

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



**İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Olgularında Altı Dakika Yürüme
Testi Sonundaki Satürasyonun Başlangıç Değerine Dönüş
Süresinin Prognostik Belirteçlerle İlişkisi**

Uzmanlık Tezi
Dr. Merve Sinem Oğuz

Danışman
Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş

İSTANBUL 2022

ÖNSÖZ

Eğitim maceramın ve tıp serüvenimin en zor yıllarını geride bırakmanın heyecanını yaşarken göğüs hastalıkları uzmanı olma yolunda yeni bir başlangıcın eşiğindeyim. Uzmanlık eğitimim boyunca engin tecrübe ve bilgilerinden istifade etmeye çalıştığım, sadece hekimlik alanında değil hayatın her alanında desteğini ve özverisini esirgemeyen, fedakârlığını ve çalışkanlığını örnek aldığım Ana Bilim Dalı Başkanımız saygıdeğer tez danışmanı hocam Prof. Dr. N. Gülfer Okumuş’a tüm eğitimim boyunca verdiği emekler için kalpten teşekkür ederim.

Eğitim vermekle yetinmeyip uzmanlık eğitim süresince her konuda desteğini hissettiren ve bana güç veren değerli hocalarım, Prof. Dr. Züleyha Bingöl, Prof. Dr. Esen Kıyan ve Doç. Dr. Aylin Pıhtılı’ya; bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Erelel, Prof. Dr. Tülin Çağatay, Prof. Dr. Feyza Erkan Krause, Prof. Dr. Turhan Ece, Prof. Dr. Ziya Gülbaran, Prof. Dr. Zeki Kılıçaslan ve Prof. Dr. Orhan Arseven’e, ekokardiyografi değerlendirmeleri ile katkı sunan Doktor Öğretim Üyesi Pelin Karaca Özer’e, tezime sonsuz katkıları için uzman Fizyoterapist Melike Sarıtaş Arslan’a, yardıma ihtiyacım olduğunda her zaman yol gösterdikleri için Uzm. Dr. Gonca Öcal’a, Uzm. Dr. Nuran Gökbulut’a, Uzm. Dr. Çelik Sümer’e, daima yanımda olan meslektaşlarım Dr. Ülkü Durak, Dr. Aslıhan Balvi ve Dr. Sema Hasanova’ya beraber uzmanlık sürecini yaşadığım, çalışma arkadaşlığı yaparken birbirimizi gözetip zorlukları atlatabildiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma , birlikte çalıştığım tüm hemşirelere, uyku laboratuvarı çalışanlarına, solunum laboratuvarı çalışanlarına, bronkoskopi ünitesi çalışanlarına, sekreterlere ve diğer tüm personele, teşekkürlerimi sunarım.

Tanıştığımız ilk günden beri hayatta birlikte geçirdiğimiz her saniye için mutluluk duyduğum değerli eşim Deniz Burak Taştan’a, geçirdiğimiz zorlu süreçte desteğini esirgemeyen kayınvalidem Nuran Ekinci’ye ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Doktor olmamın en büyük nedeni olan canım dedem Mürtaza Karakuş’a, bugünlere beni getiren, kendilerinden çok beni düşünen ve yanımda olan annem ve babama her zaman minnettarım, desteğiniz için sonsuz teşekkürler...

Dr.Merve Sinem Oğuz

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
I.GİRİŞ.....	5
II.GENEL BİLGİLER.....	8
A. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	8
1. Tanım.....	8
2. Epidemiyoloji.....	8
3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
4. Patogenez.....	10
5. Klinik ve Fizik Muayene	10
6. Tanı	10
a. Laboratuvar Bulguları.....	11
b. Solunum Fonksiyon Testleri	12
c. Egzersiz Testleri.....	12
d. Bronkoalveolar Lavaj Bulguları.....	13
e. Görüntüleme Yöntemleri.....	13
f. Cerrahi Akciğer Biyopsisi.....	16
g. Histopatolojik Bulgular.....	16
7. Tanı Algoritmaları.....	18
8. Ayırıcı Tanı.....	20
9. Tedavi.....	21
10. Akut Alevlenme.....	24
11. İzlem ve Prognoz Belirteçleri.....	25
12. Komorbiditeler.....	27
B. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Pulmoner Hipertansiyon.....	28
C. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Altı Dakika Yürüme Testi.....	30

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
IV.BULGULAR.....	41
V.TARTIŞMA.....	62
VI.KAYNAKLAR.....	70



KISALTMALAR

- 6DYM:** Altı Dakika Yürüme Mesafesi
6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi
ANA: Antinükleer Antikor
ALAT: Latin Amerika Toraks Derneği
ATS: Amerikan Toraks Derneği
BAL: Bronkoalveolar Lavaj
BDH: Bağ Doku Hastalığı
CPI: Kompozit Fizyolojik İndeks
DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DSP: Mesafe-Satürasyon Oranı (Distance-Saturation Product)
D-12 Ölçeği: Dispne-12 Ölçeği
EKO: Ekokardiyografi
ERS: Avrupa Solunum Derneği
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FEV1: Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
FVC: Zorlu Vital Kapasite
GAP: Cinsiyet, Yaş ve Fizyoloji Evreleme Sistemi
GÖR: Gastroözefageal Reflü
HP: Hipersensitivite Pnömonisi
JRS: Japon Solunum Derneği
IL-1: İnterlökin-1
İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları
İİP: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler
İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KH: Kalp Hızı
KHD1: 1.dakikadaki kalp hızı değişimi
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPFA: Kombine Pulmoner Fibroz ve Amfizem
KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

PaCO₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PH: Pulmoner Hipertansiyon

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

mMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi

MFI-20: Çok Boyutlu Yorgunluk Envanteri

OİP: Olağan İnterstisyel Pnömoni

PABort: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı

RF: Romatoid Faktör

sPAB: Pulmoner Arter Sistolik Basıncı

SpO₂: Pulse oksimetri ile ölçülen oksijen satürasyonu

SKK: Sağ Kalp Kateterizasyonu

SGRQ: Saint George Solunum Anketi

TBKB: Transbronşiyal Kriyobiyopsi

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TRV: Triküspit yetersizlik akım hızı

USOT: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YRBT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo.1: İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısında radyolojik değerlendirme	15
Tablo.2: İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısında histopatolojik değerlendirme.....	17
Tablo.3: Radyolojik ve histopatolojik paterne göre idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı ..	20
Tablo.4: Olağan interstisyel pnömoni ilişkili hastalıklar	21
Tablo.5: GAP indeksi ve evreleme sistemi	27
Tablo.6: İdiyopatik pulmoner fibroziste komorbiditeler	28
Tablo.7: Altı dakika yürüme testi kontrendikasyonları	32
Tablo.8: Altı dakika yürüme testi değişkenlik nedenleri	33
Tablo.9: İPF olgularında altı dakika yürüme testinin avantaj ve sınırlılıkları	34
Tablo.10: İdiyopatik pulmoner fibroziste skrolama sistemleri	38
Tablo.11: İPF olgularının demografik ve fonksiyonel parametreleri	42
Tablo.12: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının fonksiyonel parametreleri	43
Tablo.13: İdiyopatik pulmoner fibrozis olguların skrolama sistemi sonuçları.....	43
Tablo.14: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının anket sonuçları	44
Tablo.15: İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının altı dakika yürüme testi verileri	46
Tablo.16: Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan olguların karşılaştırılması	48
Tablo.17: Başlangıç satürasyonuna dönüş süresi ile korelasyon gösteren değişkenler ...	50
Tablo.18: Başlangıç kalp hızına dönüş süresi ile korelasyon gösteren değişkenler.....	51
Tablo.19: Satürasyonda %4'lük düşüşün ilk görülme süresi ile korelasyon gösteren değişkenler.....	53
Tablo.20: En düşük satürasyona ulaşma süresi ile korelasyon gösteren değişkenler	54
Tablo.21: Tanı Koyulma Süresi ile korelasyon gösteren değişkenler	56
Tablo.22: Kronotropik Yanıtı Olan ve Olmayan Olgularının Karşılaştırılması.....	57
Tablo.23: KHD1 değeri normal ve anormal olguların karşılaştırılması.....	59
Tablo.24: Mesafe-satürasyon oranı <200 olanlar ve olmayan olguların karşılaştırılması....	60
Tablo.25: Altı dakika yürüme testi sonrası satürasyon derlenme süresinin ileri evre İPF olgularını (GAP evre ≥ 2) ayırt etmede tanısal değerini gösteren ROC Eğrisi Grafiği	61

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa**

Şekil 1: İdiyopatik pulmoner fibroziste tanısal algoritma	19
Şekil 2: İPF'nin klinik yönetimine dair şematik yolak.....	22



ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında altı dakika yürüme testi sonundaki satürasyonun başlangıç değerine dönüş süresinin prognostik belirteçlerle ilişkisi

AMAÇ: İdiyopatik pulmoner fibroziste (İPF) fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve prognozu değerlendirmede 6 dakika yürüme testi (6DYT) sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak 6DYT sırasındaki ve sonrasındaki oksijen satürasyonu değişimlerine ilişkin yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin prognostik faktörler ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkisini araştırdık

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Kesitsel çalışmamıza, 2021–2022 yılları arasında, İTF Göğüs Hastalıkları İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen, güncel rehberlere göre tanı almış, İPF olguları dahil edildi. Olguların demografik verileri kaydedildi. Tüm olgulara spirometri, difüzyon kapasitesi ölçümü, arter kan gazı analizi, transtorasik ekokardiyografi, satürasyonu ve kalp hızını sürekli ölçüp kaydeden cihaz eşliğinde 6DYT yapıldı. Test sonrasında başlangıç satürasyonuna dönüş süresi, mesafe-satürasyon oranı (DSP), cinsiyet-yaş-fizyoloji (GAP) indeksi ve birleşik fizyolojik indeks (CPI) skorları hesaplandı. Olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin yanı sıra Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC) ve Dispne-12 (D-12) Ölçeği ile dispne şiddeti, Çok Boyutlu Yorgunluk Envanteri (MFI-20) ile yorgunluk şiddeti ve St George's Solunum Anketi (SGRQ) ile yaşam kalitesi değerlendirildi. **(Etik kurul dosya No:2021/227450)**

BULGULAR: Çalışmaya toplam 50 İPF olgusu (35 erkek, 15 kadın, yaş:66.8±7.3) dahil edildi. Yirmi olguda (%40) PH saptandı. Olguların ortalama FVC: %77.8±19.3, DLCO: %52.9±17.1, 6DYM: 385.7±90.6m, GAP indeks skoru: 3.5±1.5 idi (28 evre 1,18 evre 2,4 evre 3). Başlangıç satürasyona dönüş süresi 135.6±73.5sn idi. Başlangıç satürasyonuna dönüş süresi uzadıkça GAP indeksi (Rs=0.870, p<0.001), GAP evre (Rs=0.826, p<0.001), CPI skoru (Rs=0.906, p<0.001), 6DYT'de desatürasyon varlığı (Rs=0.801, p<0.001), FVC%/DLCO% (Rs=0.432, p=0.002), sPAB (Rs=0.492, p=0.001), TRV (Rs=0.504, p=0.001), mMRC (Rs=0.913, p<0.001), MFI-20 (Rs=0.944, p<0.001), D-12 ölçeği (Rs=0.915, p<0.001) ve SGRQ skoru (Rs=0.927, p<0.001) artarken, FVC (%) (Rs=-0.627, p<0.001), DLCO (%) (Rs=-0.892, p<0.001), oda havası PaO₂ (Rs= -0.779, p<0.001), DSP (Rs=-0.835, p<0.001), 6DYM (Rs=-

0.763, $p<0.001$) azalmaktaydı. Çoklu regresyon analizinde satürasyon derlenme süresi, 6DYM ve GAP indeks skoru ile bağımsız ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0.030$, $p<0.001$).

SONUÇ: Çalışmamızdaki bulgular ışığında ,6DYT sırasında ve sonrasında başlangıç değerlerine dönüş sağlanana kadar sürekli satürasyon ve kalp hızı takibi yapılmasını uygun olduğu kanısına varıldı. Uzun süreli satürasyon derlenme süresi olan İPF hastalarının hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon açısından ileri tetkik edilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner fibrozis, altı dakika yürüme testi, pulmoner hipertansiyon, başlangıç satürasyonuna dönüş süresi.



ABSTRACT

Association of the time to return to initial saturation after the six minute walk test with prognostic markers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Background: Six minute walk test (6MWT) is commonly used to assess functional exercise capacity and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). However, there is not enough studies about changes in oxygen saturation during and after 6MWT. In our study, we investigated the relationship between the time to return to initial saturation after the, 6MWT prognostic markers and pulmonary hypertension (PH).

Method: In our cross-sectional study, IPF cases who were followed up in the followed up ITF Interstitial Lung Disease Outpatient Clinic between 2021 and 2022, who were diagnosed according to current guidelines, were included. Demographic data of the cases were recorded. Spirometry, diffusion capacity measurement, arterial blood gas analysis, transthoracic echocardiography and a device that continuously measures and records peripheral oxygen saturation and heart rate were performed with 6 MWT. Time to return to initial saturation after test, distance-saturation product (DSP), gender-age-physiology (GAP) index and composite physiologic index (CPI) scores were calculated. In addition to the sociodemographic and clinic characteristics of the cases, dyspnea severity were assessed by modified Medical Research Council (mMRC) and Dyspnea-12 (D-12) Scale, fatigue severity by Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) and quality of life by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).
(EthicNo: 2021/227450)

Results: Fifty IPF cases (35 men, 15 women, age: 66.8 ± 7.3) were included in the study. Pulmonary hypertension (PH) was detected in twenty patients (40%). Mean values were; FVC: $77.8 \pm 19.3\%$, DLCO: $52.9 \pm 17.1\%$, 6MWT: 385.7 ± 90.6 m, GAP index score: 3.5 ± 1.5 (28 stage 1, 18 stage 2, 4 stage 3). Oxygen saturations after 6MWT had reached pre-test values in an average of 135.6 ± 73.5 seconds. Oxygen saturation recovery time was longer in patients with higher the GAP index score ($R_s=0.870$, $p<0.001$), GAP stage ($R_s=0.826$, $p<0.001$), CPI score ($R_s=0.906$, $p<0.001$), desaturation in 6MWT ($R_s=0.817$, $p<0.001$), FVC%/DLCO% ($R_s=0.418$, $p=0.002$), sPAP ($R_s=0.492$, $p=0.001$), TRV ($R_s=0.504$, $p=0.001$), mMRC ($R_s=0.913$, $p<0.001$), MFI-20 ($R_s=0.944$, $p<0.001$), D-12 scale ($R_s=0.915$, $p<0.001$) and SGRQ score ($R_s=0.927$, $p<0.001$); with lower FVC (%) ($R_s=-0.627$, $p<0.001$), DLCO (%) ($R_s=-0.892$, $p<0.001$), PaO₂ measured on the room air ($R_s=-0.779$, $p<0.001$), DSP ($R_s=-0.835$,

$p < 0.001$), 6MWM ($R_s = -0.763$, $p < 0.001$). In multiple regression analysis, oxygen saturation recovery time was independently associated with 6MWM ($p = 0.030$) and GAP index score ($p < 0.001$).

CONCLUSION: In our study, it was indicated oxygen saturation recovery time was a relationship between PH and prognostic markers. We were recommended the continuous measurement of oxygen saturations after 6MWT had reached pre-test values. Oxygen saturation recovery time was prolonged in patients should be further investigated for hypoxia and pulmonary hypertension.

KEYWORDS: Idiopathic pulmonary fibrosis, six minute walk test, pulmonary hypertension. time to return to initial saturation

I. GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nedeni günümüzde halen bilinmeyen, ileri yaşta görülen kronik, ilerleyici ve akciğerle sınırlı fibrotik bir akciğer hastalığıdır¹. Genellikle 50 yaş ve üzeri yetişkinleri etkilemekte ve erkeklerde daha sık görülmektedir². Akciğerlerde fibrozise yol açan hastalıklar arasında en sık görüleni ve en ölümcül olanıdır. Tanıdan sonra beklenen ortalama yaşam süresi 3 ilâ 5 yıldır³.

İdiyopatik pulmoner fibrozisin klinik seyri oldukça değişkendir. Bazılarında hızlı, bazılarında ise daha yavaş seyredebilir. İPF’de prognozu öngören çeşitli belirteçler tanımlanmıştır⁴. Prognoz belirteçleri takipte, tedavi yanıtını değerlendirmede ve akciğer transplantasyonuna yönlendirmede yol göstericidir. Altı dakika yürüme testi (6DYT), kronik akciğer hastalığı olan kişilerde prognozu değerlendirmede kullanılan, günlük yaşam aktivitelerini yansıtan submaksimal efor testi olarak tanımlanmaktadır⁵. İPF olgularında da fonksiyonel durumu ve prognozu değerlendirmede 6DYT sıklıkla kullanılmaktadır^{6,7}.

Altı dakika yürüme mesafesi (6DYM) ve / veya 6DYM’deki düşüşün mortalite tayininde bağımsız faktör olarak rol aldığı gösterilmiştir⁶. 6DYT’de desatürasyon varlığının prognoz ve mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir⁸. Ancak 6DYT sonuçlarının, İPF’deki prognoz ve mortaliteyi öngörmedeki etkisine ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır^{6,9,10}. İPF’deki randomize-kontrollü klinik çalışmaların bir kısmında, 6DYT sonuçları ile tedavi yanıtı değerlendirilmiştir¹¹⁻¹⁴. Ancak 6DYT’deki farklı metodolojiler sonuçların karşılaştırılmasını engellemektedir^{15,16}. Bu durumun en önemli nedeni, İPF hastalarında 6DYT’nin standardizasyonun sağlanmamış olmasıdır¹⁵⁻¹⁷. 6DYT’nin klinik uygulamalarını standardize etmek amacıyla 2002’de ATS (Amerikan Toraks Derneği) tarafından “Altı Dakika Yürüme Testi Uygulama Rehberi” ve 2014’te ERS (Avrupa Solunum Derneği) / ATS tarafından “Alan Testleri Teknik Standart Raporu” yayınlanmıştır^{5,18}. Ancak 6DYT’de SpO₂ (pulse oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu) düşükse testin durdurulup durdurulmayacağı, test sırasında oksijen desteğinin verilme yöntemi (özellikle oksijen akım hızı) tam olarak standardize edilmemiştir^{15,19}.

Randomize-kontrollü çalışmalar, 2002 ATS ve 2014 ERS/ATS yönergeleri değerlendirilerek, Lancaster L ve ark. tarafından İPF olgularında 6DYT’nin standardizasyonunu sağlamaya yönelik öneriler yayınlandı¹⁷. 2002 ATS yönergelerindeki testi sonlandırma kriterlerine ek olarak, 15 saniye boyunca SpO₂<%80 seyretmesi halinde 6DYT’nin durdurulması önerildi. İstirahat SpO₂<%88 olan İPF hastalarında, istirahat SpO₂ değeri %92

olması hedeflenerek oksijen titrasyonu yapılması önerildi. Titrasyon sonucunda elde edilen akım hızında oksijen desteğinin, 6DYT'de sağlanması önerildi. Özellikle aynı hastanın takibinde kullanılacak tekrarlayan ölçümler yapıldığında, bir önceki testin uygulanma standartlarının tekrarlanması önerilmektedir (aynı düzeyde oksijen desteği sağlanması, aynı parkurda testin tekrarlanması, oksijen desteğinin aynı şekilde taşınması vb.)

Sistematik bir derlemede, İPF olgularının 6DYT sırasında ve sonrasındaki SpO₂ ve KH (kalp hızı) değişimlerinin prognoz ve mortalite ilişkisini inceleyen çalışmalara olan ihtiyaca dikkat çekilmiştir¹⁶. İPF'de test bitiminden sonra gecikmiş kalp atım hızı düzelmesinin prognoz ve mortaliteyi öngören belirteçlerle ilişkisi gösterilmiştir²⁰. Başka bir çalışmada, 6DYT sırasında bozulmuş kronotropik yanıt (6DYT en yüksek KH – 6DYT başlangıç KH $\leq$ 20 atım/dakika) varlığı mortalite ile ilişkilendirilmiştir²¹. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) olgularında yapılan çalışmalarda, şiddetli hastalık varlığında başlangıç satürasyonuna dönüş ve en düşük satürasyona ulaşma sürelerinin uzadığı saptanmıştır^{22,23}. Lancaster L ve ark. tarafından İPF olgularında 6DYT sırasında SpO₂'de %4'lük düşüşün ilk görüldüğü zamana kadar geçen sürenin prognozla olan ilişkisinin değerlendirilmesi önerilmiştir¹⁷.

Altı dakika yürüme testindeki bitiş SpO₂ değerlerinin, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olgularının %20'sinde test sırasındaki desatürasyonu tanımlamadığı gösterilmiştir²⁴. 2014 yılında yayınlanan ERS/ATS teknik standartlar raporunda, egzersize bağlı desatürasyonun doğru ölçümü için 6DYT'de satürasyonun sürekli izlemine tavsiye etmiştir¹⁸.

Pulmoner ve ekstrapulmoner komorbid durumların varlığı hastalık prognozunu olumsuz etkilediği ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir²⁵. Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler yatağın küçük damarlarını tutan, ilerleyici bir hastalık olup; İPF'de kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilidir²⁶. İPF olgularında 6 DYM ve test sonundaki satürasyon değerinin PH ile ilintisi saptanmıştır²⁷. Aynı çalışmada, test sonundaki satürasyon düşüklüğünün PH'nin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. İPF olgularında 6 DYT'yi takip eden 1 dakika içinde kalp atım hızındaki değişimin 13 atım/dakika altında olmasının pulmoner hipertansiyonu öngördüğü gösterilmiştir²⁰. Satürasyon derlenme süresinin prognoz, mortalite ve PH ile ilişkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yakın zamanda yayınlanan iki derlemede, literatürdeki konuya ilişkin eksikliğe dikkat çekilmektedir^{15,16}.

İlerleyici efor dispnesi ve yorgunluk; egzersiz kapasitesini sınırlayarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. İPF'de hastalığın yaşam kalitesine olan etkisinin, değerlendirilmesi önemli ve gereklidir. Ancak İPF'deki nefes darlığı derecesi, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesine ilişkin az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır²⁸.

Çalışmamızda yukarıdaki bilgiler ışığında, 6DYT'ye ait sonuçların -özellikle, test sonrasında başlangıç satürasyona dönüş süresi ve kalp hızındaki değişimlerin- İPF hastalarında daha fazla değerlendirmeyi hak eden, mortalite ve prognoz belirteci olarak tanımlanabileceği düşünülmüştür. İPF olgularımızın yaşam kalitesi, nefes darlığı ve yorgunluk şiddetini öngörmede 6DYT'ye ait sonuçların değerli olabileceğini düşünülmüştür. İPF olgularımızda PH varlığı ile, 6DYT sonrasında KH ve SpO₂ derlenme süresi arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmektedir. Buna istinaden çalışmamızda, 6DYT sonuçlarının özellikle de başlangıç SpO₂ dönüş süresi ve kalp hızındaki değişimlerin, PH, mortalite ve prognoz belirteçleri ile ilişkisini araştırmak amaçlanmaktadır. 6DYT sonuçları ile İPF olgularımızın yaşam kalitesi, nefes darlığı şiddeti ve yorgunluk şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istenmektedir. Böylelikle İPF hastalarının izleminde kullanılabilecek ucuz, kolay uygulanabilir ve invaziv olmayan yeni bir belirteç tanımlanması hedeflenmektedir.

II. GENEL BİLGİLER

A. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

1. Tanım

İdiyopatik pulmoner fibrozis, histopatolojik ve/veya radyolojik olarak akciğerde olağan interstisyel pnömoni (OİP) paterni ile karakterize, nedeni günümüzde hâlâ bilinmeyen, sıklıkla ileri yaşta görülen, kötü prognozlu, ilerleyici, akciğerlerle sınırlı kronik fibrotik bir akciğer hastalığıdır¹.

2. Epidemiyoloji

İdiyopatik pulmoner fibrozisin insidans ve prevalansı kesin olarak bilinmese de idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) arasında en sık görülen formdur. Hastalığa ait epidemiyolojik veriler kısıtlı ve birbirinden farklıdır. Bu durumun nedenleri arasında nadir görülen bir hastalık olma, tanım ve tanı kriterlerinde yıllar içinde olan değişiklikler, tanı kodlarının standart olmaması ve araştırmalar arasında metodolojik farklılıklar yer almaktadır^{29,30}. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis tanı kriterleri, 2002 yılında yayınlanmış ATS/ERS uluslararası idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflandırma rehberinde günümüzdekine en yakın haliyle tanımlanmıştır. 2002 rehberinden sonra epidemiyolojik verilere ilişkin yayınlanan araştırmalar daha değerli bulunmaktadır. 2000 yılı sonrasında farklı ülkelerde yapılan 13 araştırmanın sistematik derlemesinde İPF prevalansının 0,5-27,9/100000, insidansının 0.22-8.8/100000 arasında değiştiği görülmüştür³¹.

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki prospektif araştırmada interstisyel akciğer hastalığı (İAH) insidansı 25,8/100.000 olarak bulunmuştur. İPF insidansı 100.000'de 4.69 olarak gösterilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı olgularının % 19.9'u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci hastalık olarak bulunmuştur³².

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis prevalansı yaşla birlikte artar ve ortalama tanı yaşı 66'dır. Yetmiş beş yaşın üzerinde prevelans 100.000'de 227'e kadar yükselmektedir³³. Türk Toraks Derneği'nin devam etmekte olan "Olağan İnterstisyel Pnömoni Kayıt Çalışması"nda 129 İPF tanısı olan hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olduğu gözlemlenmiştir. Bu olguların sadece %4.7'si 50 yaşın altında, %82.9'u ise 60 yaşın üstündedir. Olguların %83.7'si

erkek olup, erkek/kadın oranı 5.14'tür. Kadın olgular arasında 50 yaşın altında hasta hiç saptanmamıştır³⁴.

3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İdiyopatik pulmoner fibrozis her ne kadar etiyolojisi bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlansa da hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içilmesi, çevresel veya mesleki maruziyetler, otoimmünite, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel infeksiyonlardır³⁵. Yaş, İPF için en güçlü demografik risk faktörüdür Yaşlanmaya bağlı gelişen hücresel ve moleküler değişiklikler, İPF'de abartılı ve vaktinden önce gerçekleşir³⁶⁻³⁸.

Akciğer epitelini hedef alan çevresel etkenler; akciğer hasarı, yara iyileşmesi ve doku tamiri döngüsüne sebep olur. İPF ile ilişkili çevresel etkenler intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Sigara kullanılması hem sporadik hem de ailesel hastalıkta en tutarlı ekstrinsik çevresel etkindir. Tarım ve çiftçilik, hayvancılık, odun tozu, metal tozu, taş tozu ve silika gibi mesleki maruziyetlerde İPF gelişiminin daha fazla olduğu saptanmıştır^{39,40}.

Gastroözefageal reflü (GÖR) ve akciğer mikrobiyotası önemli intrinsik çevresel faktörler arasında yer alır. İPF'de GÖR prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir^{41,42}. Asit veya safra tuzları, pepsin, gıda parçacıkları, bakteri gibi gastrik sıvı bileşenlerinin patojenik olup olmadığı net değildir⁴³. Bu yüzden mikroaspirasyonların, pulmoner fibroz gelişimine neden olduğuna ilişkin tartışmalar sürmektedir. İntrinsik çevresel faktörlerden biri olan akciğer mikrobiyotası; bakteriler, mantarlar, virüsler ve bakteriyofajlardan oluşmaktadır. Epstein-Barr virüs, influenza, sitomegalavirus, kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs, herpes simpleks ve human herpes virüs gibi viral infeksiyonlarının fibrozis gelişimi veya akut alevlenmelerde rol aldığı düşünülmektedir. Ancak kesin kanıtlar bulunamamıştır^{44,45}. Bakteri yükündeki artış ve daha patolojik suşlarla oluşmuş mikrobiyomlar, İPF'de progresyon ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Epitel hasarına neden olan tüm bu risk faktörleriyle hastalığın patogenezi veya progresyonu arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için daha fazla kanıta ihtiyaç vardır⁴⁶.

4. Patogenez

İdiyopatik pulmoner fibroziste, genetik ve/veya çevresel risk faktörlerinin etkileşimiyle tekrarlayan mikrotravmalar yaşanmakta olan alveoler epiteli ve bazal membranı hasara uğratar. Mikro-travmalar; anormal epitelyal-fibroblast gelişimi, matriks üreten miyofibroblastların indüksiyonu sonucunda akciğer interstisyumunda remodeling başlatır⁴⁷.

İdiyopatik pulmoner fibroziste tip 1 alveolar epitel hücrelerinin hasarlanması ve kaybına tip 2 alveolar epitel hücrelerin disfonksiyonu eşlik eder⁴⁸. Tip 2 alveolar epitel hücrelerin disfonksiyonu; anormal doku yeniden şekillenmesi ve progresif pulmoner fibrozise yol açan hasarlı alveoler epitelin bozulmuş rejenerasyonunda önemli rol oynar. Hiperplastik tip 2 alveolar epitel hücrelerin aktivasyonu ile salınan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinler, dolaşımdaki fibrositleri aktive eder. Bu arada TGF- β (dönüştürücü büyüme faktörü beta), PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü) ve VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) gibi profibrojenik moleküller endotelyal, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Bu değişiklikler sonucunda fibroblastların sayısı artarak, bir bölümü de miyofibroblastlara dönüşerek aktif olarak kollajen sentezler. Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen depolanması meydana gelir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen depolanması, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin mimarisini bozarak bal peteği akciğeri oluşumu ile sonuçlanır^{36,49}.

5. Klinik ve Fizik Muayene

İdiyopatik pulmoner fibrozise ilişkin semptom ve bulgular genellikle sinsi seyirlidir ve bu durum tanıdaki gecikmenin nedenleri arasında yer almaktadır. Hastalardaki en belirgin semptomlar arasında kuru öksürük ve/veya ilerleyici efor dispnesi yer almaktadır. Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi (mMRC) dispne şiddetini nicel olarak değerlendirmek amacıyla rutin uygulanmalıdır⁵⁰. Efor dispnesi varlığı kondisyon kaybına, sigara içmeye, amfizem, kardiyovasküler hastalık veya obezite gibi komorbiditelere bağlanabilmektedir. İPF'ye eşlik eden sigara kullanımı ve erkek cinsiyet gibi ortak risk faktörleri de tanıda gecikmeye neden olmaktadır^{51,52}.

Retrospektif bir kohortta semptomların başlangıcından İPF tanısına kadar geçen ortalama süre 2,1 yıl olarak bulunmuştur⁵³. Hastaların %38'inin doğru tanıdan önce en az üç doktora

başvurduğu saptanmıştır^{54,55}. İPF hastalarının yaklaşık %80'inde inatçı ve öksürük kesici ilaçlara yanıt vermeyen kuru öksürük şikâyeti bulunmaktadır⁵⁶. İPF hastalarında öksürük sebebi olabilecek veya semptomu şiddetlendirebilecek diğer nedenler de araştırılmalıdır.

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis hastalarında ilk başvuru nedeni akut alevlenme de olabilir. Akut alevlenme, İPF dışı akut interstisyel akciğer hastalıklarıyla dikkatli tanısal ayrım gerektirmektedir⁴⁷.

Sistemik semptomların olması durumunda altta yatan olası bir bağ dokusu hastalığı (BDH), kronik hipersensitivite pnömonisi (HP), ilaca bağlı akciğer toksisitesi gibi hastalıklarının öncelikli düşünülmesi gerekmektedir. İlaç kullanımı, aile öyküsü, ayrıntılı maruziyet sorgulaması yapılmalıdır^{34,57}.

Fizik muayenede, genellikle bibaziler inspiratuvar ince-velkro raller duyulmakta ve hastaların yaklaşık %30'unda parmak çomaklaşması görülmektedir⁵⁸. Türk Toraks Derneği OİP Kayıt Çalışması'nda İPF hastalarının %92'sinde velkro raller ve %36'sında çomak parmak saptanmıştır³⁴. Hastalığın ilerleyen döneminde pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilmektedir. Bu hastalarda fizik muayenede pretibial ödem, hepatomegali ve boyun ven dolgunluğu saptanmaktadır⁵⁹.

6. TANI

a. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar testleri, İPF tanısı için genellikle spesifik değildir. İAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıkları dışlamak için kullanılır. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve siklik sitrulin içeren peptide karşı oluşan antikor düzeyine rutin olarak bakılmalıdır³⁴.

Serolojik testler çoğunlukla BDH'nin akciğer tutulumunun dışlanmasında faydalıdır. ANA yüksek titrelerde pozitif veya BDH lehine klinik bir bulgu var ise ayrıntılı antikor incelemesi yapılmalıdır. Bazı İPF hastalarında ise BDH tanı kriterlerini karşılamadan, %5-18 oranında RF pozitifliği ve %17-25 oranında düşük titrede ANA pozitifliği saptanabilir^{60,61}. Bu şekilde, subklinik otoimmün bozukluğunun özelliklerini taşıyan İPF hastalarında farklı bir klinik gidiş ve tedavi seçeneği olup olmadığı hâlâ tartışılmaktadır. Otoimmün hastalık kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak BDH ile ilişkili İAH şüphesi ve düşük otoantikor titreleri olan hastalarda ayırıcı tanı zorlaşmaktadır. 2015 yılında ERS – ATS tarafından, İAH

bulunan sistemik otoimmün hastalıkların klinik ve serolojik belirtileri ile karakterize fakat tanımlanmış BDH kriterlerini tam olarak karşılamayan bu durum için 'otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni' tanımı önerilmiştir⁶².

b. Solunum Fonksiyon Testleri

İdiyopatik pulmoner fibroziste, solunum fonksiyon testleri tipik olarak azalmış akciğer volümleri (total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm) ile karakterize olup restriktif paterndedir. Özellikle zorlu vital kapasite (FVC) takipte kullanılan güvenilir, tekrarlanabilir, önemli bir belirteçtir^{63,64}. Ancak eşlik eden amfizemi mevcutsa, restriktif ve obstrüktif kusurların beraber bulunması sonucunda tahmin edilen FVC değerleri yanlış bir şekilde normal görünebilmektedir⁶⁵.

Hafif hastalıkta akciğer volümleri korunmuş, FVC ve total akciğer kapasitesi normal sınırlarda olabilmektedir. İnflamasyon ve fibrozisin alveoler-kapiller alanda yaptığı destrüksiyon sonucu karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) görülen azalma hafif hastalıkta tek fonksiyonel anormallik olabilir. İPF hastalarında volüm ve gaz transfer ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi eşlik eden diğer patolojileri saptamada önemlidir. Bu amaçla FVC%/DLCO% oranı hesaplanabilir. İAH eşlik eden PH varlığında FVC%/DLCO% oranının arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda FVC%/DLCO% oranındaki eşik değer 1.4 veya 1.6 alınmıştır⁶⁶⁻⁶⁸. Difüzyon kapasitesindeki orantısız düşüşe bağlı FVC%/DLCO% oranı yüksek saptanan İPF hastaları, eşlik eden PH açısından ileri tetkik edilmelidir⁶⁹.

c. Egzersiz Testleri

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis hastalarında egzersiz testleri ile azalmış egzersiz toleransı, azalmış maksimal iş yükü, fizyolojik ölü boşlukta artış, parsiyel arteriyel oksijen basıncında düşme ve artmış alveolo-arteriyel gradiyent ile ilişkili bulgular saptanır⁷⁰. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ve 6DYT hastalık şiddetini belirleme ve takipte değerlidir⁷¹. KPET ile egzersiz sırasında devreye giren çok sayıda sistemin fonksiyonu değerlendirilebilmektedir. Egzersiz limitasyonuna neden olan sistem saptanabilmektedir⁷². Altı dakika yürüme testi noninvaziv, uygulaması basit bir test olup hastalığın seyrini izlemeye, prognozunu değerlendirmeye ve oksijen tedavisine ihtiyacı belirlemeye sıklıkla kullanılmaktadır.

d. Bronkoalveolar Lavaj Bulguları

İdiyopatik pulmoner fibroziste bronkoalveolar lavaj (BAL) bulgularının tanısal değeri yoktur; nötrofil ve eozinofil artışı görülebilir^{73,74}. Ancak BAL'daki hücre tiplerinin yüzdesinin prognoz ve tedavi yanıtıyla ilişkisi gösterilememiştir⁷⁵. Klinik ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) görünümüleri İPF için tipik olan hastalarda, tanı amacıyla BAL gerekli değildir. Tanı şüphesi olan hastalarda BAL'ın en önemli rolü kronik hipersensitivite pnömonisini dışlamaktır. Olası OİP paterni olan bazı hastalarda BAL uygun olabilir. BAL, deneyimli merkezlerde değerlendirilen bazı hastalarda multidisipliner tartışmadan önce yapılabilir. BAL sıvısında artan nötrofiller ve/veya lenfositöz yokluğunda İPF olası tanılardan biri olabilir⁷⁶.

e. Görüntüleme Yöntemleri

İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarının posterior anterior akciğer grafisindeki karakteristik bulgular, volüm azalması, bilateral bazal ve periferlerinde dominansı olmak üzere retiküler gölgelenmelerdir³⁴. İPF şüphesi olan her hastada YRBT'de OİP paterninin olup olmadığı araştırılmalıdır. Akciğer fibrozu, traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazi ve/veya bal peteği oluşumu tanımlandığında güvenle tanınır, ancak bal peteği görünümü paraseptal amfizemden ve fibrozisin hava boşluğu genişlemesinden ayırt edilmelidir. Bal peteği görünümü, kalın, belirginleşmiş duvarları olan tipik olarak 3-10 mm (bazen daha büyük) kümelenmiş hava kistleri şeklinde tanımlanmaktadır. Bal peteği görünümü çoklu veya nadiren tek sıra kist tabakası şeklinde görülür. Tek sıra görünüm, paraseptal amfizem veya fibrozisin hava boşluğu genişlemesinden ayrımı zorlaşır⁷⁷. Tipik olarak dorsal, bazal ve subplevral alanda bulunur. Bal peteği görünümü OİP paterninin ayırt edici özelliğidir ve kesin OİP diyebilmek için mutlaka bulunmalıdır.

Bal peteği görünümüyle traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazisinin yakından ilişkili olduğunu göstermiştir⁷⁸. Bal peteği oluşumu, fibrotik alveolar septanın kollapsı ve terminal hava yollarının dilatasyonundan sonra gelişen bronşiolar kistlere tekabül eder. OİP'de bronşektazi ve bronşiolektaziler periferik/subplevral alanda bronş ve bronşiolaların incelenerek devam etmemesi ve fibrozisle çekintilere uğraması ile meydana gelen hava yolu distorsiyonlarıdır. OİP'de traksiyon bronşektazisi irregüler variköz görünümündedir. Bu görünüm traksiyon bronşektazisini fibrozisle ilgisi olmayan bağımsız bronşektaziden ayırt etmeye

yardımcı olur⁷⁹. Fibrotik non-spesifik interstisyel pnömonide de traksiyon bronşektazisi sıklıkla görünmekte olup dilate bronşlar daha santraldir.

İdiyopatik pulmoner fibroziste pür buzlu cam opasiteleri ile fibrozisi gösteren retiküler patern üzerine oturmuş buzlu cam opasitesinin birbirinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi varlığı, bu iki durum arasında ayırım yapmaya yardımcı olur⁸⁰. Pür buzlu cam opasitesi OİP'nin tipik bir özelliği değildir. İPF'de akut alevlenmeyi düşündürmektedir⁸¹.

Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Solunum Derneği, Japon Solunum Derneği (JRS) ve Latin Amerika Toraks Derneği (ALAT) tarafından 2018 yılında yayınlanan İPF tanı rehberinde kullanılacak olan YRBT'nin teknik gereksinimleri belirtilmiştir. Aynı rehberde OİP radyolojik sınıflaması; OİP, olası OİP, belirsiz (indeterminate) OİP ve alternatif tanı grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (Tablo.1)⁸². 2022'de güncellenen rehberde OİP ve olası OİP modellerinin tek bir kategoride birleştirilmesi düşünülmüş ancak kılavuz komitesi küçük değişikliklerle dört kategoriyi muhafaza etmeye karar vermiştir⁷⁶. OİP ve olası OİP kategorilerinin birleştirilmesinin düşünülmesinin nedenleri aşağıdaki şekildedir:

1) YRBT'de olası OİP paterni ve OİP paterni olan hastaların benzer hastalık davranışı ve klinik seyirleri olduğuna dair artan kanıtlar vardır^{83,84}.

2) Olası OİP paterni olan hastalarda OİP'nin histolojik doğrulama olasılığı %80 ile %85 arasında değişmektedir^{85,86}.

3) Uygun klinik bağlamda, olası OİP paterni veya OİP paterni olan hastalarda İPF tanısını doğrulamak için OİP paterninin histopatolojik doğrulaması gerekli değildir^{82,87,88}.

Bu nedenlere rağmen, güncellenen kılavuzda birkaç nedenden dolayı iki model arasındaki farklılığı sürdürülmektedir⁷⁶. Bu durumun nedenleri aşağıdaki şekildedir:

1) Olası OİP'nin histopatolojik OİP ile korelasyonunu açıklayan çalışmalar uzman ortamlardan alınmıştır ve alternatif ortamlardaki korelasyon bilinmemektedir.

2) Olası OİP'li hastaların daha iyi sağkalıma sahip olabileceğini düşündüren kanıtlar vardır^{83,89}.

3) Histolojik OİP için, olası OİP BT paterninin prediktif değeri, OİP BT paterninden biraz daha düşüktür, bu da olası OİP BT paterninin, fibrotik HP gibi diğer fibrotik akciğer hastalıkları ile daha fazla örtüşme gösterebileceğini düşündürür.

4) Histopatolojik OİP için, olası bir OİP paterninin prediktif değerinin, nispeten hafif fibrozisi olan bireylerde ve daha genç bireylerde daha düşük olduğuna dair kanıtlar vardır⁹⁰. OİP paterni ve olası OİP paterni ayrı kalsa da alternatif bir tanı için klinik endişe olmadıkça histolojik doğrulama genellikle gereksizdir⁸⁸.

Tablo.1: İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısında radyolojik değerlendirme

OİP	Olası OİP	Şüpheli / Belirsiz OİP	Alternatif tanı
- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. Sıklıkla heterojen (bazen diffüz / bazen asimetrik) - Bal peteği ve traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi (Hafif buzlu cam, retiküler patern, pulmoner ossifikasyon üzerine eklenebilir)	- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. Sıklıkla heterojen (bazen diffüz / bazen asimetrik) - Retiküler patern ve periferik traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazisi - Hafif düzeyde buzlu cam olabilir	- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim - Hafif buzlu cam varlığına veya distorsiyona bağlı olabilecek ince retikülasyon (erken OİP paterni) * - Dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyolojiyi düşündürmeyecek akciğer fibrozisi	- Kistler - Belirgin mozaik görünümü - Buzlu camın baskın olması - Yaygın mikronodüller - Sentrilobuler nodüller - Nodüller - Konsolidasyon - Peribronkovasküler, perilenfatik dağılımın baskın olması - Üst veya orta lobda dağılımın baskın olması - Plevral plaklar, dilate özefagus, distal klavikula erozyonu, aşırı LAP, plörezi, plevral kalınlaşma
<i>LAP: lenfadenopati, OİP: olağan interstisyel pnömoni,</i> * 2018 rehberinde tanımlanan "erken OİP paterni" tanımı kaldırılmıştır. "OİP için belirsiz" tanımı , YRBT özelliklerinin OİP veya olası OİP kriterlerini karşılamadığı ve açıkça alternatif bir tanı düşünülmediği durumlar için geçerlidir.			

f. Cerrahi Akciğer Biyopsisi

2018 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT tarafından yayınlanan İPF tanı rehberinde yeni saptanmış İAH olan ve klinik olarak İPF'den şüphelenilen, YRBT'de olası OİP, belirsiz OİP veya alternatif tanı paterni bulunup doku biyopsisi gereken hastalar için histopatolojik doğrulama önerilmekteydi⁸². Güncellen tanı rehberinde, YRBT'de OİP paterni ve olası OİP paterni ayrı kategorilerde sınıflandırılmasına rağmen (Tablo.1), bu sınıflandırmalar için tanısal yaklaşımlar benzerdir. Alternatif tanı için klinik endişe olmadıkça histopatolojik doğrulama önerilmemektedir⁷⁶.

Histopatolojik doğrulama önerilen olgularda orta lob ve lingula (nonspesifik fibrozis daha fazla olduğundan) dışında normal – hafif – orta tutulum görülen en az 2 veya 3 farklı lobdan multipl cerrahi akciğer biyopsisi alınması önerilmekteydi⁸². 2018 yayınlanan rehberde İPF'nin yamalı tarzda yerleşimi nedeniyle transbronşiyal kriyobiyopsi (TBKB) ile uygun örnek alınmasındaki kısıtlılıklar ele alınmıştı⁸². Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide olası OİP, belirsiz OİP veya alternatif tanı paterni olanlarda TBKB lehine veya aleyhine öneri yapılamadı⁸². Güncel rehberde, TBKB deneyimli merkezlerde cerrahi biyopsiye alternatif olarak önerildi^{76,91}.

Cerrahi akciğer biyopsi kararı multidisipliner yaklaşımla, hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak, hastaya özgü olmalıdır. Kesin tanı elde etmekle kazanılacak yararın cerrahi girişim riskinden daha fazla olmasına dikkat edilmelidir.

g. Histopatolojik Bulgular

İdiyopatik pulmoner fibrozisin histopatolojik özelliği, normal akciğer dokusu, interstisyel inflamasyon, fibroblastik odak ve bal peteği alanlarının iç içe girmesiyle heterojenite gösteren OİP paternidir. Histopatolojik değişiklikler sıklıkla subplevral ve paraseptal alanlarda gözlenir. 2018 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT tarafından yayınlanan İPF tanı rehberinde histopatolojik bulgularının 'OİP', 'olası OİP', 'belirsiz OİP' ve 'alternatif tanı' olarak sınıflandırılması önerilmektedir (Tablo.2)⁸².

Güncellenen tanı rehberinde, deneyimli merkezlerde yapılan TBKB'nin, belirsiz tipte İAH olgularında histopatolojik tanı için cerrahi biyopsiye kabul edilebilir bir alternatif olduğu belirtilmiştir⁷⁶. Cerrahi akciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında, çoğu vakada sınırlı subplevral akciğer parankimi örnekleme göz önüne alındığında, transbronşiyal kriyobiyopsinin kesin bir

OİP paterninden ziyade, olası bir OİP paternini göstermesi daha olasıdır⁹². Bununla birlikte, yamalı fibroz, fibroblast odakları ve alternatif bir tanı gösterecek özelliklerin yokluğunun kombinasyonu, transbronşiyal kriyobiyopside olası OİP paternini tanımlamak için genellikle yeterlidir⁹¹. OİP ve olası OİP sınıflandırılmasının multidisipliner tartışma bağlamında birleştirmesi önerilmektedir⁷⁶.

Tablo.2: İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısında histopatolojik değerlendirme

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

OİP: olağan interstisyel pnömoni, HP:hipersensitive pnömonisi, LAM: Lenfanjiyoleyomiyomatozis

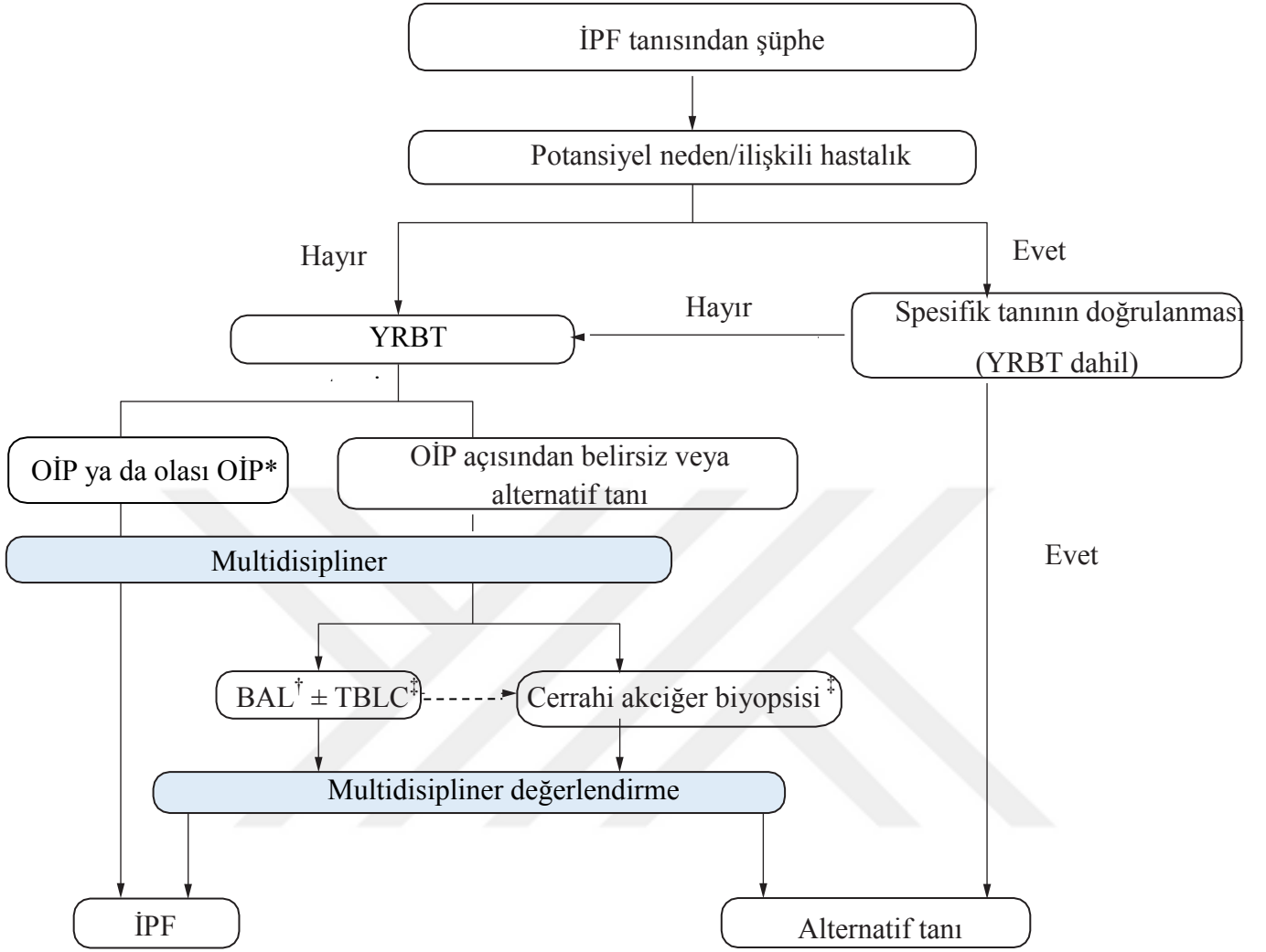
*Granülomlar, hyalen membranlar (bazı hastalarda ortaya çıkan İPF'nin akut alevlenmesi ile ilişkili durumlar dışında), belirgin hava yolu merkezli değişiklikler, ilişkili fibrozisin olmadığı interstisyel inflamasyon alanları, belirgin kronik fibröz plörit, organize pnömoni.

7. Tanı Algoritmaları

İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısı için detaylı anamnez, fizik muayene ve sonrasında invaziv olmayan tanı yöntemlerinden invaziv tanı yöntemlerine doğru bir akış izlenmesi gerekmektedir. İPF tanısını kesinleştirmek için klinik, radyolojik ve patolojik olarak multidisipliner değerlendirme yapılmalıdır. Multidisipliner yaklaşımın tanıda %50'den fazla oranda değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir⁹³. 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF tanı rehberinde tipik klinik prezentasyon varlığında (İleri yaş, sigara öyküsü, başka nedenlerle açıklanamayan ilerleyici dispne, bibaziler velkro raller, çomak parmak), YRBT'de tipik OİP paterni ile OİP'in diğer olası nedenleri dışlanmışsa multidisipliner bir yaklaşım içinde biyopsi olmaksızın klinik olarak İPF tanısı konulabileceği belirtilmiştir⁸². Güncellen rehberde tanı algoritmasındaki en önemli değişiklik, YRBT'de olası OİP paterni olan hastaların artık OİP paternindekilere benzer şekilde yönetilmesidir⁷⁶. Tanısal yaklaşım 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF tanı rehberinde şematik olarak özetlenmiştir (Şekil.1).

Güncel rehberdeki YRBT ve histopatolojik patern kombinasyonlarındaki en önemli değişiklik ise alternatif tanıyı düşündüren YRBT paterni ile histopatolojik açıdan olası OİP bulunan hastalarda tanı, eskiden İPF dışı kabul edilirken yeni kılavuzda İPF açısından belirsiz olarak güncellendi⁷⁶. 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF tanı rehberinde önerilen YRBT ve histopatolojik bulguların kombinasyonları Tablo 3'te verilmiştir

Şekil.1: İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Tanısal Algoritma



*Radyolojik olarak olası OİP paterni olan hastalar, uygun klinik ortamda (60 yaşında, erkek, sigara içen) akciğer biyopsisi ile onaylanmadan multidisipliner tartışmadan sonra İPF tanısı alabilir. Olası OİP paterni olan bazı hastalarda BAL uygun olabilir.

†BAL, deneyimli merkezlerde değerlendirilen bazı hastalarda multidisipliner tartışmadan önce yapılabilir.

‡Transbronşiyal akciğer kriyobiopsi, metinde açıklandığı gibi, uygun uzmanlığa sahip merkezlerde ve/veya bazı hasta popülasyonlarında cerrahi akciğer biyopsisine tercih edilebilir.

Transbronşiyal kriyobiopsiye tanısal olmayan bulguları olan bazı hastalarda, sonradan cerrahi akciğer biyopsi uygulanabilir.

BAL:Bronkoalveolar lavaj, İPF:İdiyopatik pulmoner fibrozis

OİP:Olağan interstisyel pnömoni, YRBT:Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

Tablo.3: Radyolojik ve histopatolojik paterne göre idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı

Klinik olarak şüphelenilen İPF *		Histopatolojik paterni			
		OİP	Olası OİP	Belirsiz	Alternatif tanı
YRBT paterni	OİP	İPF	İPF	İPF	İPF değil
	Olası OİP	İPF	İPF	İPF (olası)*	İPF değil
	Belirsiz	İPF	İPF (olası)*	Belirsiz**	İPF değil
	Alternatif tanı	İPF (olası)*	Belirsiz**	İPF değil	İPF değil

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, OİP: Olağan interstisyel pnömoni

* Olası İPF; 50 yaşından büyük erkek veya 60 yaşından büyük kadın hastada ≥ 4 lobda hafif ya da ≥ 2 lobda traksiyon bronşektazi / bronşiolektazisi, 70 yaşın üzerindeki hastada %30'dan fazla retikülasyon, bronkoalveolar lavajda lenfositöz yokluğu ile birlikte veya değil, nötrofil sayısının artmış olması, multidisipliner yaklaşım ile İPF tanısı konulması

** Belirsiz; Yeterli bir biyopsi ile İPF değil denilemiyorsa, Yeterli bir biyopsi varlığında multidisipliner yaklaşım ile alternatif bir tanı konulamıyorsa

Raghu, Ganesh, et al. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 205.9 (2022): e18-e47

8. Ayırıcı Tanı

İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısının temel özelliği radyolojik ve/veya patolojik olarak OİP paterninin gösterilmesidir³⁸². Ancak OİP paterni sadece İPF'ye özgü bir bulgu değildir. İPF ayırıcı tanısında OİP paterni yapabilecek diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler, bağ doku hastalıkları, asbestozis, ilaçlar, mesleksi ve çevresel nedenlerin dışlanması gerekmektedir. (Tablo.4)

Tablo.4: Olağan interstisyel pnömoni ilişkili hastalıklar

•	Kronik hipersensivite pnömonisi
•	Bağ dokusu hastalıkları (ör: romatoid artrit, sistemik sklerozis, idiyopatik inflamatuvar miyozit)
•	Asbestozis
•	İlaç toksisiteleri (Amiodaron, metotreksat, nitrofurantoin, bleomisin gibi fibrozis yapanlar)

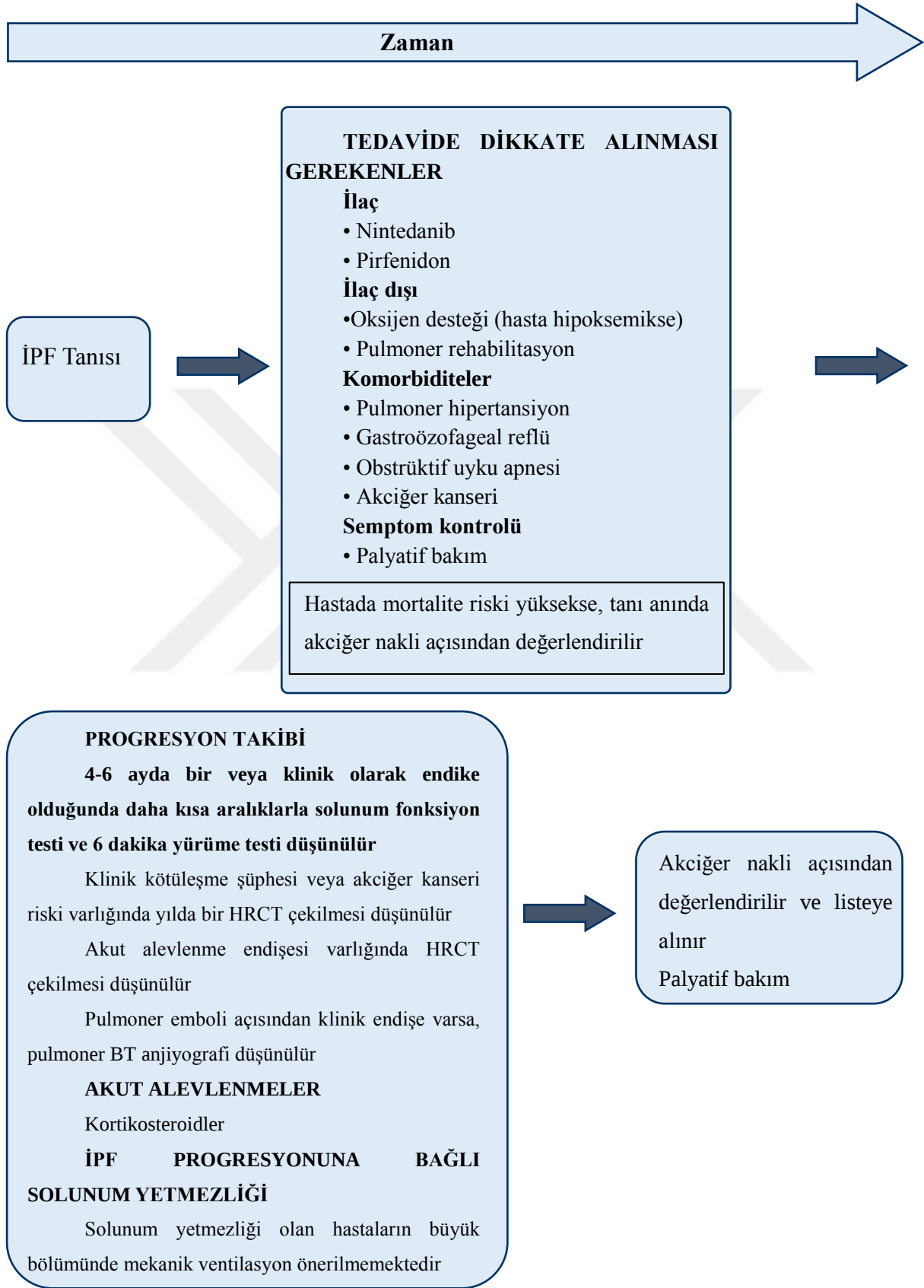
9. Tedavi

İdiyopatik pulmoner fibrozisin henüz küratif tedavisi yoktur. Bugüne kadar uygulanan tüm immünsupresif (prednizon, azatioprin, siklofosfamid), antioksidan (glutasyon, N-asetilsistein), azatioprin ile yapılan üçlü kombinasyon tedavilerinin hastaya klinik fayda sağlamadığı hatta zarar verdiği bilinmektedir^{94,95}.

İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisindeki son yıllardaki en önemli gelişme akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların geliştirilmesidir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalar, antifibrotik tedavinin (nintedanib ve pirfenidon), atak sayısını, FVC ve 6DYM’indeki yıllık kaybı azalttığını, yaşam kalitesinde ise artış sağladığını göstermektedir⁹⁶⁻⁹⁹. Meta-analizler antifibrotik tedavinin mortaliteyi azaltabildiğini ve progresyonsuz yaşam süresinde artış sağladığını ortaya koymuştur^{100,101}.

İdiyopatik pulmoner fibroziste tedavi hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yaklaşımları içermelidir. Hastalar PH, GÖR, obstrüktif uyku apne ve akciğer kanseri gibi mevcut komorbiditeler açısından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Hastalar symptom kontrolünde (öksürük, dispne ve/veya anksiyete) palyatif bakımından fayda görebilir. İPF’nin klinik yönetimi ve tedavisinde hastanın beklentileri, istekleri göz önüne alınmalıdır. İPF’de transplantasyon için hasta referansının, tanı konduğu zaman yapılması gerektiği düşünülmektedir. Çünkü İPF hastaları çoğu kez bekleme listesindeyken kaybedilmektedir. O nedenle hastalığın gerçek anlamda farmakolojik tedavisi olmadığına göre, ek hastalığı ve mutlak kontrendikasyonu olmayan her orta-ağır İPF hastasına transplantasyon tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır¹⁰². İPF progresyonu açısından hastalar, 3-6 ayda bir veya klinik gereklilik halinde daha kısa aralıklarla değerlendirilmelidir³. İPF’nin klinik yönetimi, 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF tanı rehberinde şematik olarak özetlenmiştir (Şekil.2).

Şekil.2: İPF'nin klinik yönetimine dair şematik yolak



Hastalar, tüm aşamalarda olası kayıt açısından mevcut klinik çalışmalardan haberdar edilmelidir.

Pirfenidon, TGF- β ve TNF- α inhibisyonu ile kollajen ve ekstraselüler matriks üretimini azaltarak, fibroblast proliferasyonunu engelleyerek antiinflamatuvar ve antifibrotik etki göstermektedir¹⁰³. Tedaviye düşük doz ile başlanır ve haftalık doz titrasyonları ile tolere edilebilen doza yükseltilir. Tam dozda (2000 mg/gün tablet veya 2403 mg/gün kapsül) kullanımı hedeflenmektedir. Tam dozu tolere edemeyen hastalar etkili minimum dozun (1200 mg/gün) üzerinde kullanılmalıdır^{34,104}. Yan etkileri azaltmak amacıyla yemeklerle alınması önerilir. En sık görülen yan etkiler; döküntü, fotosensitivite, anoreksi, bulantı, kusma ve hepatotoksisitedir⁹⁷. Ağır böbrek (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve karaciğer yetersizliği olanlarda kullanılmamalıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları periyodik olarak izlenmelidir.

Nintedanib, bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Antifibrotik etkisini, FGF, VEGF, PDGF gibi fibrojenik büyüme faktörü yollarını reversibilite şekilde bloke etmesi sonucunda, fibroblast proliferasyonu ve hücre dışı matriks yapımını önleyerek göstermektedir¹⁰⁵. Nintedanib dozu günde iki kez, on iki saatte bir 150 mg'dır. Pirfenidon gibi yemekle birlikte kullanılması önerilmektedir. Nintedanibin en sık görülen yan etkisi diyaredir⁹⁶. Bu durumda tedaviye lopermid eklenebilir. Yan etkiler kontrol altına alınamadığı durumlarda doz günde iki kez 100 mg'a düşürülebilir.

Literatürde pirfenidon ve nintedanibin etkinliğini karşılaştıran randomize çalışmalar mevcut değildir. Yapılan meta-analizler etkinliklerinin benzer olduğunu göstermektedir^{106,107}. Nintedanibe duyarlılık, tromboembolik veya kardiyovasküler hastalık öyküsü, oral antikoagülan tedavisi, soya veya fıstık alerjisi, geçirilmiş ya da planlanmış operasyon, güçlü p-glikoprotein inhibitörleri ya da indükleyicileriyle birlikte kullanımı durumunda öncelikli olarak pirfenidon tedavisi düşünülmelidir¹⁰⁸. Nintedanib tedavi ise pirfenidona duyarlılık, şiddetli böbrek yetersizliği, güneş alerjisi öyküsü veya kişinin güneşe maruz kalabilecek işi olması, fluoksamin gibi sitokrom P450 1A2 inhibitörleri ya da indükleyicileri kullanımında öncelikli tercih edilmelidir¹⁰⁹. Tedavi seçimini yaparken eşlik eden komorbidite, hastanın tercihi, tolerasyonu ve yan etki profili göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT); yaşam kalitesini arttırmak, fiziksel aktivitesinin korunmasını sağlamak ve hipoksemiye sekonder pulmoner hipertansiyonu önlemek veya geciktirmek amacıyla istirahat ve uyku sırasında hipoksemisi olan hastalara önerilmektedir¹¹⁰.

Pulmoner rehabilitasyon, kronik solunum hastalığı nedeniyle semptomatik, egzersiz kapasitesi azalmış, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaşayan, yaşam kalitesi bozulmuş olgularda fiziksel ve sosyal performansı kişinin sahip olabileceği en iyi düzeye çıkarmayı hedefleyen, bireysel ihtiyaçlar doğrultusunda yapılandırılan, multidisipliner bir tedavi

yaklaşımıdır¹¹¹. Sistematik bir derlemede, pulmoner rehabilitasyonun İPF hastalarının egzersiz kapasitesinde artış, yaşam kalitesinde iyileşme ve dispne algısında azalma sağladığı gösterilmiştir¹¹². Psikososyal yardım, hastalık hakkında bilgilendirme eğitim ve beslenme önerileri, İPF hastalarının yaşam kalitesini arttıran destek tedavilerdir¹¹³.

Akciğer transplantasyonu mutlak kontrendikasyonu olmayan her, orta-ağır İPF hastasına, tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır. Transplantasyon açısından en uygun adaylar transplant varlığı ve yokluğundaki sağkalım olasılıklarına bağlı olarak belirlenir. Nakil bekleme listesindeki İPF hastalarında 6DYM'nin bağımsız ve güçlü bir mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir¹¹⁴.

10. Akut Alevlenme

İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısı ile izlenen ya da yeni tanı almış olan hastalarda, klinik olarak dispnede akut kötüleşme, radyolojik olarak zemindeki OİP paterni üzerine yeni eklenen bilateral buzlu cam dansiteleri ve/veya konsolidasyon görünümleri akut alevlenme olasılığını akla getirir¹¹⁵

Uluslararası Akut Alevlenme Çalışma Grubu (International Multidisciplinary Working Group) idiyopatik olan ve olmayan hastaların klinik, radyolojik, patolojik ve prognostik benzerlikler göstermeleri nedeniyle İPF-akut alevlenmesinde idiyopatik olma koşulunu ortadan kaldırılıp “idiyopatik” ve “tetiklenmiş” şeklinde bir alt gruplama tanımlamıştır. Güncellenen tanımlamaya göre İPF akut alevlenmesi; son 1 ay içerisinde dispnede ani kötüleşme ve yeni eklenmiş diffüz alveoler anormallikler ile karakterizedir. Ek olarak akut dispneye sebep olabilecek plevral efüzyon, pnömotoraks ve pulmoner tromboemboli gibi parankim dışı nedenlerin ve izole kalp yetmezliği, pulmoner konjesyon durumlarının dışlanması gerekmektedir¹¹⁶.

Akut alevlenmelerde tedaviye en kısa sürede başlanılmalıdır ancak tedavi algoritmasıyla alakalı bir görüş birliği yoktur. Genellikle hastaneye yatış gerektirir. Tedavi önerileri arasında en çok kabul göreni destek tedavisinin optimal şekilde verilmesi ve kortikosteroid tedavi (pulse metil prednizolon ve devamında doz azaltımı) başlanmasıdır³⁴. Oksijen tedavisi ve ihtiyaç halinde non-invaziv mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır¹¹⁷. Gerektiğinde fırsatçı enfeksiyonları da göz önünde bulundurularak, geniş spektrumlu antibakteriyel ve antiviral ajanların başlanması düşünülmelidir^{118,119}

Akut alevlenmelerde kısa dönem mortalite oranı %50 civarındadır^{115,120}. Mekanik ventilasyon ihtiyacında ise mortalite oranı %90 üzerindedir¹¹⁶. Bu nedenle akut alevlenme ilişkili risk faktörlerin tanımlanması önemlidir.

11. İzlem ve Prognoz Belirteçleri

İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarının deneyimli merkezlerde düzenli aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir. Hastalığın klinik seyri değişkendir. Bazılarında hızlı, bazılarında daha yavaş seyredebilir. Klinik seyrin değişkenliği nedeniyle hastaların takibi, tedavisi ve transplantasyona yönlendirileceği zamanın belirlenebilmesi için prognoz ve mortaliteyle ilişkili belirteçler tanımlanmıştır. Erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içme öyküsü, düşük vücut kitle indeksi ve tanı sırasında şiddetli nefes darlığının eşlik etmesi İPF’de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir^{120,121}. Tanı sırasında YRBT’de kesin veya olası OİP paterni bulunması, fibrozis bulgularının geniş ölçekte olması, histopatolojik olarak fibroblastik odak sayısının fazlalığı da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir¹²¹. İPF’de progresyon hem transvers hem de koronal düzlemlerde OİP paterninin artmasıyla kendini gösterir¹²²⁻¹²⁴. İPF’nin progresyonunda bal peteği kistlerinin boyutu ve sayısı artar. Traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazinin progresyonu, İPF’de mortalitenin güçlü bağımsız bir öngördürücüsüdür¹²⁵.

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında başlangıçtaki FVC ve DLCO değerlerin düşük olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ancak takipte olan değişimler daha doğru prognostik değerlendirme sağlamaktadır⁶⁵. Altı aydan daha uzun bir sürede bazal değerine göre FVC’de $\geq$ %10 veya DLCO’da $\geq$ %15 azalma kötü prognozla ilişkilendirilmiştir¹²⁶. 6DYM’nin tanı anında <250m olması ve/veya 24 haftada >50m düşüş olması mortaliteyi bağımsız olarak öngörmektedir^{6,9,16}.

Güncellenen rehberde, İPF çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda progresif pulmoner fibrozis için fizyolojik kriterler tanımlanmıştır⁷⁶. Fizyolojik kriterler, hastalığın ilerlemesi progresyon gösteren fibrozise atfedilebilirse, aşağıdaki bulgulardan birinin varlığı olarak tanımlanmıştır^{76,127-129}:

1. Takipten sonraki 1 yıl içinde FVC’de $\geq$ %5’lik mutlak düşüş.
2. Takipten sonraki 1 yıl içinde DLCO’da $\geq$ %10’luk mutlak düşüş

İdiyopatik pulmoner fibrozisi evrelemek ve mortaliteyi öngörmek amacıyla demografik, klinik, fizyolojik ve radyolojik parametrelerin kombinasyonlarını içeren skoreleme sistemleri tanımlanmıştır. Wells ve ark. tarafından geliştirilen DLCO, FVC ve FEV1(Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm) kullanılarak hesaplanan kompozit fizyolojik indeksi (CPI), YRBT’deki

fibrozis yaygınlığı ile ilişkilidir¹³⁰. CPI skorunun 41 üzerinde olmasının, prospektif kohort ($p=0.0071$) ve retrospektif bir kohort ($p=0.042$), 3 yıllık sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkisi saptanmıştır^{131,132}. Kombine fibrozis ve amfizem (KPFA) olgularının da dahil edildiği çalışmada, 12 aylık izlemde CPI skorunda 5 puanlık artışın mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir¹³³.

Ley ve ark. tarafından klinik ve fizyolojik değişkenlere dayalı basit ve çok boyutlu GAP (cinsiyet, yaş ve fizyoloji) evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo.5)¹²⁰. GAP evreleme sistemi, İPF hastalarında mortaliteyi öngörmeye kullanımı yaygın olarak kabul görmektedir¹³⁴. GAP evreleme sisteminde, GAP indeks skoruna göre hastalar üç ayrı grupta incelenir. Artmış evreler hastalığın mortalitesinin daha yüksek olduğunu işaret eder. GAP indeksinin üç ağırlık evresine göre, 1 yıllık ölüm riski sırasıyla %6, %16 ve %39 olarak bulunmuştur¹³⁵.

Tablo.5: GAP indeksi ve evreleme sistemi

Öngörü parametresi			Puan
G (Cinsiyet)	Kadın		0
	Erkek		1
A (Yaş-Yıl)	<60		0
	61-65		1
	> 65		2
P (Fizyoloji)	FVC (% predikte edilen)		
	> 75		0
	50-75		1
	< 50		2
	DLCO (% predikte edilen)		
	> 55		0
	36-55		1
	< 36		2
	yapamayan		3
Olası Toplam Puan			0-8
Evre	1	2	3
Puan	0-3	4-5	6-8

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite,

Ley, Brett et al. "Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 183,4 (2011): 431-40

12. Komorbiditeler

Pulmoner ve ekstrapulmoner komorbidite varlığı prognozu ve mortaliteyi olumsuz etkilemesine rağmen taranma yöntemi konusunda standart öneri yoktur³. İPF’de komorbiditelerin oranı, çalışmalarda metodoloji farklılıkları nedeniyle net olarak bilinmemektedir¹³⁶. Ancak yapılan çalışmalar İPF’de komorbiditelerin genel popülasyondan belirgin olarak daha yüksek olduğunu ve olgulara çoğunlukla ikiden fazla sayıda komorbiditenin eşlik ettiğini göstermişti³⁴. Pulmoner ve ekstrapulmoner komorbid durumların varlığı hastalık prognozunu olumsuz etkilemektedir ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur¹³⁷. En sık görülen komorbiditeler Tablo.6’da gösterilmiştir.

Tablo.6: İdiyopatik pulmoner fibroziste komorbiditeler

Pulmoner Komorbiditeler	Ekstrapulmoner Komorbiditeler
Pulmoner hipertansiyon	Gastroözefageal reflü
Kombine pulmoner fibroz ve amfizem	Uyku ile ilişkili hastalıklar
Venöz tromboembolizm	Konjestif kalp yetmezliği
Akciğer kanseri	Koroner arter hastalığı
	Diabetes mellitus

Okumuş G, Bingöl Z. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derneği*. 2018;2

B. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Pulmoner Hipertansiyon

İdiyopatik pulmoner fibroziste görülen PH, yakın zamanda güncellenen Avrupa Kardiyoloji ve Solunum Derneği (ESC/ERS) Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu’nda da önceki kılavuzlara benzer şekilde akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı Grup 3 PH’de yer almaktadır¹³⁸⁻¹⁴⁰. ESC/ERS 2015 pulmoner hipertansiyon kılavuzunda PH, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile belirlenen, dinlenme konumundaki ortalama pulmoner arter basıncının (PABort) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştı¹⁴⁰. Güncel kılavuzda, sağlıklı bireylerde pulmoner arter basıncı üst limitine ilişkin kanıtlar ve prognozu etkileyebilecek anormal basınç artışı olduğu halde tedavisiz bırakılan olgular nedeniyle PH tanımı için PABort >20 mmHg değerinin sınır olarak alınması önerilmiştir¹³⁹

Grup 3 PH patogenezindeki temel mekanizmanın, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon olduğu düşünülmektedir¹⁴¹. Eşlik eden hastalıklar tablonun daha da ilerlemesine katkıda

bulunur¹³⁶. İAH ile ilişkili PH'nin altında yatan ek mekanizmalar arasında; progresif parankimal fibrozise bağlı vasküler yıkım, vasküler inflamasyon, perivasküler fibrozis, trombotik anjiyopati ve endotel disfonksiyonu yer almaktadır^{142,143}.

Yapılan çalışmalarda, İPF hastaları arasında PH prevalansı %3 ile %86 arasında değişmektedir; bununla birlikte çoğunlukla sıklığı %30 ile %50 arasında olma eğiliminde bulunmuştur^{27,140}. Çalışmalardaki farklı hasta popülasyonları, hastalık şiddetindeki farklılıklar, PH tanı yönteminin ve kriterinin farklı olması prevalansın geniş aralıkta olmasına neden olmaktadır. Transtorasik ekokardiyografiyle (EKO) ile yapılan çalışmalarda daha yüksek PH prevalansı saptanmıştır¹⁴⁴. Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen PABort >25 mmHg olan erken evredeki hasta oranı %8 -15 arasında değişmektedir^{26,145}. Son dönem hastalarda ise prevalansın %60'ın üzerine çıktığı görülmektedir¹⁴⁶. Bu hastaların %9'unda ağır pulmoner hipertansiyon (PABort>40 mmHg) görülmektedir¹⁴⁷. Ancak, PH şiddeti ile solunum fonksiyonları ve radyolojik olarak fibrozis yaygınlığı arasında sınırlı bir ilişki mevcuttur^{26,147-149}.

Ağır PH saptanan olgularda Grup 1 ve Grup 3 PH ayrımını yapmak çok güç olabilir. Bu hastaların uzman merkezlere yönlendirilmesi özellikle önemlidir¹⁴⁰. Tanının kesinleştirilmesinde altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Fakat kateter yapılması hastanın tedavisi veya hastalık yönetimi açısından bir değişikliğe neden olmayacaksa SKK yapılması önerilmez. Bu hastalarda sağ kalp kateterizasyonunun transplantasyon planlandığında, altta yatan sol kalp hastalığı şüphesinde, klinik çalışmalara katılım veya spesifik tedavi kullanılması açısından aday hasta değerlendirilmesi durumlarında yapılması önerilmektedir^{140,150}. İPF hastalarında PH'den şüphelenilmesi halinde EKO ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis ve PH'deki semptomların benzerlik göstermesi nedeniyle İPF tanısı olan bir hastada PH gelişimi kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu sebeple İPF'de PH varlığını öngören non-invaziv parametreler araştırılmıştır. Klinik araştırmadan elde edilen sonuçların analizinde PH tanısı alan İPF olgularında 6DYM, istirahat ve test sırasındaki en düşük satürasyon değerleri anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır²⁶. İPF hastalarına 6 DYT sonrasındaki 1 dakika içinde 13 veya altında kalp atım hızı düzelmesinin pulmoner hipertansiyonu öngördüğü gösterilmiştir²⁰.

C. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Altı Dakika Yürüme Testi

İlk yürüme testi 1963'te Balke tarafından sağlıklı bireylerin fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir¹⁵¹. Süreçte farklı sürelerde uygulandıysa da kronik akciğer hastalığı olan bireylerde tekrarlanabilirliği, uygulama kolaylığı ve duyarlılık bakımından en uygun süre 6 dakika olarak belirlenmiştir¹⁵². 6DYT'de hastalar, egzersiz yoğunluk düzeylerini kendileri seçmekte ve kardiyopulmoner egzersiz testinin aksine, maksimal egzersiz kapasitesine ulaşamamaktadırlar⁵. Ancak, günlük yaşamdaki aktivitelerin çoğu submaksimal efor ile altı dakika içerisinde gerçekleştirilebildiğinden, 6DYT hastaların günlük yaşamlarındaki fonksiyonel kapasitelerini daha iyi yansıtmakta ve yaşam kalitesi ölçekleri ile daha iyi ilişki göstermektedir^{5,16,153-155}. Kardiyopulmoner egzersiz testi ve 6DYT dışındaki diğer alan testleri de (artan hızda mekik yürüme testi ve endürans mekik yürüme testi) egzersiz ve/veya fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmektedir. Ancak 6DYT, klinik araştırmalarda en fazla deneyimin kazanıldığı ve en yaygın kullanılan egzersiz testidir^{140,156}.

2002 yılında ATS tarafından yayınlanan rehberde kardiyovasküler ve akciğer hastalığı olan kişilerde 6 dakika yürüme testinin klinik uygulamalarını standardize etmek amaçlanmıştır⁵. 2002 ATS rehberi, test başlangıcında ve bitiminde hastaların parmak ucu oksijen satürasyonu (SpO₂), kalp hızı (KH), kan basınçları ve Borg skalasına göre dispne ve yorgunluk değerleri ile toplam yürüme mesafeleri ölçülmesini önermiştir⁵. 2014 ERS / ATS raporu egzersize bağlı desatürasyonun doğru ölçümü için 6DYT sırasında satürasyonun sürekli izlemine tavsiye etmiştir¹⁸. 2002 ATS rehberinde, 6DYT için bildirilen mutlak kontrendikasyonlar içerisinde son bir ay içerisinde unstabil anjina veya miyokardiyal enfarktüs geçirme yer almaktadır. Göreceli kontrendikasyonlar içerisindeyse istirahat kalp hızının 120 atım/dk üzerinde olması, sistolik kan basıncının 180 mmHg üzerinde olması, diastolik kan basıncının 100 mmHg üzerinde olması yer almaktadır⁵. 2014 yılındaki ERS ve ATS teknik standartlar raporundaki mutlak ve göreceli kontrendikasyon Tablo.7'de mevcuttur¹⁸. 6DYT'yi acil sonlandırma kriterleri arasında; göğüs ağrısı, tolere edilemeyen nefes darlığı, bacak krampları, sendeleme, morarma, soluklaşma ve terleme yer almaktadır⁵.

Altı dakika yürüme testi kılavuzların önerdiği standartlara göre uygulandığında bile, testin duyarlılığına ve nesnellğine etki eden birçok çevresel ve kişiye ait faktör bulunmaktadır^{5,18}. 2022 rehberinde tanımlanan 6 DYT değişkenlik nedenleri Tablo.8'de mevcuttur.⁵ Sağlıklı yetişkinlerde yaş, boy, kilo ve cinsiyetten bağımsız olarak 6DYM'yi

etkilemektedir. Bu nedenle testin sonucunu etkileyen faktörlerin yer aldığı popülasyon bazlı referans denklemler geliştirilmiştir¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Bu denklemlerden en çok kullanılanı Enright-Sherrill Formülü'dür. Bu formül ile kişinin beklenen 6DYM, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) verileri kullanılarak hesaplanır¹⁵⁷. İPF'de tanımlanan referans denklemlerin kullanımı doğrulanmamıştır¹⁶.



Tablo.7: Altı dakika yürüme testi kontrendikasyonları

MUTLAK KONTRENDİKASYONLAR	GÖRECELİ KONTRENDİKASYONLAR
Son 5 gün içerisinde geçirilmiş akut MI	Sol koroner arterde veya buna eşdeğer düzeyde koroner stenoz
Unstabil anjina	Orta düzeyde stenotik kapak hastalığı
Hemodinamiyi bozan veya semptomatik kontrolsüz aritmiler	Şiddetli tedavisiz istirahat HT (sistolik>200 mmHg, diastolik >120mmHg)
Senkop	Taşiaritmi veya bradiaritmi
Akut endokardit	Yüksek derece AV blok
Akut miyokardit veya perikardit	Hipertrofik kardiyomiyopati
Semptomatik şiddetli aort stenozu	Anlamlı PH
Kontrolsüz kalp yetersizliği	İlerlemiş veya komplike gebelik
Akut pulmoner emboli veya pulmoner infarkt	Elektrolit bozuklukları
Alt ekstremitelerde tromboz	Yürümeye engel olacak ortopedik bozukluk
Dissekan anevrizma şüphesi	
Kontrolsüz astım	
Pulmoner ödem	
Oda havasında SpO ₂ <%85 *	
Akut solunum yetersizliği	
Egzersiz yapmasını etkileyecek kalp veya akciğer dışı diğer hastalıklar (Örneğin; infeksiyon, böbrek yetersizliği, tirotoksikoz)	
Kooperasyona engel olan mental durum bozukluğu	
<i>*Test oksijen desteğiyle yapılabilir.</i> <i>MI: Miyokardiyal enfarktüs, SpO₂: Parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu,</i> <i>HT: Hipertansiyon, AV: Atriyovenriküler, PH: Pulmoner hipertansiyon</i>	

Tablo.8: Altı dakika yürüme testi değişkenlik nedenleri

6 DYM azaltan faktörler	6 DYM artıran faktörler
Kısa boy	Uzun boy
İleri yaş	Motivasyon artışı
Fazla kilo	Test öncesinde hastalığına yönelik medikasyon
Kadın cinsiyet	Erkek cinsiyet
Kognisyonda bozulma	Hastanın önceden testi uygulaması (öğrenme etkisi)
Daha kısa koridor	Egzersizindüklediği hipoksemisi olan hastada oksijen desteği
Akciğer hastalığı (KOA, astım, KF, İAH)	
Kardiyovasküler hastalık (anjina, MI, KKY, inme, KKP)	
Kas eklem hastalıkları (artrit, sarkopeni..vb)	
6DYM: Altı dakika yürüme mesafesi, KF: Kistik fibrozis, KOA: Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı, MI: Miyokardiyal enfarktüs, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KKP: Kalıcı kalp pili, İAH: İnterstisyel akciğer hastalıkları	

ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-17

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında da fonksiyonel durumu değerlendirmede 6 DYT sıklıkla kullanılmaktadır. İPF hastalarını değerlendirmede 6DYM'nin avantajları ve sınırlılıklarını Tablo.9'da özetlenmiştir¹⁶. Literatürdeki çalışmalarda, 6DYM ve/veya 6DYM'deki düşüşün İPF olgularında bağımsız ve güçlü mortalite belirleyicileri olduğu gösterilmiştir^{6,9,160-162}. Bu çalışmaların bir kısmında, 6DYM'deki desatürasyon varlığının ve test sırasındaki satürasyon değişikliğinin önemli mortalite öngörücüleri olduğu gösterilmiştir^{8,9,163}. İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisine yönelik yapılan klinik araştırmalardaki 6DYM verileri değerlendirilen iki çalışmanın sonucunda, 6DYM'nin Saint George Solunum Anketiyle (SGRQ) değerlendirilen yaşam kalitesi, FVC ve DLCO ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir^{6,164}. Klinik çalışmalarda, İPF için potansiyel tedavi çalışmaları da dahil olmak üzere, 6DYM metodolojisinde farklılıklar bulunmaktadır¹⁵⁻¹⁷. Bu durum, çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasını engellemiştir. Altı dakika yürüme testinin, İPF'deki prognostik değerini belirleyebilmek için gelecekteki klinik çalışmalarda, 6DYM'nin standart bir yöntemle uygulanması gerekmektedir. Ayrıca, 6DYM'de elde edilen diğer sonuçların da prognostik değerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır¹⁶.

Tablo 9: İPF olgularında altı dakika yürüme testinin avantaj ve sınırlılıkları

Avantaj	Sınırlılık
✓ Kolay uygulanabilir ✓ İyi tolere edilir ✓ Tekrarlanabilir ✓ Düşük maliyet ✓ Kardiyopulmoner kapasiteyi gösterme ✓ 6DYM'yle akciğer fonksiyonları ve SGRQ arasında anlamlı korelasyon ✓ 6DYM ve özellikle 6DYM'nin düşüşü mortalite öngörücüsü	✓ Birçok faktörden etkilenme - Yaş/boy/kilo/cinsiyet - Yürümeyi ve test sırasındaki desatürasyonu etkileyecek komorbidite - Oksijen desteği - Eğitim düzeyi ✓ Egzersiz kısıtlanma mekanizması ilişkin kısıtlı veri ✓ 6DYM'deki en önemli prognostik parametre belirsiz ✓ Çalışma sonuçlarının metodolojik farklılık nedeniyle karşılaştırılamaması
<i>6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6 DYT: 6 dakika yürüme testi, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, SGRQ: Saint George Solunum Anketi</i>	

Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* 2018; 13: 45.

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamıza 2021 – 2022 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen İPF hastaları dahil edildi. Yapılan değerlendirme sonucunda çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan kişilere çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden tüm olguların sözlü ve yazılı onamı alındı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. Güncel rehberlere uygun şekilde İPF tanısı almak
2. Stabil dönemde hastalık

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

1. Türkçeyi anlamama ve konuşamama
2. Kognitif bozukluğu bulundurma
3. Son 1 ayda alevlenme geçirme
4. Fiziksel aktiviteyi etkileyebilecek herhangi bir ortopedik, nörolojik, kardiyovasküler, romatolojik hastalığın olması
5. Kalp hızını etkileyebilecek herhangi bir medikal tedavi kullanıyor olmak
6. Atriyal fibrilasyon tanısı olma

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, çevresel ve mesleki maruziyet sorgulaması, ek hastalıkları, aktif şikayetleri, fizik muayene bulguları, antifibrotik tedavi kullanımı (pirfenidon, nintedanib), uzun süreli oksijen tedavi ihtiyacı, tanı konma şekilleri, hastaneye ilk başvuru ve tanı tarihleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi Khosla ve Lowe formülü ($\text{kilo[kg]}/\text{boy}^2[\text{m}^2]$) ile hesaplandı. İPF tanılı olgularımızda hastaneye ilk başvuru anından tanıya kadar geçen süre tanı koyma süresi olarak tanımlandı.

Tüm hastalara spirometri, difüzyon kapasitesi ölçümü, oda havasında arter kan gazı analizi, transtorasik ekokardiyografi, satürasyonu ve kalp hızını sürekli ölçüp kaydeden cihaz eşliğinde 6DYT uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen olgulara spirometri (ZAN 74N, Sydney, Australia), ATS/ERS kriterlerine uygun olarak İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi solunum fonksiyon testi laboratuvarında aynı deneyimli personel tarafından yapıldı¹⁶⁵. Her olguya teknik olarak kabul edilebilir üç ölçüm yapıldı. Ölçüm sonrası en iyi FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri kaydedildi. Solunum fonksiyon testi parametreleri yaşa, cinsiyete, vücut ağırlığına ve boya göre değişiklik göstermeleri nedeniyle beklenen değerlerin yüzdesi şeklinde de belirtildi¹⁶⁶.

Karbonmonoksit difüzyon testi (Vyntus Spiro PC, Vyaire Medical, Carefusion Germany, Hoechberg, Almanya) tek nefes tutma metoduyla (single breath holding method) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi solunum fonksiyon testi laboratuvarındaki aynı deneyimli personel tarafından ATS/ERS standartlarına göre ölçüldü¹⁶⁷. Cinsiyet, yaş, kilo, boy ve güncel hemoglobin değerine uygun şekilde cihaz tarafından % DLCO değeri düzeltilerek kaydedildi.

Olgulardan oda havasında en az 30 dakika istirahat sonrasında radyal arterden, heparinle yıkanmış enjektör ile dezenfeksiyon kurallarına uyularak alınan 2-4 ml’lik kan örnekleri alındı. Alınan örnekler kan gazı cihazı (Radiometer ABL 5, Copenhagen, Denmark) ile çalışıldı. Ölçülen pH, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) ve oksijen saturasyonu (SaO₂), laktat değerleri kaydedildi. Biyokimyasal test sonuçlarından hemoglobin ve proBNP (beyin natriüretik peptidi) değerleri kaydedildi.

Tüm olgulara Vivid 7 Dimension marka ekokardiyografi cihazı ile deneyimli bir kardiyolog tarafından ekokardiyografi yapıldı. Kalp boşluklarının boyutları, sol ventrikül arka duvar ve interventriküler duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistolik fonksiyonları (ejeksiyon fraksiyonu) ve kalp kapaklarının anatomik özellikleri, kalp kapaklarının fonksiyonel özellikleri rutin olarak bütün hastalarda değerlendirildi. Sağ atriyal basınç (SAB), inferior vena cava boyutları ve inspiratuvar kolapsına göre hesaplandı. Triküspit yetersizlik akımının kapaktan köken aldığı noktaya sürekli dalga doppler kursorü yerleştirilerek triküspit yetersizlik akım hızı (TRV) ölçüldü. Pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB) = 4 (TRV) ² + SAB formülü kullanılarak hesaplandı. 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu’na göre triküspit yetersizlik akımı hızı ölçümüne ek olarak pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirmek amacıyla üç farklı kategori tanımlanmıştır¹³⁹. Bu nedenle PH değerlendiren; sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çap oranı, intraventriküler septumun düzleşmesi, triküspit anüler planının sistolik hareket mesafesi(mm) / sPAB (mmHg), sağ ventrikül çıkış akımı doppler hızlanma zamanı (m/sn), midsistolik çentiklenme, erken diyastolik pulmoner yetersizlik akımı hızı (m/sn), pulmoner arter çapı (mm), aort kökü çapı (mm), azalmış inspiratuvar kolapsla birlikte inferior kava çapı (mm) ve < %50 değişim bulgusu, sağ atrium alanı (cm²) kaydedildi¹⁴⁰. Ölçüm ve hesaplamalar “Amerikan ve Avrupa Ekokardiyografi Birliği Transtorasik Ekokardiyografi Kılavuzu” önerileri dikkate alınarak yapıldı^{168,169}. sPAB>40mmHg, TRV≥2.9m/s veya TRV ≤2.8m/s ve en az iki farklı kategoriden diğer pulmoner hipertansiyon EKO bulgularının birlikte olması pulmoner hipertansiyon olarak kabul edildi^{139,140}.

Altı dakika yürüme testi, 30 metrelik koridorda rehberlere uygun şekilde saturasyonu ve nabızı sürekli ölçüp kaydeden cihaz (Edan-İT-20 model telemetri sistemi) ile deneyimli fizyoterapist tarafından uygulandı^{5,18}. 6DYT sonuçlarındaki öğrenme etkisini ortadan

kaldırmak amacıyla olgulara en az 1 saat arayla iki test uygulanarak; 6DYM daha iyi olan test değerleri analiz için seçildi¹⁸. Hastalardan verilen süre zarfında koridorun bir ucundan diğerine zıplamadan veya koşmadan mümkün olan en fazla mesafeyi yürümeleri istendi. Testin uygulanma şekli hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapıldı. Test esnasında oluşabilecek çarpıntı, nefes darlığı, terleme gibi semptomlardan bahsedildi. Testi istediği zaman bırakabileceği ifade edildi. Test sonuçlarını etkilememek için hastalara standart bir ses tonuyla cesaretlendirme ve destek verildi¹⁸.

Altı dakika yürüme testindeki oksijen desteğine yönelik standart bir yaklaşım bulunmamaktadır¹⁵⁻¹⁷. İstirahat $SpO_2 \geq \%88$ olan hastalara 6DYM oda havasında yapılırken, istirahat $SpO_2 < \%88$ olan hastalarda istirahat SpO_2 'si $\%92$ olacak şekilde titre edilmiş ek oksijen desteği ile test uygulandı. Çalışmamızda Lancaster L ve ark. tarafından İPF'de testin standardizasyonu sağlamaya yönelik önerileri, doğrultusunda 6DYM uygulandı¹⁷. Yakın zamanda yayınlanan iki derlemede de önerilerin uygulanması tavsiye edilmiştir^{15,16}. Test öncesinde SpO_2 , KH, kan basıncı, Borg yorgunluk ve dispne ölçeği değerleri kaydedildi. Test sonrasında, test başlangıcındaki SpO_2 ve KH değerlerine geri dönüşüne kadar tüm olgularda ölçüme devam edildi. Hastalara test sırasında kendilerini iyi hissetmemeleri durumunda testi bırakmaları söylendi¹⁷⁰. Yorgun hissettiklerinde durabilecekleri söylendi, ancak test süresi durdurulmadı. Test bitiminde de kan basıncı, SpO_2 , KH, Borg skalasına göre dispne ve yorgunluk değerleri ile toplam yürüme mesafeleri kaydedildi.

Sağlıklı yetişkinlerde yaş, boy, kilo ve cinsiyetten bağımsız olarak 6DYM'yi etkilemektedir. Bu nedenle testin sonucunu etkileyen faktörlerin yer aldığı popülasyon bazlı referans denklemler geliştirilmiştir¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Çalışmamızda bu denklemlerden en çok kullanılan Enright-Sherrill Formülü kullanıldı. Bu formül ile kişinin beklenen 6DYM, yaş, cinsiyet, VKİ verileri kullanılarak belirlenen ideal yürüme mesafesine göre 6DYM (%) değerleri hesaplanır¹⁵⁷. Bu formül aşağıdaki gibidir:

Erkek cinsiyet için beklenen 6 dakika yürüme mesafesi: $1140 - (5,61 \times VKİ) - (6,94 \times \text{yaş})$

Kadın cinsiyet için beklenen 6 dakika yürüme mesafesi: $1017 - (6,24 \times VKİ) - (5,83 \times \text{yaş})$

$$\% \text{ Beklenen 6 DYM} = \frac{\text{Yürünen mesafe}}{\text{Beklenen yürüme mesafesi}} \times 100$$

Çalışmamızda 6DYM bitiş satürasyonun egzersize bağlı desatürasyonu saptamadaki yeterliliği araştırıldı²⁴. Bu nedenle test sonunda desatürasyon, 6DYM bitiş $SpO_2 < \%88$ olarak tanımlandı^{7,8}. 6DYM'deki desatürasyon ise en düşük $SpO_2 < \%88$ olarak kabul edildi^{7,16,114}.

Cihaz ve/veya hasta kaynaklı yanlış değerlendirmelerinin önüne geçmek için SpO_2 'de 15 saniyeden kısa süren ve ani gelişen düşüşler dikkate alınmadı¹⁷.

Satürasyon ve KH sürekli ölçüp kaydeden cihaz ile 6DYT'deki en düşük SpO_2 ve en yüksek KH değerleri ölçüldü. 6 DYT sonrasında istirahat SpO_2 ve KH dönüş süreleri, test sırasında SpO_2 'de %4'lük düşüşün ilk görülme ve en düşük satürasyona ulaşma süresi hesaplandı²².

Kronotropik yanıt, mesafe-satürasyon oranı (distance-saturation product, DSP), altı dakika yürüme testini takip eden 1.dakikada sonundaki kalp hızı değişimi (KHD1) aşağıdaki formüllerle hesaplandı^{21,23,70}.

Kronotropik yanıt: 6DYT en yüksek KH – 6DYT başlangıç KH (atım/dakika)

KHD1: 6DYT bitiş KH – 6DYT sonrasında 1.dakika KH (atım/dakika)

DSP: 6DYM x En düşük SpO_2 (m%)

Bozulmuş kronotropik yanıt, 6DYT sırasındaki en yüksek KH ile en düşük KH arasındaki farkın 20 atım/dakika ve altında olması olarak tanımlandı²¹. 6DYT sonrasında 1 dakika içinde 13 veya altında kalp atım hızı düzelmesi anormal kalp hızı düzelmesi olarak tanımlandı^{20,171}. Tablo.10'da özetlenen İPF skorum sistemi kullanıldı.

Tablo.10: İdiyopatik pulmoner fibroziste skorum sistemi

SKORLAMA SİSTEMİ	DEĞİŞKENLER	TAHMİNİ DEĞER	AVANTAJ
Kompozit Fizyolojik İndeks (CPI)	DLCO, % FVC, % FEV1, % CPI= 91.0 - (0.65xDLCO) - (0.53xFVC) + (0.34xFEV1)	Mortalitenin tahmininde özgül fonksiyonel değişkenlerden daha kesindir.	Amfizem etkilerinin doğrulanması
Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (GAP) Evreleme Sistem	Cinsiyet (0-1) Yaş (0-2) FVC, % (0-2 puan) DLCO, % (0-3 puan)	Kümülatif mortalite riski 1 yıllık mortalite riski: Evre 1 (0-3 puan): %6 Evre 2 (4-5puan): %16 Evre 3 (6-8 puan): %39	Mortalite ile güçlü ilişki Yaygın kullanım

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm

Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (Modified Medical Research Council mMRC), nefes darlığı meydana getiren çeşitli aktiviteler temel alınarak oluşturulmuş beş maddeli bir ölçektir. İPF hastalarında mMRC ölçeğiyle değerlendiren dispne düzeyini bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir¹⁷².

Dispne-12 (D-12) ölçeği nefes darlığının şiddetini ölçen toplam 12 maddeden oluşan bir ölçektir. Dörtlü likert tipteki (0=hiç, 1=hafif, 2=orta, 3=ciddi) seçeneklerini içermektedir. Ölçeğin ilk yedi maddesi dispnenin hastalarda yarattığı fiziksel zorlukları sorgulamaktadır. Ölçeğin kalan beş maddesi ise duygusal durumlara etkilerine odaklanmaktadır. Ölçeğin fiziksel boyutundan alınabilecek maksimum puan 21, duygusal boyutundan alınabilecek maksimum puan ise 15'tir. Ölçekten alınabilecek minimum puan 0, maksimum puan ise 36'dır.^{173,174} İAH olgularında geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçektir.¹⁷⁵ Çalışmaya dahil edilen olguların dispne düzeyini değerlendirmek amacıyla mMRC ve D-12 ölçeği uygulandı.

Çok Boyutlu Yorgunluk Envanteri (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20); genel yorgunluk, fiziksel yorgunluk, zihinsel yorgunluk, aktivite azalması ve motivasyon azalmasını değerlendiren beş alt ölçekten oluşur. Her bir alt ölçek, beşli likert tipi ölçekte dört madde içermektedir.¹⁷⁶ Yorgunluk, İPF hastalarında yaygın ve engelleyici çok faktörlü semptomdur. İPF'de bu çok faktörlü semptomu araştıran spesifik anketlere ilişkin veriler azdır.^{28,177} İPF hastalarında MFI-20 puanıyla günlük fiziksel aktivenin bağımsız ilişkisi gösterilmiştir.¹⁷⁸ Yorgunluk semptomunu değerlendirmek amacıyla MFI-20 uygulandı.

Saint George Solunum Anketi (St. George Respiratory Questionnaire, SGRQ) solunum hastalıkları için özgül bir anket olup, semptom (8 soru), aktivite (16 soru) ve etkilenme (26 soru) olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır¹⁷⁹. İPF hastalarındaki yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalarda, SGRQ anketinin geçerliliği gösterilmiştir^{180,181}. Olguların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için SGRQ anketi uygulandı.

Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışma İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul No: 2021/227450)

İstatistiksel değerlendirme

IBM SPSS 28.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı bilgiler ortalama $\pm$ standart sapma ve sayı (%) olarak belirlendi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik olarak değişkenler sayı (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Bağımsız gruplarda karşılaştırma için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İki değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Pulmoner hipertansiyon, altı dakika yürüme testi sonrasında başlangıç kalp hızı ve satürasyona dönüş ile ilişkili bağımsız değişkenler çoklu regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Altı dakika yürüme testindeki satürasyon derlenme süresinin İPF olgularında mortaliteyi öngörmedeki (GAP evre) yeri ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Kesim noktasının belirlenmesinde Youden İndeksi kullanılmış ve bu değere karşılık gelen sensitivite ve spesifite değerleri sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0.05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 50 olgu dahil edilmiştir. Olguların 8'ine (%16) cerrahi biyopsi ile, 42'sine (% 84) ise klinik-radyolojik olarak İPF tanısı konulduğu görüldü. Olguların 34'ü (%68) erkek, 16'sı (%32) kadın, ortalama yaş: 66.8 ± 7.3 (aralık: 51-80 yıl) idi. Vücut kitle indeksi ortalaması: 27.8 ± 3.2 (aralık:20.9-35 kg/m²) idi. Olguların %80'nin (n=40) sigara kullanma öyküsü (ortalama 30.6 ± 24.6 paket-yıl) mevcuttu. On olgu (%20) aktif sigara içmekteydi. Ek hastalığı olan 41 olgu (%82) mevcuttu. En sık ek hastalık; hipertansiyon (n=24, %48) ve gastroözefageal reflü (n=14, %28) idi. Olguların İPF ilişkili en sık semptomları; öksürük (n=43, %86), eforla nefes darlığı (n=41, %82) idi. Semptomlarına ilişkin hastaneye yapılan başvurudan itibaren geçen süre 32.5 ± 14.4 ay (aralık:4-66 ay). Takip süresi ortalama 24.2 ± 13.6 ay (aralık: 2-54 ay) idi. Kırk beş olgu (%90) antifibrotik tedavi kullanmaktaydı. Tedavi altındaki olguların 25'i pirfenidon, 20'si nintedanib kullanmaktaydı. Üç olgumuz pandemi sürecinde antifibrotik tedavilerine kendi istekleriyle ara vermişti. İki olgumuz ise antifibrotik tedavi kullanmayı reddetmişti. Üç olgu (%6) uzun süreli oksijen tedavisi almaktaydı. Olguların demografik verileri Tablo.11'de verilmiştir.

Fonksiyonel değerlendirmede; FVC (%) ortalaması 77.8 ± 19.3 , FVC (ml) ortalaması 2518 ± 853 (970 – 4540) ml, FEV1(%) ortalaması 83.4 ± 20.1 , FEV1(ml) ortalaması 2114 ± 641 , DLCO (%) ortalaması 52.9 ± 17.1 idi. Oda havasında alınan arter kan gazında; PaO₂: 75.9 ± 10.2 mmHg, PaCO₂: 38.2 ± 3.4 mmHg ve SaO₂: $\% 94.3 \pm 2.9$ idi. Ortalama GAP indeks puanı 3.5 ± 1.5 (aralık: 1-7) ve CPI puanı 43.7 ± 14.1 (aralık: 6.7 – 70.9) hesaplandı. GAP indeksine göre 1.evrede 28 (%56) kişi, 2. evrede 18 (%36) kişi, 3. evrede 4 (%8) kişi bulunmaktaydı. ProBNP değeri ortalama 269.5 ± 543.6 pg/ml (aralık: 25.94-3320pg/ml) ölçüldü. Olguların spirometri ölçümleri, arter kan gazı analizleri, GAP indeksi, CPI skorları Tablo.12 ve Tablo.13'te verilmiştir.

Tablo.11: İPF Olgularının Demografik ve Fonksiyonel Parametreleri

N=50		Ortalama $\pm$ SS, %	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)		66.8 $\pm$ 7.3	51 – 80
Erkek Cinsiyet n, %		34, %68	
VKİ (kg/m ²)		27.8 $\pm$ 3.2	20.9 – 35
Öksürük n, %		43, %86	-
Efor Nefes Darlığı n, %		41, %82	
İstirahat Nefes Darlığı n, %		23, %46	-
Hastaneye İlk Başvuru(ay)		32.5 $\pm$ 14.4	4 – 66
Tanıdan İtibaren Geçen Süre(ay)		24.2 $\pm$ 13.6	2 – 54
Tanı Koyulma Süresi (ay)		8 $\pm$ 5.7	1 – 25
Sigara n, %	Eski İçici	30, %60	
	Aktif İçici	10, %20	
	Kullanmıyor	10, %20	
Sigara Kullanımı (paket/yıl)		30.6 $\pm$ 24.6	5 – 150
Ek hastalıklar n, %		41, %82	
- Hipertansiyon		24, %48	
- GÖRH		14, %28	
- OUA		10, %20	
- Depresyon		10, %20	
Tanı Şekli n, %	Biyopsi	8, %16	
	Klinik Radyolojik	42, %84	
Antifibrotik Tedavi n, %		45, %90	
USOT n, %		3, %6	

VKİ: Vücut kitle indeksi, GÖRH: Gastroözefageal reflü hastalığı, OUA: Obstrüktif uyku apne, USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi

Tablo.12: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Olgularının Fonksiyonel Parametreleri

N=50	Ortalama $\pm$ SS, %	Minimum– Maksimum
Oda Havası PaO ₂ (mmHg)	75.9 $\pm$ 10.2	53.9 – 94.6
Oda Havası SaO ₂ (%)	94.3 $\pm$ 2.9	82.9– 99.0
FVC (%)	77.8 $\pm$ 19.3	32 – 126
FVC (mL)	2518 $\pm$ 853	970 – 4540
DLCO (%)	52.9 $\pm$ 17.1	27 – 94
FVC % / DLCO %	1.4 $\pm$ 0.45	0.83-3.85
Pro-BNP (pg/dl)	269.5 $\pm$ 543.6	25.9 – 3320

DLCO: Karbonmonoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, SaO₂: Oksijen satürasyonu, BNP: Beyin natriüretik peptidi

Tablo.13: İdiyopatik pulmoner fibrozis olguların skorlama sistemi sonuçları

N=50	Ortalama $\pm$ SS, %	Minimum– Maksimum
GAP indeksi	3.5 $\pm$ 1.5	1 – 7
GAP Evreleme n, %	1	28, %56
	2	18, %36
	3	4, %8
CPI Skoru	43.7 $\pm$ 14.1	6.7 – 70.9
CPI skoru >41 n, %	33, %66	

CPI: Kompozit fizyolojik indeks, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistem

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularımızın SGRQ toplam skoru ortalaması 45.2 ± 16.6 idi. Semptom kısmının ortalaması 45.2 ± 17.6 , aktivite bölümü ortalaması 47.4 ± 19.6 , his bölümü ortalaması ise 43.9 ± 15.9 olarak bulundu. SGRQ anketinin yorumlanmasında kullanılacak beklenen normal değerler bulunmamaktadır. SGRQ değerlendirmesinin Türkiye’de yaşayan “GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)” evre 2 ve evre 3 KOAH hastalarıyla karşılaştırıldığında olgularımızda genel olarak düşük yaşam kalitesi olduğu gözlemlendi¹⁸². Dispne-12 Ölçeği fiziksel boyut puanı ortalaması ise 10.3 ± 5.2 , duygusal boyut puanı ortalaması 5.9 ± 3.3 ve toplam boyut puanı ortalaması 16.2 ± 8.1 olarak hesaplanmıştır. Olguların 9’unun (%18) mMRC dispne skoru 0 iken, 17’sinin (%34) mMRC skoru 1, 19’unun (%38) mMRC skoru 2, 3’ünün (%6) mMRC skoru 3 ve 2’sinin (%4) mMRC skoru 4’tür. Yorgunluğu tüm yönleriyle çok boyutlu olarak değerlendirilen MFI-20 ölçeğinin ortalaması 55.8 ± 17.2 olarak bulundu. MFI-20 skorunun 60 ve üzerinde olması İPF olgularında günlük fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlamaktadır¹⁷⁸. Olgularının %44’ünün MFI-20 skorunun 60 ve üzerindeydi. Çalışmaya dahil olan İPF olgularına yapılan anketlerin sonucu Tablo.14’te verilmiştir.

Tablo.14: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Olgularının Anket Sonuçları
(mMRC, MFI-20, D-12 ölçeği ve SGRQ anketi)

N=50		Ortalama $\pm$ SS, %	Minimum –Maksimum
SGRQ Toplam Skoru		45.2 ± 16.6	11.7- 71.1
SGRQ Semptom Skoru		45.2 ± 17.6	7.8- 77.6
SGRQ Aktivite Skoru		47.4 ± 19.6	5.9- 93.3
SGRQ His Skoru		43.9 ± 15.9	10.5- 69.8
MFI-20 Skoru		55.8 ± 17.2	24- 88
mMRC n, %	0	9, %18	
	1	17, %34	
	2	19, %38	
	3	3, %6	
	4	2, %4	
D-12 Ölçeği	Duygusal	5.9 ± 3.3	0 -15
	Fiziksel	10.3 ± 5.2	0 – 20

mMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, SGRQ: St. George Solunum Anketi, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, MFI-20: Çok Boyutlu Yorgunluk Envanteri

Çalışmaya dahil edilen yalnızca üç (%6) olguya 6DYM sırasında ek oksijen desteği verildi. Olguların 6DYM ortalaması 385.6 ± 90.7 m, 6DYM (%) ortalaması ise 78.4 ± 15.9 olarak saptandı. Mesafe-satürasyon oranı ortalama değeri 334.8 ± 97.7 m% olarak hesaplandı.

Altı dakika yürüme mesafesinde azalma İPF olgularının yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir ($R_s=-0.789$, $p<0.001$). 6DYM kısaldıkça yorgunluk ($R_s=-0.761$ $p<0.001$) ve nefes darlığının şiddeti artmaktadır [mMRC ($R_s=-0.729$, $p<0.001$), D-12 ölçeği ($R_s=-0.763$ $p<0.001$)]. Beklenen 6DYM yüzdesindeki azalma da yaşam kalitesi ($R_s=-0.732$, $p<0.001$), yorgunluk ($R_s=-0.755$, $p<0.001$) ve nefes darlığı ($p<0.001$) üzerine olumsuz etki göstermektedir. 6DYM (%), İPF'deki prognoz ve mortaliteyi öngören GAP indeks ve CPI skoru ile ilişkili bulundu.

Altı dakika yürüme testindeki başlangıç SpO_2 : $\%96.0 \pm 2.14$, bitiş SpO_2 : $\%88.4 \pm 6.6$, en düşük SpO_2 : $\%85.8 \pm 7.25$, başlangıç SpO_2 – bitiş SpO_2 : $\%7.5 \pm 5.2$ ve başlangıç SpO_2 – en düşük SpO_2 : $\%10.2 \pm 5.8$ olarak saptandı. Test sırasında SpO_2 değerinde $\geq\%4$ düşüş görülen, 44 (%88) olgu mevcuttu. Test sırasında %4'lük düşüşün ilk görüldüğü süre ortalama 103.4 ± 40.0 s ve en düşük satürasyona ulaşma süresi 163.7 ± 78.6 s olarak hesaplandı.

En düşük SpO_2 değeri ile DLCO (%) ($R_s=0.885$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde, GAP indeksi ($R_s=-0.829$, $p<0.001$) ve CPI ($R_s=-0.873$, $p<0.001$) değerleri arasında anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. En düşük SpO_2 değerinde azalmanın yaşam kalitesi ($R_s=-0.886$, $p<0.001$), yorgunluk ($R_s=-0.901$, $p<0.001$) ve nefes darlığı şiddetini (mMRC ve D-12 ölçeği, $p<0.001$) olumsuz etkilediği gösterildi.

Çalışmamızda başlangıç SpO_2 ile en düşük SpO_2 arasındaki fark arttıkça GAP indeksi ($R_s=0.783$, $p<0.001$), CPI skoru ($R_s=0.812$, $p<0.001$) artarken; yaşam kalitesi (SGRQ, $p<0.001$), FVC (%) ($R_s=-0.526$, $p<0.001$) ve DLCO (%) ($R_s=-0.875$, $p<0.001$) azalmaktaydı.

Altı dakika testindeki bitiş SpO_2 değerine göre eforla desatürasyonu görülen 21 (%42) olgu mevcuttu. Ancak çalışmamızda test sırasında sürekli SpO_2 ölçümü yapılarak aslında eforla desatürasyonu olan 31 (%62) olgunun mevcut olduğu gösterildi. Olguların % 20'sinde 6DYM bitiş SpO_2 değerinin test sırasındaki desatürasyonu doğru tanımlamadığı gösterildi. 6DYM sırasında desatüre olan olguların, olmayanlara göre GAP indeksi (4.2 ± 1.2 vs. 2.2 ± 0.8 , $p<0.001$), CPI skoru (51.6 ± 8.5 vs. 30.9 ± 11.2 , $p<0.001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Egzersize bağlı desatürasyonu olan grubun FVC ($\% 69.9 \pm 17.4$ vs. $\% 90.7 \pm 15.1$, $p<0.001$), DLCO ($\%43.3 \pm 10.7$ vs. $\% 68.4 \pm 14$, $p<0.001$) ve 6DYM (342.5 ± 80.8 m vs. 456.1 ± 55.0 , $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı.

Altı dakika yürüme testi sonrasında başlangıç satürasyonuna dönüş süresi $135.6 \pm 73.5s$ olarak hesaplandı. 6DYT’de başlangıç KH: 143.9 ± 77.2 atım/dakika, bitiş KH: 107.42 ± 15.02 atım/dakika ve test sırasındaki en yüksek KH: 112.4 ± 15.0 atım/dakika saptandı. Test sonrasında başlangıç KH dönüş süresi $143.9 \pm 77.2s$ olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki olguların 6DYT başlangıç borg değeri 1.1 ± 0.7 , bitiş borg değeri ise 3.1 ± 1.4 olarak saptandı Olguların 6DYT sonuçları Tablo.15’te verilmiştir

Tablo.15: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Olgularının 6 Dakika Yürüme Testi Verileri

N=50	Ortalama $\pm$ SS, %	Minimum- Maksimum
6DYT (Oksijen Desteği) n, %	3, % 6	
6DYM(m)	385.6 ± 90.7	230- 560
6DYM (%)	78.4 ± 15.9	49 – 112
DSP (m%)	334.8 ± 97.7	186 -521
6DYT Sırasında SpO ₂ ’de %4’lük Düşüş Süresi (s)	103.4 ± 40.0	42 – 196
6DYT Sırasında En Düşük SpO ₂ ’ye Ulaşma Süresi (s)	163.7 ± 78.6	20- 328
6DYT Bitiminde Desatürasyon n, %	21, %42	
6DYT Sırasında Desatürasyon n, %	31, %62	
Başlangıç SpO ₂ ’ye Dönüş Süresi (s)	135.6 ± 73.5	12- 308
Başlangıç KH Dönüş Süresi (s)	143.9 ± 77.2	30-333

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT: 6 dakika yürüme testi, DSP: Mesafe-satürasyon oranı
KH: Kalp hızı, SpO₂: Parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu,

Transtorasik ekokardiyografide olguların 43'ünde sistolik pulmoner arter basıncı ölçülebildi. Ortalama sistolik pulmoner arter basıncı 33.4 ± 9.1 mmHg, TRV: 2.7 ± 0.7 m/s ölçüldü. Transtorasik ekokardiyografi bulgularına göre yirmi olguda (%40) PH saptandı (ortalama sPAB: 41.6 ± 6.3 mmHg, TRV: 3.03 ± 0.35 m/s). Bu olguların 13'ünde TRV ≥ 2.9 m/s idi. Beş olgumuzda TRV ≥ 3.1 m/s saptanan beş olgumuza SKK planlandı. Olgularımızdan biri SKK işleminin uygulanmasına onam vermedi. Uzun süreli oksijen tedavisi ihtiyacı olan iki olgumuz ise sırt üstü yatamaması nedeniyle SKK yapılamadı. Diğer iki olgumuz ise pandemi sürecinde hastane yatışını kabul etmemesi nedeniyle SKK yapılamadı.

Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan olguların, demografik verileri karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda EKO bulgularına göre PH saptanan grubun GAP indeks ve CPI skoru PH saptanmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.005$). Pulmoner hipertansiyon saptanan olguların; DLCO (%) ve PaO₂ değerleri PH saptanmayan olgulara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.038$). PH saptanan olguların, FVC%/DLCO% oranı ve ProBNP değeri PH saptanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.02$). Pulmoner hipertansiyon saptanan olguların % 70'inde ($n=14$) FVC%/DLCO% >1.6 idi. İki grubun FVC (%) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.555$).

Altı dakika yürüme testi sonuçları karşılaştırıldığında; PH saptanan grubun 6DYM, DSP, başlangıç SpO₂, bitiş SpO₂ ve en düşük SpO₂ değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0.047$, $p=0.01$, $p=0.014$, $p=0.003$, $p<0.001$). Pulmoner hipertansiyon saptanan grubun başlangıç SpO₂ ve KH dönüş süresi anlamlı derece daha uzundur (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$). Pulmoner hipertansiyon tanısı olan İPF olgularında, olmayanlara göre 6DYM'de desatürasyon varlığı daha yüksektir ($p<0.001$).

Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan olguların anket sonuçları karşılaştırıldığında, PH saptanan grubun MFI-20, mMRC, D-12 ölçeği, SGRQ semptom, his, aktivite ve toplam skoru anlamlı derece daha yüksektir (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.006$, $p=0.003$, $p=0.001$, $p=0.01$, $p=0.004$, $p=0.003$). PH tanısı olan ve olmayan olguların verileri Tablo.16'da verildi.

Çoklu regresyon analizinde PH varlığının, FVC%/DLCO% değeri ($p=0.005$) ve 6DYM ($p=0.001$) sonrasında başlangıç KH dönüş süresiyle bağımsız ilişkisi gösterildi.

Tablo.16: Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

	PH (+) olgular	PH (-) olgular	p değeri
Yaş (Yıl)	69.1 ± 6.6	65.3 ± 7.4	0.068
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	6 / 14	10 / 20	0.804
VKİ (kg/m ²)	28.7 ± 3.2	27.3 ± 3.1	0.117
GAP indeksi	4.3 ± 1.3	2.9 ± 1.2	0.001
CPI skoru	50.4 ± 9.9	39.3±14.9	0.005
CPI skoru> 41 n, %	17, %85	16, %53	0.021
FVC (%)	75.8±19.8	79.13±18.18	0.555
DLCO (%)	43.4 ± 11.4	59.2 ± 17.5	0.001
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	72.3 ± 10.1	78.4 ±9.7	0.038
FVC % / DLCO %	1.8 ± 0.6	1.3 ± 0.3	0.001
FVC % / DLCO %> 1.6 (n, %)	14, %70	2, %7	<0 .001
ProBNP (pg/ml)	385.7 ±708.7	132.5 ±90.6	0.02
6DYM (m)	354.8 ± 84.6	406.3 ± 89.9	0.047
DSP (m%)	291.8 ± 86.9	363.5 ± 95.0	0.01
6DYT En Düşük SpO ₂ %	81.4 ± 7.02	88.7 ± 5.9	<0.001
6DYT'de Desatürasyon n, %	18, %90	13, % 43	<0.001
Başlangıç KH Dönüş Süresi (s)	198.3 ± 63.9	107.5 ± 63.2	< 0.001
Başlangıç SpO ₂ Dönüş Süresi(s)	177.4 ± 58.9	109.5 ± 71.4	0.001
MFI-20	66 ± 14.85	48.97 ± 15.40	<0.001
mMRC	2 ± 1.08	1.2 ± 0.89	0.006
D-12 Ölçeği	20.3 ± 8.47	13.53 ± 6.76	0.003
SGRQ Toplam Skoru	53.4 ± 15.7	39.7 ± 15.11	0.003

BNP: Beyin natriüretik peptidi, CPI: Kompozit fizyolojik indeks, DLCO: Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT:6 dakika yürüme testi, DSP: Mesafe-satürasyon oranı, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, MFI-20:Çok boyutlu yorgunluk envanteri, SGRQ: St. George Solunum Anketi , SpO₂: parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu,

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında 6 DYT sonrasında başlangıç satürasyonuna dönüş süresi uzadıkça GAP indeksi ($R_s=0.870$, $p<0.001$), GAP evre ($R_s=0.826$, $p<0.001$), CPI skoru ($R_s=0.906$, $p<0.001$), 6DYT'de desatürasyon varlığı ($R_s=0.801$, $p<0.001$), FVC%/DLCO% ($R_s=0.432$, $p=0.002$), sPAB ($R_s=0.492$, $p=0.001$), TRV ($R_s=0.504$, $p=0.001$), mMRC skoru ($R_s=0.913$, $p<0.001$), MFI-20 puanı ($R_s=0.944$, $p<0.001$), D-12 ölçeği skoru ($R_s=0.915$, $p<0.001$) ve SGRQ skoru ($R_s=0.927$, $p<0.001$) artarken, FVC (%) ($R_s=-0.627$, $p<0.001$), DLCO (%) ($R_s=-0.892$, $p<0.001$), oda havası PaO_2 ($R_s=-0.779$, $p<0.001$), oda havası SaO_2 ($R_s=-0.731$, $p<0.001$), 6DYM (%) ($R_s=-0.807$, $p<0.001$), DSP ($R_s=-0.835$, $p<0.001$), 6DYM (m) ($R_s=-0.763$, $p<0.001$) azalmaktaydı (Tablo.17).

Başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin yaş, cinsiyet, VKİ ve ek hastalık ile anlamlı ilişkisi gösterilemedi.

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında 6 DYT sonrasında başlangıç kalp hızına dönüş süresi ile korelasyon gösteren parametreler; GAP indeksi ($R_s=0.723$, $p<0.001$), GAP evre ($R_s=0.669$, $p<0.001$), CPI skoru ($R_s=0.698$, $p<0.001$), ProBNP ($R_s=0.381$, $p=0.006$), FVC(%) ($R_s=-0.438$, $p=0.001$), FVC(mL) ($R_s=-0.348$, $p=0.013$), DLCO (%) ($R_s=-0.734$, $p<0.001$), FVC%/DLCO% ($R_s=0.461$, $p=0.001$), PaO_2 ($R_s=-0.607$, $p<0.001$), SaO_2 ($R_s=-0.538$, $p<0.001$), 6DYM (%) ($R_s=-0.597$, $p<0.001$), DSP ($R_s=-0.687$, $p<0.001$), 6DYM (m) ($R_s=-0.606$, $p<0.001$), 6DYT'de desatürasyon varlığı ($R_s=0.729$, $p<0.001$), sPAB ($R_s=0.604$, $p<0.001$), TRV ($R_s=0.375$, $p=0.013$), MFI-20 puanı ($R_s=0.829$, $p<0.001$), mMRC skoru ($R_s=0.775$, $p<0.001$), D-12 ölçeği skoru ($R_s=0.752$, $p<0.001$) ve SGRQ skoru ($R_s=0.780$, $p<0.001$) (Tablo.18).

Başlangıç kalp hızına dönüş süresinin yaş, cinsiyet, VKİ ve ek hastalık ile anlamlı ilişkisi gösterilemedi.

Tablo.17: Başlangıç satürasyonuna dönüş süresi ile korelasyon gösteren değişkenler

N=50	Rs	p
GAP indeksi	0.870	< 0.001
GAP evre	0.826	< 0.001
CPI skoru	0.906	< 0.001
FVC (%)	-0,627	<0.001
DLCO (%)	-0.892	< 0.001
FVC % / DLCO %	0.432	0.002
Oda Havası SaO ₂ (%)	-0.731	< 0.001
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	-0.779	< 0.001
6DYM (m)	-0.763	< 0.001
6DYM (%)	-0.807	< 0.001
DSP (m%)	-0.835	< 0.001
6DYT En Düşük SpO ₂ (%)	-0,931	< 0.001
6DYT'de Desatürasyon varlığı	0.801	< 0.001
sPAB (mmHg)	0.492	0.001
TRV (m/s)	0.504	0.001
Sağ kalp boşlukların genişleme	0.452	0.001
mMRC	0.913	< 0.001
MFI-20	0.944	< 0.001
D-12 Ölçeği	0.915	< 0.001
SGRQ Toplam Skoru	0.927	< 0.001
SGRQ Semptom Skoru	0.950	< 0.001
SGRQ Aktivite Skoru	0.882	< 0.001
SGRQ His Skoru	0.884	< 0.001

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT: 6 dakika yürüme testi, CPI: Kompozit fizyolojik indeks, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, DSP: Mesafe-satürasyon oranı, DLCO: Karbonmonoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, TRV: Triküspit yetersizlik akım hızı, SGRQ: St. George solunum anketi, SpO₂: Parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, TRV: Triküspit yetersizlik akım hızı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

Tablo.18: Başlangıç kalp hızına dönüş süresi ile korelasyon gösteren değişkenler

N=50	Rs	p
GAP indeksi	0,723	< 0.001
GAP evre	0,669	< 0.001
CPI skoru	0,698	< 0.001
Sigara kullanımı	0.338	0.016
ProBNP (pg/ml)	0.381	0.006
FVC (%)	-0,436	0.001
FVC (mL)	-0,348	0.013
DLCO (%)	-0.734	< 0.001
FVC % / DLCO %	0.461	0.001
Oda Havası SaO ₂ (%)	-0.538	< 0.001
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	-0.607	< 0.001
6DYM (m)	-0.606	< 0.001
6DYM (%)	-0.597	< 0.001
DSP (m%)	-0.687	< 0.001
6DYT En Düşük SpO ₂ (%)	-0,723	< 0.001
6DYT’de Desatürasyon	0.729	< 0.001
6DYT Başlangıç Borg	0.726	< 0.001
sPAB (mmHg)	0.604	< 0.001
TRV (m/s)	0.375	0.013
Sağ kalp boşlukların genişleme	0.441	0.001
mMRC	0.775	< 0.001
MFI-20	0.829	< 0.001
D-12 Ölçeği	0.752	< 0.001
SGRQ Toplam Skoru	0.780	< 0.001

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT:6 dakika yürüme testi, BNP: Beyin natriüretik peptidi, CPI: Kompozit fizyolojik indeks, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, DSP: Mesafe-satürasyon oranı, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, DLCO: Karbonmonoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi, anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, SGRQ: St. George solunum anketi, SpO₂: parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu, TRV: Triküspit yetersizlik akım hızı, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

Altı dakika yürüme testi sırasında olguların %88'inde (n=44) $SpO_2 \geq 4$ düşüş saptandı. Bu olguların SpO_2 'de %4'lük düşüşün ilk görüldüğü zamana kadar geçen süre kısaltıkça, GAP indeksi ($R_s=-0.780$, $p<0.001$), GAP evre($R_s=-0.768$, $p<0.001$), CPI skoru ($R_s=-0.865$, $p<0.001$), 6DYT'de desatürasyon varlığı ($R_s=-0.668$, $p<0.001$), MFI-20 puanı ($R_s=-0.797$, $p<0.001$), mMRC skoru ($R_s=-0.722$, $p<0.001$), D-12 ölçeği skoru ($R_s=-0.794$, $p<0.001$) ve SGRQ toplam skoru ($R_s=-0.789$ $p<0.001$) artarken, FVC (%) ($R_s=0.477$, $p=0.001$), DLCO (%) ($R_s=0.716$, $p<0.001$), oda havası PaO_2 ($R_s=0.591$, $p<0.001$), oda havası SaO_2 ($R_s=0.534$, $p=0.001$), 6DYM (%) ($R_s=0.693$, $p<0.001$), DSP ($R_s=0.720$, $p<0.001$), 6DYM (m) ($R_s=0.658$, $p<0.001$) azalmaktaydı (Tablo.19).

Altı dakika yürüme testi sırasında SpO_2 'de %4'lük düşüşün ilk görüldüğü zamana kadar geçen sürenin FVC%/DLCO%, sPAB, TRV, yaş, cinsiyet, VKİ ve ek hastalık ile anlamlı ilişkisi gösterilemedi.

Olguların 6DYT sırasındaki en düşük SpO_2 'ye ulaşma süresi ile GAP indeksi ($R_s=0.735$, $p<0.001$), GAP evre ($R_s=0.729$, $p<0.001$), CPI skoru ($R_s=0.820$, $p<0.001$), FVC(%) ($R_s=-0.532$, $p<0.001$), DLCO(%) ($R_s=-0.841$, $p<0.001$), FVC%/DLCO% ($R_s=0.489$, $p<0.001$), PaO_2 ($R_s=-0.773$, $p<0.001$), SaO_2 ($R_s=-0.612$, $p<0.001$), 6DYM (%) ($R_s=-0.745$, $p<0.001$), DSP ($R_s=-0.704$, $p<0.001$), 6DYM (m) ($R_s=-0.599$, $p<0.001$), 6DYT'de desatürasyon varlığı ($R_s=0.710$, $p<0.001$), sPAB ($R_s=0.542$, $p<0.001$), TRV ($R_s=0.519$, $p<0.001$), MFI-20, mMRC, D-12 ölçeği, SGRQ semptom, his, aktivite ve toplam skoru (sırasıyla $R_s=0.740$, $p<0.001$, $R_s=0.761$, $p<0.001$, $R_s=0.671$, $p<0.001$, $R_s=0.786$, $p<0.001$, $R_s=0.609$, $p<0.001$, $R_s=0.753$, $p<0.001$, $R_s=0.717$, $p<0.001$) arasında anlamlı ilişki saptandı.

En düşük SpO_2 'ye ulaşma süresinin yaş, cinsiyet VKİ ve ek hastalık ile anlamlı ilişkisi gösterilemedi (Tablo.20).

Tablo.19: Satürasyonda %4'lük düşüşün ilk görülme süresi ile korelasyon gösteren değişkenler

N=44	Rs	P
GAP indeksi	-0,780	< 0.001
GAP evre	-0,768	< 0.001
CPI skoru	-0,766	< 0.001
FVC (%)	0,477	0.001
DLCO (%)	0.716	< 0.001
Oda Havası SaO ₂ (%)	0.534	0.001
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	0.591	< 0.001
6DYM (m)	0.658	< 0.001
6DYM (%)	0.693	< 0.001
DSP (m%)	0.720	< 0.001
6DYT En Düşük SpO ₂ (%)	0,798	< 0.001
6DYT'de Desatürasyon	-0.644	< 0.001
mMRC	-0.722	< 0.001
MFI-20	-0.797	< 0.001
D-12 Ölçeği	-0.794	< 0.001
SGRQ Toplam Skoru	-0.789	< 0.001
SGRQ Semptom Skoru	-0.817	< 0.001
SGRQ Aktivite Skoru	-0.702	< 0.001
SGRQ His Skoru	-0.802	< 0.001

GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistem, CPI: kompozit fizyolojik indeks, 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT: 6 dakika yürüme testi, DLCO: Karbonmonoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, DSP: Mesafe-satürasyon oranı, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, SGRQ: St. George solunum anketi, SpO₂: Parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyon, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı

Tablo.20: En düşük Satürasyona Ulaşma Süresi ile korelasyon gösteren değişkenler

N=50	Rs	p
GAP indeksi	0,735	< 0.001
GAP evre	0,729	< 0.001
CPI skoru	0,820	< 0.001
FVC (%)	-0,532	< 0.001
DLCO (%)	-0.841	< 0.001
FVC % / DLCO %	0.489	< 0.001
Oda Havası SaO ₂ (%)	-0.612	< 0.001
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	-0.773	< 0.001
6DYM (m)	-0.599	< 0.001
6DYM (%)	-0.745	< 0.001
DSP (m%)	-0.704	< 0.001
6DYT En Düşük SpO ₂ (%)	-0,828	< 0.001
6DYT'de Desatürasyon	0.710	< 0.001
sPAB (mmHg)	0.542	< 0.001
TRV (m/s)	0.519	< 0.001
Sağ kalp boşlukların genişleme	0.416	0.003
mMRC	0.761	< 0.001
MFI-20	0.740	< 0.001
D-12 Ölçeği	0.671	< 0.001
SGRQ Toplam Skoru	0.717	< 0.001
SGRQ Semptom Skoru	0.786	< 0.001
SGRQ Aktivite Skoru	0.753	< 0.001
SGRQ His Skoru	0.609	< 0.001

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT: 6 dakika yürüme testi, CPI: Kompozit fizyolojik indeks, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistem, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, DSP: Mesafe-satürasyon oranı, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, SGRQ: St. George Solunum Anketi, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, SpO₂: parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, TRV: Triküspit yetersizlik akım hızı

Olgularının ortalama tanı koyulma süresi 8 ± 5.7 ay (aralık: 1-25 ay) idi. Tanı koyulma süresi uzadıkça GAP indeks skoru ($R_s=0.786$, $p<0.001$), GAP evre ($R_s:0.801$, $p<0.001$), CPI skoru ($R_s=0.676$, $p<0.001$), 6DYT'de desatürasyon varlığı ($r_s=0.678$, $p<0.001$), mMRC skoru ($R_s=0.685$, $p<0.001$), MFI-20 puanı ($R_s=0.717$, $p<0.001$), SGRQ skoru ($R_s=0.685$, $p<0.001$) ve D-12 ölçeği skoru ($R_s=0.638$, $p<0.001$) artarken, FVC (%) ($R_s=-0.503$, $p<0.001$), DLCO (%) ($R_s=-0.669$, $p<0.001$), 6DYM (m) ($R_s=-0.686$, $p<0.001$), 6DYM (%) ($R_s=-0.676$, $p<0.001$), DSP ($R_s=-0.733$, $p<0.001$), oda havası PaO_2 ($R_s=-0.702$, $p<0.001$) ve oda havası SaO_2 ($R_s=-0.596$, $p<0.001$) azalmaktaydı. Tanı koyulma süresinin yaş, cinsiyet ve ek hastalık ile anlamlı ilişkisi gösterilememiştir (Tablo.21).

Çalışma dahil edilen olguların %50'sinde ($n=25$) 6DYT sırasında bozulmuş kronotropik yanıt (6DYT en yüksek KH – 6DYT başlangıç KH ≤ 20 atım/dakika) mevcuttu. Kronotropik yanıtı olan ve olmayan olguların, demografik verileri karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak kronotropik yanıtı olmayan olguların VKİ olanlara göre daha yüksekti ($p=0.045$). Çalışmamızda kronotropik yanıtı olmayan grubun GAP indeks ve CPI skoru kronotropik yanıtı olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.006$). Bozulmuş kronotropik yanıtı olan grupta PH varlığı, FVC%/DLCO%, sPAB ve TRV değerleri daha yüksek iken (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p=0.002$); DLCO (%), oda havası PaO_2 , 6DYM (m), 6DYM (%), DSP değerleri daha düşüktü (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.007$, $p<0.001$). Ayrıca bozulmuş kronotropik yanıtı olan grupta mMRC skoru, MFI-20 puanı, SGRQ skoru ve D-12 ölçeği skoru anlamlı derece daha yüksekti. İki grup arasındaki FVC (%) değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.140$) (Tablo.22).

Tablo.21: Tamı Koyulma Süresi ile korelasyon gösteren değişkenler

	Rs	p
GAP indeksi	0,786	< 0.001
GAP evre	0,801	< 0.001
CPI skoru	0,676	< 0.001
FVC (%)	-0,503	< 0.001
DLCO (%)	-0.669	< 0.001
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	-0.702	< 0.001
6DYM (m)	-0.686	< 0.001
6DYM (%)	-0.676	< 0.001
DSP (m%)	-0.733	< 0.001
6DYT En Düşük SpO ₂ (%)	-0,700	< 0.001
6DYT’de Desatürasyon	0.678	< 0.001
mMRC	0.685	< 0.001
MFI-20	0.717	< 0.001
D-12 Ölçeği	0.638	< 0.001
SGRQ Toplam Skoru	0.685	< 0.001
SGRQ Semptom Skoru	0.714	< 0.001
SGRQ Aktivite Skoru	0.751	< 0.001
SGRQ His Skoru	0.754	< 0.001

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT:6 dakika yürüme testi, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, CPI: Kompozit fizyolojik indeks, DSP: Mesafe-satürasyon oranı, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, SGRQ: St. George Solunum Anketi, SpO₂: Parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite

Tablo.22: Kronotropik Yanıtı Olan ve Olmayan Olgularının Karşılaştırılması

	Kronotropik Yanıt (-)	Kronotropik Yanıt (+)	p değeri
Yaş (Yıl)	67.8 ± 6.7	65.8 ± 7.7	0.336
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	7 / 18	9 / 16	0.544
VKİ (kg/m ²)	28.7 ± 2.9	26.9 ± 3.2	0.045
Ek Hastalık n, %	22, %88	20, %80	0.713
GAP indeksi	4.2 ± 1.3	2.7 ± 1.3	<0.001
CPI Skoru	49.4 ± 11.9	38.0 ± 14.1	0.006
CPI skoru > 41 n, %	21, %84	12, %24	0.007
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	71.8 ± 10.1	80.2 ± 8.60	0.002
FVC (%)	72.2 ± 20.3	85.5 ± 18.7	0.140
DLCO (%)	45.1 ± 14.8	60.6 ± 15.9	0.001
FVC % / DLCO %	1.7 ± 0.6	1.4 ± 0.3	0.008
FVC % / DLCO % > 1.6 n, %	14, %56	2, %8	<0.001
PH (%)	19, %76	1, %4	<0.001
sPAB (mmHg)	38.3 ± 9.1	26.9 ± 3.2	<0.001
TRV (m/s)	2.9 ± 0.75	2.4 ± 0.2	0.002
6DYT'de Desatürasyon n, %	22, %88	9, %36	<0.001
6DYM (%)	72.5 ± 14.6	84.2 ± 15.2	0.007
6DYM (m)	349.2 ± 82.3	422.2 ± 84.88	0.001
DSP (m%)	289.2 ± 83.3	381.9 ± 90.9	<0.001
SGRQ Toplam Skoru	52.5 ± 15.2	37.7 ± 14.7	0.001
MFI-20	64.9 ± 15.2	46.4 ± 13.9	<0.001
mMRC	1.8 ± 1.0	1.0 ± 0.7	0.003
D-12 Ölçeği	19.8 ± 7.9	12.6 ± 6.6	0.001

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT:6 dakika yürüme testi, VKİ: Vücut kitle indeksi, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, CPI: Kompozit fizyolojik indeks, DSP: Mesafe-satürasyon oranı, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, SGRQ: St. George solunum anketi, SpO₂: Parmak oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, TRV: Triküspit yetersizlik akım hızı

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının %50'sinde 6DYT sonrasında anormal KHD (≤ 13 atım/dakika) mevcuttu. KHD1>13 üzerinde olan grupta PH tanısı olan olgu bulunmamaktaydı. Anormal KHD1'i olan grupta GAP indeks ($p<0.001$), CPI skoru ($p<0.001$), PH varlığı ($p<0.001$), sPAB ($p<0.001$), TRV ($p=0.001$), 6DYT'de desatürasyon varlığı ($p<0.001$) ve FVC%/DLCO% değerleri ($p<0.001$) normal KHD1'i olanlara göre daha yüksek iken, 6DYM (m) ($p=0.002$), 6DYM (%) ($p=0.002$) ve DSP ($p<0.001$) daha düşüktü. Ayrıca anormal KHD1'i olan grubun MFI-20 puanı ($p<0.001$), mMRC skoru ($p<0.001$) ve D-12 ölçeği skoru ($p<0.001$) ve SGRQ skoru ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksekti. İki grubun arasında yaş, cinsiyet, VKİ, FVC (%) ve eşlik eden komorbidite varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Normal ve anormal KHD1 olan olguların verileri Tablo.23'te mevcuttur.

Olguların %14'ünde ($n=7$) DSP < 200 m% idi. DSP <200 m% olan grupta GAP evresi 1 olan olgu bulunmamaktaydı. DSP <200 m% olan olguların tamamında eşlik eden ek hastalık mevcuttu. DSP <200 m% olan grubun sPAB ($p=0.001$), GAP indeksi ($p<0.001$), CPI skoru ($p<0.001$), MFI-20 puanı ($p<0.001$), D-12 ölçeği skoru ($p=0.001$), mMRC ($p=0.001$) ve SGRQ skoru ($p<0.001$), DSP> 200 m% olan gruba göre daha yüksek iken; DLCO (%) ve oda havası PaO₂ değeri daha düşüktü. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve PH varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo.24).

Ejeksiyon fraksiyonu, GAP indeks skoru, 6DYM, oda havası PaO₂ değeri ve PH varlığı ile oluşturulan anlamlı regresyon modelinde, 6DYT sonrasında başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin %78'inin ($R^2_{adjusted}=0.772$) bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı bulundu. Çoklu regresyon analizinde başlangıç satürasyonuna dönüş süresi, 6DYM ve GAP indeks skoru ile bağımsız ilişkili bulundu (sırasıyla, $p=0.030$, $p<0.001$).

Ejeksiyon fraksiyonu, GAP indeks skoru, 6DYM, oda havası PaO₂ değeri ve PH varlığı ile oluşturulan anlamlı regresyon modelinde, 6DYT sonrasında başlangıç kalp hızına dönüş süresinin %70'nin ($R^2_{adjusted}=0.702$) bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı bulundu. Çoklu regresyon analizinde başlangıç kalp hızına dönüş süresi PHT varlığı ve GAP indeks skoru ile bağımsız ilişkili bulundu (sırasıyla, $p=0.043$, $p=0.002$).

Tablo.23: KHD1 değeri normal ve anormal olguların karşılaştırılması

	KHD1 ≤ 13	KHD1 > 13	p değeri
Yaş (Yıl)	68.6 ± 7.0	65.0 ± 7.2	0.129
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	7 / 18	9 / 16	0.544
VKİ (kg/m ²)	28.5 ± 3.0	27.2 ± 3.3	0.307
Ek hastalık (n, %)	21, %84	21, %84	1.00
PH (n, %)	20, %40	0, %0	<0.001
sPAB (mmHg)	38.3 ± 9.1	26.9 ± 3.2	<0.001
TRV (m/s)	2.9 ± 0.7	2.3 ± 0.2	0.001
DLCO (%)	43.6 ± 10.2	60.9 ± 18.4	<0.001
GAP İndeksi	4.3 ± 1.2	2.6 ± 1.3	<0.001
CPI Skoru	51.1 ± 9.4	36.4 ± 14.4	<0.001
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	71.4 ± 9.5	80.6 ± 8.8	0.001
FVC (%)	62.8 ± 16.2	73.3 ± 19.2	0.101
DLCO (%)	42.9 ± 11.2	60.9 ± 18.4	<0.001
FVC % / DLCO %	1.8 ± 0.6	1.3 ± 0.2	<0.001
FVC % / DLCO % > 1.6 n, %	15, %60	1, %4	<0.001
6DYM (m)	347.6 ± 81.26	423.8 ± 84.43	0.002
6DYM (%)	72.4 ± 14.6	84.2 ± 15.2	0.002
6DYM'de Desatürasyon n, %	23, %72	8, %32	<0.001
DSP (m%)	286.3 ± 81.4	383.4 ± 89.1	<0.001
SGRQ Toplam Skoru	53.9 ± 14.07	36.8 ± 14.4	<0.001
MFI-20	66.7 ± 13.6	44.8 ± 13.2	<0.001
D-12 Ölçeği	20.4 ± 7.7	12.1 ± 6.4	<0.001
mMRC	2.0 ± 0.9	1.0 ± 0.82	<0.001

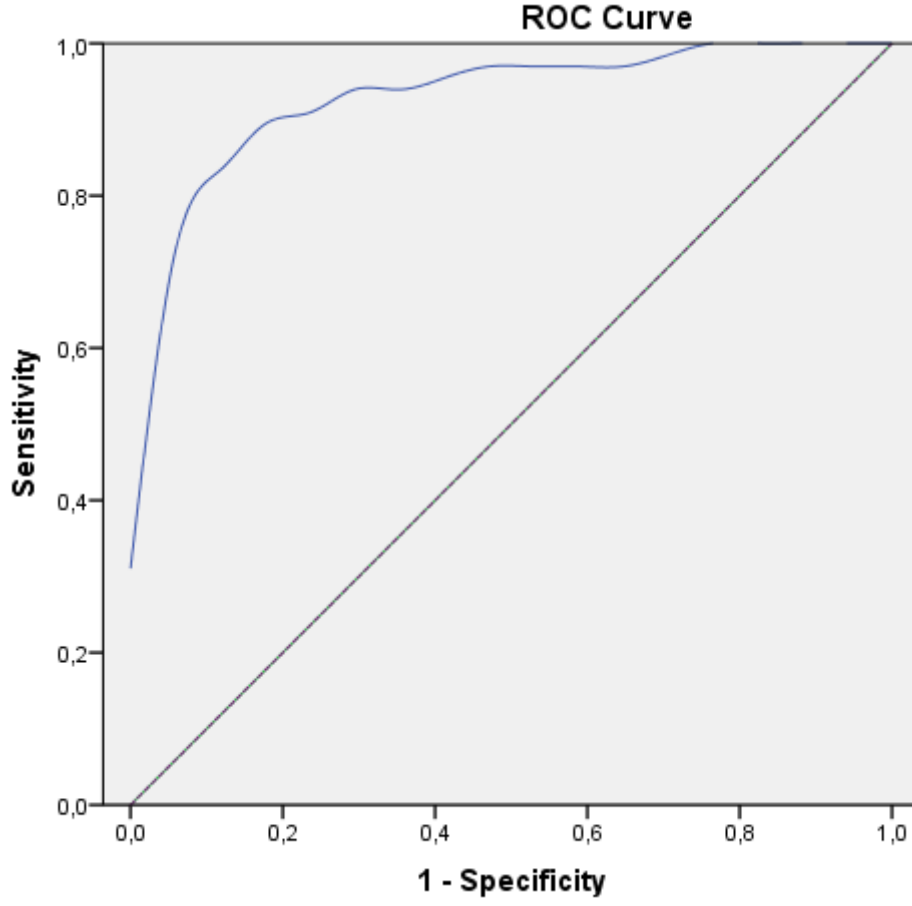
6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, 6DYM: 6 dakika yürüme testi, CPI: Kompozit fizyolojik indeks, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, DSP: Mesafe-satürasyon oranı, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, SGRQ: St. George solunum anketi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, VKİ: Vücut kitle indeksi, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, TRV: Triküspit yetersizlik akım hızı

Tablo.24: Mesafe-satürasyon oranı <200 olanlar ve olmayan olguların karşılaştırılması

	DSP <200	DSP ≥ 200	P değeri
Yaş (Yıl)	70.5 ± 4.3	66.1 ± 7.5	0.141
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	3 / 4	13 / 30	0.515
VKİ (kg/m ²)	28.56 ± 3.36	27.72 ± 3.17	0.522
Ek Hastalık n, %	7, %100	34, %79	0.420
TRV (m/s)	3.30 ± 1.27	2.57 ± 0.37	0.168
sPAB (mmHg)	40.57 ± 12.12	32 ± 7.89	0.001
6DYT'de Desatürasyon n, %	7, %14	24, %48	0.070
FVC (%)	57 ± 17.96	81.19 ± 17.44	0.21
DLCO (%)	31.71 ± 6.3	56.3 ± 15.8	<0.001
Oda havası PaO ₂ (mmHg)	65.96 ± 5.94	77.60 ± 9.84	0.004
GAP İndeksi	5.57 ± 1.27	3.11 ± 1.18	<0.001
CPI Skoru	62.31 ± 6.05	40.7 ± 12.67	<0.001
CPI skoru >41 n, %	7, %100	26, %79	0.011
SGRQ Toplam Skoru	63.43 ± 5.68	42.20 ± 15.9	<0.001
MFI-20	78.0 ± 8.2	52.0 ± 15.4	<0.001
mMRC	2.86 ± 1.30	0.69 ± 0.91	0.001
D-12 Ölçeği	25.5 ± 5.3	14.7 ± 7.4	0.001

6DYT: 6 dakika yürüme testi, GAP: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi, CPI: Kompozit fizyolojik indeks, D-12 ölçeği: Dispne-12 ölçeği, mMRC: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, SGRQ: St. George Solunum Anketi, VKİ: Vücut kitle indeks, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, TRV: Triküspit yetersizlik akım hızı

Tablo.25: Altı dakika yürüme testi sonrası satürasyon derlenme süresinin ileri evre İPF Olgularını (GAP evre ≥ 2) ayırt etmede tanısal değerini gösteren ROC eğrisi grafiği



Altı dakika yürüme testi sonrası başlangıç satürasyonu dönüş süresi 110 saniye üzerinde olması ileri evre İPF olgularını (GAP evre ≥ 2) %87 sensitivite, %89 spesifite ile saptayabildiği belirlendi (AUC = 0,939 [%95 GA: 0,893 – 1,0], $p = 0,001$) (Tablo.25).

V.TARTIŞMA

Çalışmamızda 6DYT sonrası satürasyon derlenme süresinin PH varlığı ve prognostik belirteçlerle anlamlı ilişkisi gösterilmiştir.

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen formu olan İPF, alveoler interstisyumun progresif fibrozisi ile karakterize, kronik, akciğere sınırlı bir hastalıktır. Ulusal ve uluslararası kayıtlarda, İPF olgularının yaklaşık %70'i erkek ve ortalama tanı yaşı 65'tir¹⁷⁵. Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğu erkek (%68) ve yaş ortalaması 66.8 ± 7.3 yıl olarak saptandı. Çalışmamız prevalans ya da insidans çalışması değildir. Ancak olgularımızın demografik verilerinin literatür ile uyumlu olması, çalışmamızın geneli temsil etmesini ve daha güvenilir sonuç elde edilmesini sağlayarak çalışmamızın gücünü arttırmaktadır.

İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısı genellikle geç koyulmaktadır. İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularından oluşan prospektif bir kohortta tanı koyulma süresinin mortalite ve yaşam kalitesi ile ilişkisi gösterilmiştir¹⁷⁶. Aynı çalışmada; olguların hastane başvurusundan, İPF tanısına kadar geçen ortalama süre 1 yıl olarak saptanmıştır¹⁷⁷. Çalışmamızda, İPF olgularında ortalama tanı koyulma süresi 8 ± 5.7 ay olarak saptanmıştır. Tanıdaki gecikmenin benzer çalışmalara göre daha kısa sürede olması, 2018 ve 2022 ATS/ERS kılavuzundaki İPF tanı kriterlerinin önceki kılavuzlara göre daha net ve anlaşılabilir olması, yeni tedavi seçeneklerini nedeniyle İAH merkezlerine sevk edilen hasta sayısındaki artış ve artan İPF farkındalığı ile ilişkilendirildi. Çalışmamızda tanı koyulma süresi ile İPF'de prognostik belirteçler olan GAP indeksi, GAP evre ve CPI skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) pozitif yönde; FVC (%), DLCO (%) ve 6DYM arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) negatif yönde korelasyon saptadık. Sonuçlarımız tanı koyulma süresindeki uzamanın; yaşam kalitesi, nefes darlığı semptomu ve yorgunluk şiddeti üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir (Bkz: Tablo.21). İPF'de tanı ve tedavisinde gecikme durumunda; hastalığın progresif gidişinin önüne geçilemeyeceğini aşıkardır. Bu doğrultuda, İPF'nin farkındalığının artırılması, erken tanı koyulması ve tanı koyulduğu anda tedaviye başlanması prognoz üzerinde olumlu etki yapacaktır. Sonuçlarımız İPF olgularının tanı ve tedavi sürecinin deneyimli merkezlerce yapılmasının önemini vurgular niteliktedir.

Altı dakika yürüme testi İPF'de hastalığın seyrini izlemeye, oksijen tedavisi ihtiyacını belirlemeye, prognoz ve mortaliteyi öngörmeye sıklıkla kullanılmaktadır. 6DYT'nin sonuçları yaş, cinsiyet ve antropometrik özellikler (kilo, boy, VKİ) gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Bu etkiyi azaltmak amacıyla geliştirilmiş referans denklemler mevcuttur^{147,161}. Ancak, İPF'de kullanımına ilişkin veri yoktur¹⁵. Çalışmamızda 6DYM (%),

akciğer hastalarında kullanımı en yaygın olan Enright-Sherrill Formülü ile hesaplandı. Çalışmamızda 6DYM (%) ile GAP indeksi ve CPI skoru arasında anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı ($p < 0.001$). 6DYM (%) azaldıkça, olgularımızın yorgunluk ve nefes darlığı şiddetlerinde artış, yaşam kalitesinde azalma görülmektedir. İPF olgularının 6DYM sonuçlarını güvenilir bir şekilde değerlendirmek için Enright-Sherrill Formülü'nün kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Tanımlanan formülün İPF'de kullanımına yönelik, çok merkezli ve iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Altı dakika yürüme testindeki desatürasyon tanımında klinik çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur^{15,16,183}. 6DYM'de desatürasyon varlığını en düşük SpO₂ değerine göre veya bitiş SpO₂ değerine göre tanımlayan farklı çalışmalar mevcuttur^{6,10,15,155,162,184-188}. Çoğunluğu İPF olan İAH olgularının dahil edildiği bir çalışmada testin sonundaki satürasyon değerlerinin, olguların %20'sinde test sırasındaki desatürasyonu tanımlamadığı gösterilmiştir¹⁰. Çalışmamızda 6DYM'deki en düşük SpO₂ değerlerine göre 31 (%62) olgu test sırasında desatüre olmaktadır. Ancak 6DYM bitiş SpO₂ değerleri sadece 21 olgudaki desatürasyon varlığını gösterebilmiştir. Literatüre benzer şekilde çalışmamızdaki olguların %20'sinde 6DYM bitiş SpO₂ değerinin, test sırasındaki desatürasyonu doğru tanımlamadığı gösterildi. 6DYM'de desatürasyon varlığını doğru tanımlayabilmek için test sırasında sürekli satürasyon takibi yapılmasını öneriyoruz.

Geçmiş çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda, 6DYM'deki desatürasyon varlığı test sırasında SpO₂ değerinin %88 ve altına düşmesi olarak tanımlanmıştır^{6,153,162,194,195}. Bu tanımlama literatürdeki bazı çalışmalarda başlangıç satürasyonuna göre %4'lük azalma ve/veya %90'nın altına düşme şeklindedir¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Çalışmamızda da kullanılan tanımlamadaki eşik değerinin (SpO₂ ≤ %88) kötü prognoz ve mortaliteyi daha iyi öngördüğü düşünülmektedir^{6,15,59,153,154,195}. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde, 6DYM'deki desatürasyon varlığında GAP indeksi, CPI skoru artarken; FVC (%), DLCO (%) ve 6DYM azalmaktaydı ($p < 0.001$).

Altı dakika yürüme testindeki en düşük SpO₂ değeri, test sırasında satürasyonun sürekli takibiyle belirlenebilir. Bazı çalışmalarda test sırasındaki en düşük SpO₂ ile DLCO (%) arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir^{116,189}. Klinik çalışmalarda 6DYM'deki en düşük SpO₂ değerinin mortalite ve kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir.^{163,190,191,162} İAH'da antifibrotik tedavinin etkinliğinin araştırıldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bazı çalışmalarda primer sonlanım noktası olarak 6DYM'deki en düşük SpO₂ değeri kullanılmıştır^{185,192}. Çalışmamız, test sırasındaki en düşük SpO₂ değerindeki azalma, yaşam kalitesini, nefes darlığı şiddetini ve yorgunluk şiddetini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Ayrıca en düşük

SpO₂ değeri ile DLCO (%) arasında anlamlı, pozitif yönde; GAP ve CPI skorları arasında anlamlı negatif yönde korelasyon saptadık (sırasıyla, $R_s=0.885$, $p<0.001$, $R_s=0.829$, $p<0.001$, $R_s=-0.873$, $p<0.001$). Mevcut sonuçlar doğrultusunda, 6DYT'deki en düşük SpO₂'nin takip ve tedavi yanıtı değerlendirmede önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Pulmoner hipertansiyon ve KOAH olgularıyla yapılan çalışmalarda, 6DYT'deki en düşük SpO₂'ye ulaşma süresinin hastalığın şiddeti ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür^{8,9}. Literatürde İPF olgularındaki en düşük SpO₂'ye ulaşma süresine ilişkin çalışma tespit edilmemiştir. Çalışmamızda en düşük SpO₂'ye ulaşma süresindeki uzamanın, günlük fiziksel aktivitede azalma, yaşam kalitesinde bozulma, yorgunluk ve nefes darlığı semptomlarında artış ile ilişkisi gösterildi ($p<0.001$). En düşük SpO₂'ye ulaşma süresinin GAP ve CPI skorlarıyla anlamlı düzeyde pozitif yönde; FVC (%) ve DLCO (%) ile anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyonu saptandı (Bkz: Tablo.20). Çalışmamızdaki sonuçlar doğrultusunda, en düşük SpO₂'ye ulaşma süresinin prognostik belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Fakat, en düşük SpO₂'ye ulaşma süresinin hastalığın prognozuyla ilişkisini inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Lettieri ve arkadaşları tarafından geliştirilen mesafe-satürasyon oranı (DSP), 6DYT sonuçlarından ikisini içeren (6DYM, en düşük SpO₂) basit ve çok boyutlu bir indekstir⁵⁹. İPF'de DSP indeksi, tek başına içerdiği parametrelerden daha güçlü bir mortalite belirteçidir^{59,193}. Konuya ilişkin bir çalışmada, DSP <200 m% olan grubun DSP ≥ 200 m% olan gruba göre yıllık mortalite riskinde 6,5 kat artış olduğu ve medyan sağkalım süresinin de daha kısa (%18) olduğu belirtilmiştir⁵⁹. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, DSP <200 m% olan grubun GAP indeksi ve CPI skoru istatistiksel anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksek, FVC (%) ve DLCO (%) değerlerinin ise istatistiksel anlamlı ($p<0.001$) olarak daha düşük saptandı (Bkz: Tablo.24). Mesafe-satürasyon oranı <200 olan grubun SGRQ skoru, MFI-20 puanı, mMRC ve D-12 ölçeği skoru ortalamaları anlamlı derece daha yüksek saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Literatürdeki bulgular ve çalışmamızdaki sonuçlar doğrultusunda İPF olgularının takip ve tedavi yanıtını değerlendirmede mesafe-satürasyonu oranının kullanılmasını öneriyoruz. 6DYT'deki birden fazla sonucu (örneğin; desatürasyon varlığı, başlangıç satürasyonuna dönüş süresi, başlangıç SpO₂ - en düşük SpO₂ vb.) içeren indekslerin geliştirilmesini tavsiye ediyoruz.

Kırk dört İPF olgusunun dahil edildiği retrospektif çalışmada, 6DYT'deki başlangıç SpO₂ ve en düşük SpO₂ arasındaki fark ile FVC (%) ve DLCO (%) değerleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Aynı çalışmada satürasyon farkındaki artışın yaşam kalitesi ve fiziksel aktivitedeki olumsuz etkisi gösterilmesine rağmen, mortalite ile anlamlı ilişkisi

saptanmamıştır¹¹⁶. Literatürdeki bazı çalışmalarda ise satürasyon farkındaki artışın, kötü prognoz ve mortalite arasında anlamlı ilişkisi bulunmuştur^{59,153}. Çalışmamızda başlangıç SpO₂ ile en düşük SpO₂ arasındaki fark arttıkça GAP indeksi, CPI skoru artarken, yaşam kalitesi, FVC (%) ve DLCO (%) değerleri azalmaktaydı (sırasıyla, Rs=0.783, p<0.001, Rs=0.812, p<0.001, Rs=0.863, p<0.001, Rs=-0.526, p<0.001, Rs=-0.875, p<0.001). Yakın zamanda yayınlanan iki sistematik derlemede de konuya ilişkin çelişkili ve sınırlı veriye dikkat çekilmiştir^{15,16}. Çalışmamızdaki ve literatürdeki benzer sonuçlar doğrultusunda, 6DYT'deki satürasyon farkının prognozla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ancak özellikle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve takipte kullanılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Lancaster L ve ark. tarafından İPF olgularında 6DYT sırasında SpO₂'de %4'lük düşüşün ilk görüldüğü zamana kadar geçen sürenin prognozla olan ilişkisinin değerlendirilmesi önerilmiştir¹⁵⁵. KOAH ve KTEPH olgularında SpO₂'de %4'lük düşüşün ilk görüldüğü zamana kadar geçen sürenin hastalığın şiddeti ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir^{8,9,193}. Çalışmamızda, 6DYT'de SpO₂'de %4'lük düşüşün ilk görüldüğü zamana kadar geçen süre kısalıdıkça, GAP indeksi, GAP evre ve CPI skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artarken, FVC (%), DLCO (%), oda havası PaO₂, DSP, 6DYM istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaktaydı (Bkz: Tablo.19). Sürenin kısalması ile günlük fiziksel aktivitede azalma, yaşam kalitesinde bozulma, yorgunluk şiddetinde artış ve nefes darlığı semptomunda kötüleşme arasında anlamlı düzeyde ilişkisini saptadık (p<0.001). Sonuçlarımız 6DYT sırasında SpO₂'de %4'lük düşüşün ilk görüldüğü zamana kadar geçen süredeki kısalmanın prognoz ve mortaliteyi olumsuz etkilediğini düşündürmektedir. Ancak SpO₂'de %4'lük düşüşün ilk görüldüğü zamanı değerlendirilen çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

İdiyopatik pulmoner fibroziste PH varlığı kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkilidir^{29,138,201-203}. PH'nin İPF'deki prevalansı, %32-%85 arasında değişmektedir^{14,130}. İPF'deki PH prevalansına yönelik çalışmalarda hastalık şiddetinde PH tanı yöntemleri ve kriterleri arasında farklılıklar mevcuttu. Bu durum İPF'deki PH prevalansının geniş aralıkta olmasına neden olmaktadır. Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu ileri evre hastalığı veya nakil adayı olan İPF hastalarında PH sıklığını araştırmıştır²⁰⁴. Uzun süreli bir çalışmada, oPAB'ın her yıl yaklaşık 1.8mmHg arttığı ve ileri evre İPF hastalarında PH'de hızlı ilerleme olduğu bildirilmiştir²⁰⁵. İPF çalışmalarında çoğunlukla PH değerlendirilmesi transtorasik ekokardiyografi ile yapılmaktadır. Ekokardiyografi ile yapılan bu çalışmalarda, yüksek PH prevalansı saptanmıştır¹³⁹. Yapılan çalışmaların birinde PH varlığı ekokardiyografi ile ölçülen sPAB'ın >40mmHg olması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada PH insidansı %36 olarak saptanmıştır²⁰⁶. Çalışmamızda PH tanısı

için ekokardiyografi kullanıldı. Literatüre benzer şekilde, transtorasik ekokardiyografi bulgularına göre %40 PH saptandı.

Pulmoner hipertansiyon varlığı İPF olgularının fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır^{14,208}. Çalışmamızda da benzer şekilde PH varlığının, İPF olgularının yaşam kalitesi, nefes darlığı ve yorgunluk semptomları üzerine olumsuz etkisi gösterildi. Yapılan çalışmalarda 6DYT sonuçları, pulse oksimetresi ile ölçülen oksijen saturasyonu gibi noninvaziv tanı testlerinin İPF hastalarında PH varlığının tespitinde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Dört yüz seksen sekiz İPF olgusunun dahil edildiği klinik çalışmada PH olan olguların, PH olmayanlara göre 6DYM, 6DYT'deki en düşük SpO₂ ve oda havası SpO₂ değerleri anlamlı derecede daha düşük saptandı¹³. Bununla birlikte, daha küçük retrospektif çalışmalar, eşlik eden PH varlığının İPF olgularındaki 6DYM'yi azaltıp azaltmadığı konusunda çelişkili sonuçlar vermiştir^{209,210}. Çalışmamızda PH olan olguların İPF'de prognostik belirteçler olan 6DYT'de desaturasyon varlığı (p<0.001), GAP indeksi (p=0.001) ve CPI skoru (p=0.005) anlamlı derecede daha yüksek iken; 6DYM, DSP, 6 DYT en düşük SpO₂ ve oda havası PaO₂ değerleri anlamlı derecede (sırasıyla p=0.047, p=0.01, p<0.001, p=0.038) daha düşük saptandı (Bkz: Tablo.16)

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında volüm ve gaz transfer ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi eşlik eden diğer patolojileri saptamada önemlidir. Bu amaçla FVC%/DLCO% oranı hesaplanabilir. İAH eşlik eden PH varlığında FVC%/DLCO% oranının arttığı gösterilmiştir¹⁵⁴. Çalışmamızda da PH varlığında FVC%/DLCO% oranının arttığını gösterilmektedir (1.8 ±0.6 vs. 1.3 ±0.3, p=0.001). Çalışmalarda eş zamanlı amfizem olan grup dahil edilmediği sürece İAH olgularında FVC%/DLCO%> 1.6 olması PH varlığının tespitinde bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızdaki olgularımızın hiçbirinde KPFA tanısı bulunmamaktadır. PH tanısı olan olgularımızın %70'inde FVC%/DLCO%> 1.6 saptandı (p<0.001). PH saptanan olguların; DLCO (%) değerleri PH saptanmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.001). İki grup arasındaki FVC (%) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı (p=0.555) farklılık gözlenmedi (Bkz: Tablo.16)

İdiyopatik pulmoner fibroziste KHD1 ≤ 13 atım olması ve 6DYT sırasında bozulmuş kronotropik yanıtın PH varlığı ile ilişkisi gösterilmiştir^{9,163,7}. Çalışmamızda da KHD1 ≤ 13 atım olması ve bozulmuş kronotropik yanıt varlığının PH anlamlı ilişki gösterildi (p<0.001). KHD1 ≤ 13 atım olan ve bozulmuş kronotropik yanıtı olan grupta sPAB, TRV ve FVC%/DLCO% değerleri anlamlı derecede daha yüksekti (Bkz: Tablo.22 ve Tablo.23).

Çalışmamızda 6DYT sonrasında başlangıç KH'ye dönüş süresi de değerlendirildi. KH derlenme süresi ile PH varlığı, GAP indeksi, GAP evre, CPI skoru, proBNP arasında anlamlı

düzeyde pozitif yönde; FVC (%), DLCO (%) ve oda havası PaO₂ anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon saptandı. Yapılan çoklu regresyon analizinde PH varlığı ile FVC%/DLCO% ve 6DYT sonrasında başlangıç KH dönüş süresi arasında bağımsız ilişkisi gösterildi (sırasıyla, $p=0.005$, $p=0.001$).

Çalışmamızdaki sonuçlar doğrultusunda İPF olgularındaki PH riskini belirleyebilmek için, 6DYM, 6DYT’de desatürasyon varlığı, bozulmuş kronotropik yanıt, başlangıç satürasyonuna dönüş süresi ve başlangıç kalp hızına dönüş süresi, FVC%/DLCO%, DLCO (%) ile pulmoner vaskülopatinin belirteçleri (örn: alveolo-arteriyel gradiyent, pro-BNP, BT’de pulmoner arter dilatasyonu, ekokardiyografi bulguları) ile birlikte değerlendirilmesini öneriyoruz.

Yakın zamanda yayınlanan iki derlemede, 6DYT sonrası başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin İPF olgularında değerlendirilmesine ilişkin literatürdeki eksikliğe dikkat çekilmiştir^{15,16}. Literatürde, 6DYT sonrasında başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin prognostik değerine ilişkin KOAH ve PH olgularıyla yapılan çalışmalar mevcuttur^{211,212}. İnterstisyel akciğer hastalarının 6DYT sonrası başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin akut alevlenme riski ve günlük fiziksel aktiviteleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir¹⁹⁰. Çalışmamızda 6DYT başlangıç satürasyonuna dönüş süresi ile GAP indeksi, GAP evre CPI skoru arasında anlamlı düzeyde ($p<0.001$) pozitif korelasyonu gösterildi. Başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin uzaması fonksiyonel durumu [FVC (%), DLCO (%)] olumsuz etkilemekteydi (sırasıyla $R_s=-0.640$, $p<0.001$, $R_s=-0.860$, $p<0.001$). Satürasyon derlenme süresi uzadıkça DSP, 6DYM ve oda havası PaO₂ anlamlı düzeyde azalırken, 6DYT’de desatürasyon varlığı anlamlı düzeyde artmaktaydı (Bkz: Tablo.17).

Çalışmamızda 6DYT’deki başlangıç satürasyonuna dönüş süresi ile PH öngören parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında; FVC%/DLCO%, sPAB, TRV istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.001$). Sonuçlarımız satürasyon derlenme süresindeki uzamanın, İPF olgularının yorgunluk ve nefes darlığı şiddetini artırarak, yaşam kalitesinde bozulmaya neden olduğunu göstermektedir (Bkz: Tablo.17).

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında 6DYT sonrasında başlangıç satürasyon dönüş süresi ile 6DYM ve GAP indeks skoru arasında bağımsız ilişkili bulunmaktadır (sırasıyla $p=0.030$, $p<0.001$).

Literatürde, 6DYT sonrası başlangıç satürasyonuna ulaşma süresinin prognoz ve mortaliteyi öngörmedeki eşik değerine ilişkin çalışma bulunmamaktadır¹⁵. 6DYT’deki satürasyon derlenme süresinin 110 saniye üzerinde olması durumunda ileri evre İPF olgularının

(GAP evre ≥ 2) %87 sensitivite ve %89 spesifite ile saptanabildiğini belirledik. İPF olgularında 6DYT sonrası başlangıç satürasyonuna ulaşma süresinin uzamış kabul edilmesine ilişkin eşik değerin araştırıldığı büyük, iyi tasarlanmış çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuçlarımız, İPF hastalarının 6DYT sonrasında başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin prognoz ve mortaliteyi öngören belirteçlerle anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamız sonucunda uzamış satürasyon derlenme süresi olan İPF hastalarının hipoksemi ve PH açısından ileri tetkik edilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü taraflarından biri prospektif çalışma olmasıdır. 6DYT boyunca satürasyonun izleminin gerekliliği tartışma konusudur. Çalışmamız 6DYT'deki desatürasyonu doğru tanımlayabilmek için test sırasında satürasyonun sürekli izleminin gerekli olduğunu göstermiştir. 6DYT'deki diğer sonuçların özellikle başlangıç satürasyonuna dönüş süresinin prognoz ve mortalite belirteçleriyle ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürde daha önce prognoz ve mortaliteyle güçlü ve bağımsız ilişkisi gösterilmiş belirteçler kullanılmıştır. Çalışmamızda hedeflediğimiz ikinci sonlanım noktası; çalışmaya dahil edilen olguların prognoz ve sağ kalım açısından takibine devam etmektir. Takipte elde ettiğimiz sonuçların, 6DYT sonrasında başlangıç satürasyonuna dönüş süresi ve 6DYT'nin diğer sonuçlarıyla ilişkisini göstermeyi hedefledik. İzlemdeki sonuçlarımızın gerek mortaliteyi öngörmeye gerek ise prognoz takibindeki önemini belirlemede çok daha değerli olacağı düşüncesindeyiz. Çalışmamızın güçlü taraflarından biri de 6DYT sonuçlarımızın fonksiyonel parametrelere ek olarak yorgunluk şiddeti, yaşam kalitesi ve nefes darlığı şikayetleriyle olan ilişkisini incelememizdir.

Mortalitesi yüksek bir hastalık olan İPF'de mortaliteye direkt etkisi olan PH sıklığının araştırılması ve bu durumları öngören bir belirtecin ortaya koyulmaya çalışılması literatüre katkı sağlayacaktır. PH'nin tanımlanması altın standart olan SKK ile yapılmamıştır. İPF olgularında PH varlığında spesifik tedaviye yönelik klinik çalışmalar devam ettiği için güncel rehberler bu olgularda rutin SKK yapılmasını önermemektedir. Bu nedenle çalışma protokolünde invaziv girişimden kaçınılmıştır. Sonuçların takip ve tedavi kararlarına yardımcı olması bekleniyorsa SKK önerilmektedir. 2011 yılı itibarıyla Pulmoner Hipertansiyon Merkezi olmamız nedeniyle ileri tetkik ve tedaviye yönelik SKK planladığımız olgularımız mevcuttur. Pandemi süreci ve hastalara ilişkin faktörler nedeniyle SKK işlemi henüz yapılamamıştır. Ancak çalışmamızda transtorasik ekokardiyografi deneyimli tek bir kardiyolog tarafından yapılmıştır.

Literatüre benzer şekilde İPF’de, 6DYT’deki desatürasyon ,6DYM’nin düşük ve FVC/DLCO>1.6 olmasının PH varlığını öngördüğünü, sonuçlarımız göstermektedir^{6,7,56,195}. Bunlara ek olarak özellikle bozulmuş kronotropik yanıt varlığı, KHD1 <13 atım olması ve başlangıç kalp hızına ve satürasyona dönüş süresinin uzamasının PH varlığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Çoklu regresyon analizinde PH varlığının 6DYT sonrasında başlangıç KH’ye dönüş süresiyle bağımsız ilişkisi gösterilmesi nedeniyle uzamış KH derlenme süresi olan İPF olgularının PH açısından ileri tetkik edilmesinin öncelikli olduğunu düşünmekteyiz. 6DYT sonrasında başlangıç KH dönüş süresinin uzaması ile PH ilişkisi inceleyen daha önce yapılmış başka bir çalışma olmayıp daha fazla sayıda çalışma ile sonuçlarımızın doğrulanmasına gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık, İPF hastalarında 6DYT’nin standardizasyonunun sağlanmamış olmasıdır¹⁵. Özellikle test sırasındaki ek oksijen desteği, 6DYT’nin sonuçlarında değişikliğe yol açabilir. Ancak sadece üç olgumuza 6DYT sırasında ek oksijen desteği verilmesi nedeniyle sonuçlarımızda anlamlı değişikliğe yol açmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamız İPF’de 6DYT standardizasyonuna yönelik güncel önerilere ve rehberlere uygun şekilde yapılmıştır¹⁵⁵. Bu durumun sonuçlarımızın ileride yapılacak olan çalışmaların verileriyle karşılaştırılmasında kolaylık sağlamasını beklemekteyiz.

Sonuç olarak, 6DYT sonrasında başlangıç satürasyonuna dönüş süresi ve kalp hızındaki değişimlerin İPF’de henüz tam olarak değerlendirilmemiştir. Bu parametrelerin hastalığın klinik gidişi ve eşlik eden PH öngörmede kullanılabilecek ucuz, kolay uygulanabilir ve non-invaziv yeni belirteçler olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki bulgular ışığında ,6DYT sırasında ve sonrasında başlangıç değerlerine dönüş sağlanana kadar sürekli satürasyon ve kalp hızı takibi yapılmasını uygun olduğu kanısına varıldı.

V. KAYNAKLAR

1. King J, Costabel U, Cordier JF, et al. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. Published online 2000. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
2. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *European Respiratory Review*. 2018;27(150):180077. doi: 10.1183/16000617.0077-2018
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
4. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 2011;378(9807):1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4
5. Crapo R, Casaburi R, Coates A. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102
6. Bois RM du, Weycker D, Albera C, et al. Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231-1237. doi: 10.1164/rccm.201007-1179OC
7. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk tes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):803-809. doi:10.1164/rccm.200604-488OC
8. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1084-1090. doi: 10.1164/rccm.200302-219OC
9. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Rosa Mirenda M, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(1):117-123. doi: 10.1016/j.rmed.2008.07.022
10. Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E, Weycker D, du Bois RM, Collard HR. Predictors of Mortality Poorly Predict Common Measures of Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):711-718. doi:10.1164/rccm.201508-1546OC

11. King TE, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: A Randomized Placebo-controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):75-81. doi:10.1164/rccm.200705-732OC
12. Zisman DA, Schwarz M.A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(7):620-628. doi:10.1056/NEJMoa1002110
13. Huang H, Dai HP, Kang J, Chen BY, Sun TY, Xu ZJ. Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Medicine*. 2015;94(42): e1600. doi:10.1097/MD.0000000000001600
14. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(4):325-334. doi:10.1056/NEJMoa2008470
15. Harari S, Wells AU, Wuyts WA, et al. The 6-min walk test as a primary end-point in interstitial lung disease. *European Respiratory Review*. 2022;31(165):220087. doi: 10.1183/16000617.0087-2022
16. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13(1):45. doi:10.1186/s40248-018-0158-z
17. Lancaster L, Fieuw A, Meulemans J, Ford P, Nathan SD. Standardization of the 6-min walk test in clinical trials of idiopathic pulmonary fibrosis. *Contemp Clin Trials*. 2021; 100:106227. doi: 10.1016/j.cct.2020.106227
18. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1428-1446. doi: 10.1183/09031936.00150314
19. Nathan SD, Meyer KC. IPF clinical trial design and endpoints. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):463-471. doi:10.1097/MCP.0000000000000091
20. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al. Heart Rate Recovery After 6-Min Walk Test Predicts Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):841-848. doi:10.1378/chest.09-0211
21. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, Goh N, Dowman L, McDonald CF. Impaired chronotropic response to 6-min walk test and reduced survival in interstitial lung disease. *Respir Med*. 2013;107(7):1066-1072. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.002

22. Moreira MÂF, Medeiros GA de, Boeno FP, Sanches PRS, Silva Júnior DP, Müller AF. Oxygen desaturation during the six-minute walk test in COPD patients. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2014;40(3):222-228. doi:10.1590/S1806-37132014000300004
23. Inagaki T, Terada J, Yahaba M, et al. Heart Rate and Oxygen Saturation Change Patterns During 6-min Walk Test in Subjects With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respir Care*. 2018;63(5):573-583. doi:10.4187/respcare.05788
24. Fiore C, Lee A, McDonald C, Hill C, Holland A. Should oxyhaemoglobin saturation be monitored continuously during the 6-minute walk test? *Chron Respir Dis*. 2011;8(3):181-184. doi:10.1177/1479972311407355
25. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):72-84. doi:10.1016/S2213-2600(16)30222-3
26. Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1370-1377. doi: 10.1183/13993003.01537-2014
27. Papakosta D, Pitsiou G, Daniil Z, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Correlation with Physiological Parameters. *Lung*. 2011;189(5):391-399. doi:10.1007/s00408-011-9304-5
28. Milioli G, Bosi M, Poletti V, et al. Sleep and respiratory sleep disorders in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Med Rev*. 2016; 26:57-63. doi: 10.1016/j.smrv.2015.03.005
29. Ley B, Collard H. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. Published online November 2013:483. doi:10.2147/CLEP.S54815
30. Kim DS. Classification and Natural History of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):285-292. doi:10.1513/pats.200601-005TK
31. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):53. doi:10.1186/1471-2466-13-53
32. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014;8(1):55-62. doi:10.1111/crj.12035
33. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-816. doi:10.1164/rccm.200602-163OC
34. Okumuş G, Bingöl Z. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derneği*. Published online 2018:2

35. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and Environmental Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(4):307-315. doi:10.1093/aje/152.4.307
36. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2014;9(1):157-179. doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104706
37. Ley B, Collard HR. House of Cards? Testing Fundamental Assumptions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(10):1147-1148. doi: 10.1164/rccm.201508-1636ED
38. Herrera J, Henke CA, Bitterman PB. Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis. *Journal of Clinical Investigation.* 2018;128(1):45-53. doi:10.1172/JCI93557
39. Taskar VS, Coultas D. Is Idiopathic Pulmonary Fibrosis an Environmental Disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):293-298. doi:10.1513/pats.200512-131TK
40. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and Pathologic Features of Familial Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1146-1152. doi: 10.1164/rccm.200408-1104OC
41. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *European Respiratory Journal.* 2013;42(5):1322-1331. doi: 10.1183/09031936.00101212
42. Lee JS. The Role of Gastroesophageal Reflux and Microaspiration in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Pulm Med.* 2014;21(2):81-85. doi: 10.1097/CPM.0000000000000031
43. Fahim A, Crooks M, Hart SP. Gastroesophageal Reflux and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review. *Pulm Med.* 2011; 2011:1-7. doi:10.1155/2011/634613
44. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review.* 2013;22(129):376-381. doi: 10.1183/09059180.00000713
45. Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(6):759-771. doi:10.1586/ers.10.73
46. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA.* 2016;315(7):672. doi:10.1001/jama.2016.0518
47. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet.* 2017;389(10082):1941-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8

48. Meyer K, Decker C. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; Volume 13:427-437. doi:10.2147/TCRM.S81141
49. Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now! *Swiss Med Wkly*. Published online May 29, 2015. doi: 10.4414/smw.2015.14139
50. Rajala K, Lehto JT, Sutinen E, Kautiainen H, Myllärniemi M, Saarto T. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2017;3(4):00084-02017. doi: 10.1183/23120541.00084-2017
51. Schoenheit G, Becattelli I, Cohen AH. Living with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2011;8(4):225-231. doi:10.1177/1479972311416382
52. Bonella F, Wijsenbeek M, Molina-Molina M, et al. European IPF Patient Charter: unmet needs and a call to action for healthcare policymakers. *European Respiratory Journal*. 2016;47(2):597-606. doi:10.1183/13993003.01204-2015
53. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2019;20(1):103. doi:10.1186/s12931-019-1076-0
54. Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(6):1350-1354. doi: 10.1016/j.rmed.2006.10.002
55. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. *Respir Med*. 2014;108(6):819-829. doi: 10.1016/j.rmed.2014.03.008
56. van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*. 2016;25(141):278-286. doi:10.1183/16000617.0090-2015
57. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):61-71. doi:10.1016/S2213-2600(16)30325-3
58. KING TE, TOOZE JA, SCHWARZ MI, BROWN KR, CHERNIACK RM. Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171-1181. doi: 10.1164/ajrccm.164.7.2003140
59. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 2008;63(Supplement 5):v1-v58. doi:10.1136/thx.2008.101691
60. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107(2):249-255. doi: 10.1016/j.rmed.2012.10.018

61. Moua T, Maldonado F, Decker PA, Daniels CE, Ryu JH. Frequency and Implication of Autoimmune Serologies in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):319-326. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.018
62. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal.* 2015;46(4):976-987. doi:10.1183/13993003.00150-2015
63. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of Individual Risk of Mortality for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):459-466. doi:10.1164/rccm.201011-1790OC
64. Boros PW, Enright PL, Quanjer PH, Borsboom GJJM, Wesolowski SP, Hyatt RE. Impaired lung compliance and DLCO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *European Respiratory Journal.* 2010;36(6):1315-1322. doi: 10.1183/09031936.00166809
65. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology.* 2016;21(3):427-437. doi:10.1111/resp.12683
66. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516-522. doi:10.1002/art.10775
67. eid doaa, Hoda, Mohamed-Hussein AA. Evaluation of FVC/DLCO ratio as a predictor for pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. In: *Diffuse Parenchymal Lung Disease*. European Respiratory Society; 2017:PA861. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA861
68. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(7):765-770. doi:10.1002/art.1780350709
69. Guillén-Del-Castillo A, Meseguer ML, Fonollosa-Pla V, et al. Impact of interstitial lung disease on the survival of systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep.* 2022;12(1):5289. doi: 10.1038/s41598-022-09353-z
70. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2006;100(10):1734-1741. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.004
71. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic

- pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2010;10(1):32. doi:10.1186/1471-2466-10-32
72. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277. doi:10.1164/rccm.167.2.211
 73. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2017;9(S10): S996-S1010. doi: 10.21037/jtd.2017.06.39
 74. Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E. Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep*. 2016; 19:61-64. doi: 10.1016/j.rmcr.2016.07.010
 75. Pesci A, Ricchiuti E, Ruggiero R, de Micheli A. Bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis: What does it tell us? *Respir Med*. 2010;104: S70-S73. doi: 10.1016/j.rmed.2010.03.019
 76. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9): e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST
 77. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology*. 2013;266(3):936-944. doi:10.1148/radiol.12112516
 78. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712
 79. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology*. 2015;20(6):859-872. doi:10.1111/resp.12531
 80. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189(3):693-698. doi:10.1148/radiology.189.3.8234692
 81. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed Tomography Findings in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):372-378. doi:10.1164/rccm.200709-1365OC
 82. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5): e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST

83. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *European Respiratory Journal*. 2020;55(4):1802465. doi: 10.1183/13993003.02465-2018
84. Kwon BS, Choe J, Do KH, Hwang HS, Chae EJ, Song JW. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2020;21(1):295. doi:10.1186/s12931-020-01562-2
85. Chung JH, Oldham JM, Montner SM, et al. CT-Pathologic Correlation of Major Types of Pulmonary Fibrosis: Insights for Revisions to Current Guidelines. *American Journal of Roentgenology*. 2018;210(5):1034-1041. doi: 10.2214/AJR.17.18947
86. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, et al. CT Scan Findings of Probable Usual Interstitial Pneumonitis Have a High Predictive Value for Histologic Usual Interstitial Pneumonitis. *Chest*. 2015;147(2):450-459. doi:10.1378/chest.14-0976
87. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153. doi:10.1016/S2213-2600(17)30433-2
88. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines: Surgical Lung Biopsy for Radiological Pattern of Probable Usual Interstitial Pneumonia Is Not Mandatory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1089-1092. doi: 10.1164/rccm.201907-1324ED
89. Salisbury ML, Tolle LB, Xia M, et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir Med*. 2017; 131:229-235. doi:10.1016/j.rmed.2017.08.025
90. Brownell R, Moua T, Henry TS, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax*. 2017;72(5):424-429. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209671
91. Cooper WA, Mahar A, Myers JL, et al. Cryobiopsy for Identification of Usual Interstitial Pneumonia and Other Interstitial Lung Disease Features. Further Lessons from COLDICE, a Prospective Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(10):1306-1313. doi:10.1164/rccm.202009-3688OC
92. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):171-181. doi:10.1016/S2213-2600(19)30342-X

93. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A Review of the Multidisciplinary Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Analysis in a Single UK Specialist Centre. *J Clin Med*. 2016;5(8):66. doi:10.3390/jcm5080066
94. Network IPFCR, RGAKKTJ. Prednisone, Azathioprine, and N -Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):1968-1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354
95. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *European Respiratory Journal*. 2017;50(4):1701209. doi: 10.1183/13993003.01209-2017
96. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2071-2082. doi: 10.1056/NEJMoa1402584
97. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2083-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1402582
98. Ley B, Swigris J, Day B mo, et al. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):756-761. doi:10.1164/rccm.201701-0091OC
99. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):178-185. doi:10.1164/rccm.201503-0562OC
100. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33-41. doi:10.1016/S2213-2600(16)30326-5
101. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*. 2016; 113:74-79. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001
102. Fernández Pérez ER, Daniels CE, st. Sauver J, et al. Incidence, Prevalence, and Clinical Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2010;137(1):129-137. doi:10.1378/chest.09-1002
103. Kolb M, Bonella F, Wollin L. Therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2017; 131:49-57. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.062
104. Hayton C, Chaudhuri N. Managing Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Which Drug for Which Patient? *Drugs Aging*. 2017;34(9):647-653. doi:10.1007/s40266-017-0488-0

105. Sheu CC, Chang WA, Tsai MJ, Liao SH, Chong IW, Kuo PL. Gene Expression Changes Associated with Nintedanib Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Fibroblasts: A Next-Generation Sequencing and Bioinformatics Study. *J Clin Med*. 2019;8(3):308. doi:10.3390/jcm8030308
106. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2016;149(3):756-766. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.013
107. Rochwerg B, Neupane B, Zhang Y, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):18. doi:10.1186/s12916-016-0558-x
108. Lyseng-Williamson KA. Pirfenidone tablets in idiopathic pulmonary fibrosis: a profile of their use. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2018;34(1):8-15. doi:10.1007/s40267-017-0459-x
109. Graney BA, Lee JS. Impact of novel antifibrotic therapy on patient outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: patient selection and perspectives. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018; Volume 9:321-328. doi:10.2147/PROM.S144425
110. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017;22(5):957-964. doi:10.1111/resp.13002
111. Reinsma GD, ten Hacken NHT, Grevink RG, van der Bij W, Koëter GH, van Weert E. Limiting Factors of Exercise Performance 1 Year After Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25(11):1310-1316. doi: 10.1016/j.healun.2006.08.008
112. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online October 6, 2014. doi: 10.1002/14651858.CD006322.pub3
113. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2009;135(2):442-447. doi:10.1378/chest.08-1458
114. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-Minute-Walk Distance Predicts Waiting List Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):659-664. doi:10.1164/rccm.200604-520OC
115. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-643. doi:10.1164/rccm.200703-463PP

116. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-275. doi:10.1164/rccm.201604-0801CI
117. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of Nasal High Flow on Ventilation in Volunteers, COPD and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration*. 2013;85(4):319-325. doi:10.1159/000342027
118. Oishi K, Aoe K, Mimura Y, et al. Survival from an Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with or without Direct Hemoperfusion with a Polymyxin B-immobilized Fiber Column: A Retrospective Analysis. *Internal Medicine*. 2016;55(24):3551-3559. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6056
119. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):499-519. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.17
120. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):431-440. doi:10.1164/rccm.201006-0894CI
121. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(6):661-670. doi: 10.1016/j.rmed.2015.02.002
122. Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax*. 2020;75(8):648-654. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213865
123. Yamauchi H, Bando M, Baba T, et al. Clinical Course and Changes in High-Resolution Computed Tomography Findings in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Honeycombing. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166168. doi:10.1371/journal.pone.0166168
124. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*. 2011;66(1):61-65. doi:10.1136/thx.2010.140574
125. Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax*. 2020;75(8):648-654. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213865
126. Nathan SD, Wanger J, Zibrak JD, Wencel ML, Burg C, Stauffer JL. Using forced vital capacity (FVC) in the clinic to monitor patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): pros and cons. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(2):175-181. doi:10.1080/17476348.2020.1816831

127. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2013;42(3):750-757. doi:10.1183/09031936.00131912
128. Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):538-542. doi:10.1164/rccm.200211-1311OC
129. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis — FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1189-1191. doi:10.1056/NEJMp1500526
130. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):962-969. doi:10.1164/rccm.2111053
131. Lee SH, Park JS, Kim SY, et al. Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4784. doi:10.1038/s41598-018-23073-3
132. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *European Respiratory Journal*. 2012;40(1):101-109. doi:10.1183/09031936.00106011
133. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *European Respiratory Journal*. 2011;38(1):176-183. doi:10.1183/09031936.00114010
134. Lee SH, Kim SY, Kim DS, et al. Predicting survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using GAP score: a nationwide cohort study. *Respir Res*. 2016;17(1):131. doi:10.1186/s12931-016-0454-0
135. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004
136. Caminati A, Lonati C, Cassandro R, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *European Respiratory Review*. 2019;28(153):190044. doi:10.1183/16000617.0044-2019
137. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151425. doi:10.1371/journal.pone.0151425

138. Nakanishi N. 2009 ESC/ERS Pulmonary Hypertension Guidelines and Connective Tissue Disease. *Allergology International*. 2011;60(4):419-424
doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0362
139. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. Published online August 26, 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237
140. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
141. Shlobin OA, Brown AW, Nathan SD. Pulmonary Hypertension in Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *Chest*. 2017;151(1):204-214. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.002
142. Hopkins N, McLoughlin P. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodelling, rarefaction or angiogenesis? *J Anat*. 2002;201(4):335-348. doi:10.1046/j.1469-7580.2002.00096.x
143. Mura M, Anraku M, Yun Z, et al. Gene Expression Profiling in the Lungs of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2012;141(3):661-673. doi:10.1378/chest.11-0449
144. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial Development of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2008;76(3):288-294. doi:10.1159/000114246
145. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary Hypertension as a Prognostic Indicator at the Initial Evaluation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2013;85(6):456-463. doi:10.1159/000345221
146. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25): D109-D116. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.036
147. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *European Respiratory Journal*. 2007;30(4):715-721. doi:10.1183/09031936.00107206
148. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746-752. doi:10.1378/chest.129.3.746
149. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2393-2399.
doi: 10.1378/chest.128.4.2393

150. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801914.
doi:10.1183/13993003.01914-2018
151. BALKE B. A SIMPLE FIELD TEST FOR THE ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS. REP 63-6. *Rep Civ Aeromed Res Inst US*. Published online April 1963:1-8.
152. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ*. 1982;284(6329):1607-1608.
doi: 10.1136/bmj.284.6329.1607
153. Wallaert B, Monge E, le Rouzic O, Wémeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical Activity in Daily Life of Patients With Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Chest*. 2013;144(5):1652-1658. doi:10.1378/chest.13-0806
154. Ley B. Clarity on Endpoints for Clinical Trials in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(9):1383-1384. doi:10.1513/AnnalsATS.201706-423ED
155. Kaner RJ, Bajwa EK, El-Amine M, et al. Design of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Trials in the Era of Approved Therapies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(2):133-139. doi:10.1164/rccm.201903-0592PP
156. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801908. doi:10.1183/13993003.01908-2018
157. 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.
doi:10.1164/ajrccm.158.5.9710086
158. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference Values for a Multiple Repetition 6-Minute Walk Test in Healthy Adults Older Than 20 Years. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21(2):87-93. doi:10.1097/00008483-200103000-00005
159. Chetta A, Zanini A, Pisi G, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20–50 years old. *Respir Med*. 2006;100(9):1573-1578.
doi: 10.1016/j.rmed.2006.01.001
160. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Evaluation of Activity Limitation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Grouped According to Medical Research Council Dyspnea Grade. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(5):950-955.
doi: 10.1016/j.apmr.2014.01.016

161. Tomioka H, Imanaka K, Hashimoto K, Iwasaki H. Health-related Quality of Life in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis -Cross-sectional and Longitudinal Study-. *Internal Medicine*. 2007;46(18):1533-1542. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6218
162. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, et al. 6-minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2014;43(5):1421-1429. doi: 10.1183/09031936.00131813
163. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-Minute Walk, Maximal Exercise Tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1150-1157. doi: 10.1164/rccm.200405-578OC
164. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(7):914-922. doi: 10.1016/j.rmed.2015.04.008
165. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):511-522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005
166. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *European Respiratory Journal*. 1993;6(Suppl 16):5-40. doi:10.1183/09041950.005s1693
167. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*. 2017;49(1):1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016
168. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010
169. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014
170. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *European Respiratory Journal*. 1999;14(2):270-274. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14b06.x

171. Swigris JJ, Olson AL, Shlobin OA, Ahmad S, Brown KK, Nathan SD. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16(3):439-445. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01877.x
172. Touil I, Keskes Boudawara N, Bouchareb S, et al. Facteurs pronostiques au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique : étude d'une cohorte tunisienne. *Rev Mal Respir*. 2021;38(7):681-688. doi: 10.1016/j.rmr.2021.04.015
173. Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C, Jones PW. Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax*. 2010;65(1):21-26. doi:10.1136/thx.2009.118521
174. Metin Z, Helvacı A. Dispne-12 Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. Published online August 31, 2018;102-115. doi:10.31125/hunhemsire.454354
175. Yorke J, Swigris J, Russell AM, et al. Dyspnea-12 Is a Valid and Reliable Measure of Breathlessness in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2011;139(1):159-164. doi:10.1378/chest.10-0693
176. Lin JMS, Brimmer DJ, Maloney EM, Nyarko E, BeLue R, Reeves WC. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. *Popul Health Metr*. 2009;7(1):18. doi:10.1186/1478-7954-7-18
177. Mermigkis C, Stagaki E, Amfilochiou A, et al. Sleep Quality and Associated Daytime Consequences in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medical Principles and Practice*. 2009;18(1):10-15. doi:10.1159/000163039
178. Bahmer T, Kirsten AM, Waschki B, et al. Clinical Correlates of Reduced Physical Activity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2016;91(6):497-502. doi:10.1159/000446607
179. Fidler L, Sitzler N, Shapera S, Shah PS. Treatment of Gastroesophageal Reflux in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2018;153(6):1405-1415. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.008
180. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med*. 2005;99(4):408-414. doi: 10.1016/j.rmed.2004.09.005
181. Swigris JJ, Brown KK, Behr J, et al. The SF-36 and SGRQ: Validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med*. 2010;104(2):296-304. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.006

182. Polatlı M, Yorgancıoğlu A, Aydemir Ö, et al. Validity and reliability of Turkish version of St. George's respiratory questionnaire. *Tuberk Toraks*. 2013;61(2): 81-87. doi:10.5578/tt.5404
183. Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2020;21(1):11. doi:10.1186/s12931-019-1271-z
184. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, Philip N, Arcasoy SM, Lederer DJ. Delayed Access and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):842-847. doi:10.1164/rccm.201104-0668OC
185. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2019;20(1):103. doi:10.1186/s12931-019-1076-0
186. Fernández Fabrellas E, Peris Sánchez R, Sabater Abad C, Juan Samper G. Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medical Sciences*. 2018;6(2):51. doi:10.3390/medsci6020051
187. Fda, Cder. *The Voice of the Patient: Idiopathic Pulmonary Fibrosis*.; 2014. <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm326192.htm>.
188. Mura M, Ferretti A, Ferro O, et al. Functional Predictors of Exertional Dyspnea, 6-min Walking Distance and HRCT Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2006;73(4):495-502. doi:10.1159/000089656
189. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(1):1700379. doi: 10.1183/13993003.00379-2017
190. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical Features and Outcomes in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2013;144(1):234-240. doi:10.1378/chest.12-2403
191. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-1047. doi: 10.1164/rccm.200404-571OC
192. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR. Imatinib Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):604-610. doi:10.1164/rccm.200906-0964OC

193. Vainshelboim B, Kramer M, Izhakian S, Lima R, Oliveira J. Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2016;5(8):73. doi:10.3390/jcm5080073
194. Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of Oxygen Desaturation During Submaximal Exercise in 8,000 Patients. *Chest*. 2001;120(1):88-92. doi:10.1378/chest.120.1.88
195. Sakai Y, Yamamoto S, Hoshina M, Kawachi S, Ichiyama T, Hanaoka M. Using SpO₂ Recovery Index after a 6-Minute Walk Test to Predict Respiratory-Related Events in Hospitalized Patients with Interstitial Pneumonia. *Sci Rep*. 2019;9(1):15226. doi: 10.1038/s41598-019-51818-1
196. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2010;36(5):1067-1072. doi: 10.1183/09031936.00152609
197. Andrianopoulos V, Wouters EFM, Pinto-Plata VM, et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med*. 2015;109(9):1138-1146. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.013
198. Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):405-420. doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.011
199. Hallstrand TS. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2005;25(1):96-103. doi: 10.1183/09031936.04.00137203
200. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep and Breathing*. 2015;19(1):385-391. doi:10.1007/s11325-014-1033-6
201. van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiologica*. 2010;199(4):499-508. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x
202. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19(1):74. doi:10.1186/1757-7241-19-74
203. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):1113-1130. doi: 10.1183/13993003.02316-2014

204. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax*. 2009;64(10):883-888.
doi:10.1136/thx.2008.112847
205. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2007;131(3):650-656. doi:10.1378/chest.06-1466
206. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;08(05):597-619. doi:10.5664/jcsm.2172
207. Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Respirology*. 2017;22(5):986-990. doi:10.1111/resp.12986
208. Agarwal R, Gupta D, Verma JS, Aggarwal AN, Jindal SK. Noninvasive estimation of clinically asymptomatic pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005;47(4):267-271.
209. Yan W, Peng LY, Ban CJ, et al. Incidence and Clinical Characteristics of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(7):896-901. doi:10.4103/0366-6999.154284
210. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: The effect of pulmonary hypertension. *Respirology*. 2011;16(3):451-458. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01909.x
211. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2012;106(11):1613-1621. doi: 10.1016/j.rmed.2012.07.013
212. Harari S, Caminati A, Cassandro R, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis does not influence six-minute walk distance: results from a retrospective study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;31(4):297-305.
213. Kanazawa H, Ijiri N, Hirata K, Yoshikawa T. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *Int J Chronic Obstructif Pulmon Dis*. Published online November 2014:1235.
doi: 10.2147/COPD.S71383

214. Spencer L, Zafiropoulos B, Denniss W, Fowler D, Alison J, Celermajer D. Is there a learning effect when the 6-minute walk test is repeated in people with suspected pulmonary hypertension? *Chron Respir Dis.* 2018;15(4):339-346. doi:10.1177/1479972317752762



Projelerde Yaptığı Görevler:

1. İnoperabl kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında masitentanın etkinliğini, güvenliliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmeye yönelik 24 haftalık prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli, paralel grup çalışması-MERIT 1'' protokol başlıklı, ''AC-055E201'' protokol kodlu çalışma (Yardımcı Araştırmacı)
2. İdiyopatik Pulmoner Fibrozisli hastalarda PRM-151'nin etkinliğini güvenliğini değerlendirmek için çift kör, çok merkezli ve plasebo kontrollü 'WA42293'' protokol kodlu çalışma (Yardımcı Araştırmacı)

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makalelerden örnekler:

1. Erelel M, Kaskal M, Akbal-Dagistan O, Issever H, Dagistanli AS, Balkanci H, Oguz MS, Qarayeva A, Culha M, Erturk A, Basarir NS, Sahin G, Uresin AY, Araman AO, Medetalibeyoglu A, Tukek T, Oncul MO, Yildiz-Pekoz A. Early Effects of Low Molecular Weight Heparin Therapy with Soft-Mist Inhaler for COVID-19-Induced Hypoxemia: A Phase IIb Trial. *Pharmaceutics*. 2021 Oct 22;13(11):1768. doi: 10.3390/pharmaceutics13111768. PMID: 34834183; PMCID: PMC8618458.
2. Bingol Z, Oguz MS, Kılıçaslan ZK, Kıyan E, Okumus G Factors affecting the compliance to antifibrotic treatment in patients with interstitial pulmonary fibrosis. PA1726. 10.1183/13993003.congress-2019.PA1726.
3. Oguz MS, Bingol Z, Akıncı B, Kuran Aslan G, Okumus G. Correlation between physical activity and prognostic markers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *European Respiratory Journal* Sep 2020, 56 (suppl64) 809; doi: 10.1183/ 13993003.congress-2020
4. Kızılırmak D, Karadoğan D, Yıldırım H, Tokgöz Akyıl F, Şişmanlar Eyüboğlu T, Emiralioğlu N, Özden Sertçelik Ü, Günaydın FE, Ataoğlu Ö, Oğuz MS, Çakmakçı S, Özçelik N, Öncel A, Fıncıoğulları A, Yılmaz Kara B, Ömer D, Karaoğlanoğlu S, Cetin N, Karakas FG, Gunduz Gurkan C, Marim F, Önyılmaz T, Polat Yuluğ D, Acet Öztürk NA, Aydın Güçlü Ö, Çiftçi Küsbeci T, Şerifoğlu İ, Arıkan H, Töreyn ZN, Çelik P, Akgün M. Turkish Thoracic Society Early Career Members Task Force Group's Virtual Congress Notes: *European Respiratory Society International Congress 2020.Turk Thorac J*. 2022 Mar;23(2):162-172. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2022.21081. PMID: 35404249; PMCID: PMC9449886.