et al. Pulmonay hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2005; 128: 2393-99.

77. Lettieri C, Nathan SD, Barnett S, Ahmad S, Shorr A. Prevelance and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2006 ; 129 : 746-752.

78. Shorr A, Wainright JL, Cors CS, Lettieri C, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. Eur Respir J 2007;30:715-721

79.Baughman RP. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. Arthritis Res Ther 2007;9:Suppl.2,S8.

80. Shorr A, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. Chest 2003;124:922-28.

81. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. Chest 2006;129:1246-52.

82. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res 2004;61:227-237.

83. Humbert M, Morrell N, Archer S, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:Suppl. 12, 13S-24S.

84. Kamezaki F, Tasaki H, Yamashita K, et al. Gene transfer of extracellular superoxide dismutase ameliorates pulmonary hypertension in rats. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:219-226

85.Grobe AC, Wells SM, Benavidez E, et al. Increased oxidative stres in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension: role of NADPH oxidase and endothelial NO synthase.Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006;290:1069-77.

86. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activtaors of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2006;5:755-768.

87.Lang Z, Krasnici N, Luscher TF. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. Circulation 1999;100:5-8.

88. Abraham D, Ponticos M, Nagase H. Connective tissue remodelling:cross-talk betwen endothelins and matrix metalloproteinases. Curr Vasc Pharmacol 2005;3:369-379.

89. Jaia R, Shaul W, Borok Z, Willis BC. Endothelin-1 as induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-β1.Am J Respir Cell Mol Biol 2007;37:38-47.

90. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartavelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G. ECS Guidelines On Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. European Heart Journal 2004; 25: 2243- 2278

91. Bossone E, Citro R, Blasi F, Allegra L. Echocardiography In Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2007; 131: 339-341

92. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical Correlates And Reference Intervals For Pulmonary Artery Systolic Pressure Among Echocardiographically Normal Subjects. Circulation 2001; 104: 2797-2802.

93. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural History Of Mild-Moderate Pulmonary Hypertension And The Risk Factors For Severe Pulmonary Hypertension In Scleroderma.J Rheumatol. 2006; 33(2): 204-206.

94.Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:40-47.

95. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Kramer M. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. Respir Med 2005;99: 948-954.

96. Cottin V, Nunes H, Brillet P, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J 2005;26:586-593.

97. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007;131:657-663.

98. Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis.. Eur Respir J 2008; 32: 296-302.

99. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2007;101:2153-59.

100. Steen VD,Graham G, Conte C,Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1992;35:765-770.

101. Polomis D; Runo JR; Meyer, KC. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med, Volume 14(5).September 2008.462–469.

102.Han MK, Murray S, Fell CD, Flaherty KR, Mayers J, et al. Sex differences in physiological progession of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2008;31:1183-1188.

103. Johns JC, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. Medicine 1999;78:65-111.

104.Nicole SL, Veeraraghauan S, Desai SR,et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. Am J Respir Crit Care Med,2008; vol 177; pp1248-1254.

105. Meyer O. Prognostic Markers for Systemic Sclerosis.Joint Bone Spine 2006 ; 73(5): 490-494. Epub 2006.

106. Korkmaz C. Kollajen Doku Hastalıklarında Akciğer Sorunları. Metintaş M. Editör, Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2004: 197-236

107. Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, et al. The impact of smoking on mechanicalproperties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. Am RevRespir Dis 1991;144:1102–6.

108. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a compositephysiologic index derived from disease extent observed by computed tomography.Am J Respir Crit Care Med 2003;167:962–9.

109. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1063- 72.

110. Schwartz DA, Helmers RA, Rubens MB, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:450- 454.

111.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; v1-v58.

112.Mogulkoc N, Brutsche MH, Wells AU, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 103-108.

113. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 531-7.

114.Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1995; 108: 305- 310.

115. 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: 543-8.

116. Collard HR, King TE, Bartelson BB,et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003,168 (5):538-542.

117. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:639- 44.

118. Agusti AG,Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R: Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 1991, 143 (2):219-225.

119.Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2006; 100:1734-41.

120. Cote C.G., Casanova C, Marin J.M, et al. Validation and comparison of reference equations fort the 6-min walk distance test. Eur Respir J 2008; 31:571-578.

121.Perez A, Rogers RM, Dauber JH: The prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2003, 29(3 Suppl):s19-26.

122. Nicholson AG, Fullford LG, Colby TV, et al. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(2):173-77.

123. du Bois R, Albera C, Bradford W, Costabel U, et al. Predictors of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 179; 2009: A1114.