



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI**

**YENİ TANI ALMIŞ
İDİYOPATİK PULMONER
FİBROZİS HASTALARINDA
YAŞAM KALİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim KAMEL

Antalya, 2020

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI**

**YENİ TANI ALMIŞ
İDİYOPATİK PULMONER
FİBROZİS HASTALARINDA
YAŞAM KALİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Kamel

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ

Antalya, 2020

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca engin tecrübe ve bilgilerinden istifade etmeye çalıştığım, hekimlik adına örnek aldığım, hekime ve hastaya saygıyı öğrendiğim sayın hocam Prof Dr. Aykut ÇİLLİ'ye,

Sadece hekimlik alanında değil hayatın her alanında desteğini ve özverisini esirgemeyen, fedakârlığını ve çalışkanlığını örnek aldığım Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK' a,

Bilgisini paylaşmada sonsuz cömertliği ile tanıdığım, öğrenmeye olan isteği ile biz genç hekimlere ışık olan, kendisinden insani ve mesleki anlamda çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ' e

Verdiği emek, gösterdiği özen, titizliği ve sonsuz sabrı ile her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR' e

Manevi desteğini daima hissettiğim bilgi ve becerisini paylaşan, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hülya DİROL' a
İhtiyaç duyduğum anlarda mesleki ve insani desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurgül BOZKURT'a

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, başta Dr. Ayşe ÖDEMİŞ, Dr. Halid BAL, Dr. Emine Nur TOPÇU, Dr. Şehriban ÇAĞLAK, Dr. Fatma DENİZ, Dr. Sedat ÇİÇEK, Dr. Turbat AMİRASLANOV , Dr. Mehmet PARLAK , Şükriye ÖNER ve Dr.Gamze ÖZBEY olmak üzere değerli çalışma arkadaşlarıma

En önemlisi, bu zor süreçte sabırla yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili eşim Feyza Nur Kamel'e ve canım oğlum Kerim Kamel'e

Sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)	3
İPF'nin Tanımı	3
İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında İPF'nin Yeri	3
Epidemiyoloji	4
Etyoloji	5
Sigara Kullanımı	5
Viral Enfeksiyonlar.....	5
Çevresel Faktörler	6
Kronik aspirasyon	6
Genetik Faktörler	6
Prognoz, mortalite ve mortalite belirleyicileri	7
Patogenez	10
Öykü ve Anamnez	11
Tanı	12
Laboratuvar testleri.....	12
Solunum fonksiyon testleri	13
DLCO.....	13
6-Dakika Yürüme Testi	14
Görüntüleme yöntemleri	14
Akciğer Radyografisi	14
Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi	17
biyopsisine ihtiyaç duyulmuştur (88)	17
Transbronşial Kriyobiopsi	18
Cerrahi akciğer biyopsisi	19
Histopatolojik Bulgular	20
Tanı algoritmaları.....	21
Ayırıcı Tanı	23
Tedavi	24
Farmakolojik Tedavi	25
Antifibrotik Tedaviler	25
Pirfenidon:.....	25
Nintedanib:.....	27
Pirfenidon ve Nintedanib kombinasyonu	29
Antasit tedavisi	29
Sürekli Oksijen Tedavisi	30
Mekanik Ventilasyon	30
Pulmoner Rehabilitasyon	30
Akciğer Transplantasyonu	31

Eğitim	31
Aşılama.....	31
Palyatif Bakım.....	31
Komorbiditeler	34
Pulmoner Hipertansiyon	34
Kombine Pulmoner Fibrozis Ve Amfizem	34
Akciğer kanseri	35
Venöz Tromboembolizm	36
Gastroözefageal Reflü Hastalığı	36
Uyku İle İlişkili Hastalıklar	37
Kardiyak Problemler	37
Psikiyatrik Problemler	38
Diabetes Mellitus	38
YAŞAM KALİTESİ.....	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	42
Araştırmanın Tipi.....	42
Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi	42
Çalışmaya Katılan Hastalar	42
Dahil Edilme Kriterleri.....	42
Dışlama Kriterleri	42
Tedavi Öncesi Hastaların Değerlendirilmesi	43
Değerlendirme Parametreleri	43
Altı Dakika Yürüme Testi.....	43
Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü	44
Borg Dispne Skalası.....	44
Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Skalası (mMRC).....	45
Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği	45
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)	45
Kısa Form 36 (Short Form-36; SF-36).....	46
St. George's Respiratory Questionnaire(SGRQ).....	46
Leicester Öksürük Anketi (LÖA)	47
İstatistiksel Değerlendirme	47
4.Bulgular.....	48
5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	71
7. ÖZET.....	73
8. ABSTRACT.....	75
9.KAYNAKLAR.....	77

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

6DYM	Altı Dakika Yürüme Mesafesi
6DYT	Altı Dakika Yürüme Testi
ACYP2	Acylphosphatase 2
AEC	Alveoler Epitelyal Hücre
AKAP 13	A-Kinase Anchoring Protein 13
ALAT	Latin Amerika Toraks Derneği
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Antinükleer Antikor
ANCA	Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
Anti-SSA	Anti-Sjögren Sendromu Antikoru A
Anti-SSB	Anti-Sjögren Sendromu Antikoru B
ASCEND	Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in IPF
ATS	Amerikan Toraks Derneği
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BDH	Bağ Dokusu Hastalığı
BDH-İAH	Bağ Dokusu Hastalığıyla İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
BLT	Bilateral Akciğer Transplantasyonu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAPACITY	Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcomes
CPAP	Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı

CPFE	Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem
CRP	C- Reaktif Protein
CO	Karbonmonoksit
CTGF	Bağ Dokusu Büyüme Faktörü
CXCL13	C-X-C Motif Chemokine 13
CYP1A2	Sitokrom P450 1A2
CYP3A4	Sitokrom P450 3A4
DİP	Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DL_{co}	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPAH	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
DPP9	Dipeptidyl Peptidase 9
DSP	Desmoplakin
EKO	Ekokardiyografi
ER	Endoplazmik Retikulum
ERS	Avrupa Solunum Derneği
ESM	Ekstrasellüler matriks

vii

ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FEV1	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FİP	Ailesel İnterstisyel Pnömoni
FPF	Ailesel Pulmoner Fibrozis
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GAP	Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji
GGO	Buzlu Cam Opasiteleri
GÖR	Gastro-özefageal Reflü
GÖRH	Gastroözefageal Reflü Hastalığı

HAD	Hastane Anksiyete Depresyon Skalası
HP	Hipersensitivite Pnömonisi
HPS	Hermansky-Pudlak Sendromu
HRCT	Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi
HRQL	Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
INSPIRE	International Study of Survival Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Interferon- γ -1b
İAH	İnterstisyel Akciğer Hastalıkları
İİP	İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni
İPF	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
JRS	Japon Solunum Derneği
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KF	Kistik Fibrozis
kg	Kilogram
KL-6	Krebsvon den Lungen-6
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KOP	Kriptojenik Organize Pnömoni
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LİP	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
LÖA	Leicester Öksürük Anketi
m	Metre
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre

mmHg	Milimetre Cıva
MMP	Matriks Metalloproteinaz
mMRC	Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi
mPAP	Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MUC5B	Mucin 5B
NAC	N-Asetilsistein
NIMV	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NSİP	İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
PA	Posterior Anterior
PARN	Poly(A)-Specific Ribonuclease
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDGFR	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktör Reseptörü
PH	Pulmoner Hipertansiyon
PINK1	PTEN induced kinase 1
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
PUKİ	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
SaO2	Arteriyel Oksijen Satürasyonu
SF-36	Kısa Form Sağlık Anketi
SGRQ	St. George Solunum Anketi
SLB	Cerrahi Akciğer Biyopsisi
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TBK	Transbronşial Kriyobiopsi
TBB	Transbronşial Akciğer Biyopsisi
TBX4	T-Box Transkripsiyon Faktör 4
TERC	Telomeraz RNA komponent

TERF1	Telomeric Repeat Binding Factor 1
TERT	Telomeraz Revers Transkriptaz
TGF-β1	Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta1
TINF2	Interacting Nuclear Factor 2
TLR-4	Toll-Like Reseptör 4
TNF - α	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TOLLIP	Toll-Interacting Protein
TTD	Türk Toraks Derneği
UIP	Usual İnterstisyel Pnömoni
USOT	Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VA	Alveoler Hacim
VATS	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YRBT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. İPF’de kısa sağkalım belirleyicileri (36-38) -----	9
Tablo 2. 2. GAP indeksi ve evreleme sistemi (50)-----	10
Tablo 2. 3. UİP tanısı konulmasında kullanılan radyolojik sınıflama -----	16
Tablo 2. 4.Histopatolojik patern ve özellikler-----	21
Tablo 2. 5. İPF tanısı için HRCT ve histopatolojik sınıflandırma kombinasyonuna göre değerlendirme (68).-----	23
Tablo 2. 6. pirfenidon genel bilgileri(125)-----	26
Tablo 2. 7. Nintedanib pirfenidon genel bilgileri(125)-----	29
Tablo 4. 1. İPF hastalarının demografik özellikleri	48
Tablo 4. 2.İPF hastalarının GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerlerinin dağılımı	49
Tablo 4. 3. GAP indeksine göre hastaların İPF evreleri	50
Tablo 4. 4.MMRC grade skor yüzdeleri	50
Tablo 4. 5 BORG skalası skor dağılımı	50
Tablo 4. 6. İPF hastalarının dispne skoru, SGRQ, SF-36, LÖA, HAD ve PUKİ skorlarının ortalaması.....	51
Tablo 4. 7. SGRQ ile GAP, diğer değerlendirme skorları, yaş, VKİ arasındaki pearson analizi	52
Tablo 4. 8. SF-36 ile GAP, PUKİ, HAD, fizyolojik parametre skorlarının korelasyonu	53
Tablo 4. 9.Leicester testi ile İPF evresi, yaş, VKİ ve yapılan diğer değerlendirmeler arasındaki ilişki	54
Tablo 4. 10. Hastaların PUKİ toplam puan dağılımı	55
Tablo 4. 11. Hastaların PUKİ skoru ile GAP, VKİ, MMRC, fizyolojik parametreler arasındaki ilişki	55
Tablo 4. 12. Hastaların PUKİ skoru ile SGRQ, LÖA, HAD puanları arasındaki ilişki	56
Tablo 4. 13. Hastaların PUKİ toplam puan ortalamalarına göre fizyolojik parametreler ve SGRQ puan ortalamalarının incelenmesi.....	57
Tablo 4. 14. Hastaların HAD puanı dağılımı	57
Tablo 4. 15. Hastaların anksiyete, depresyon skorları ile fizyolojik parametre, SGRQ verileri arasındaki ilişki	58
Tablo 4. 16. Çoklu regresyon analizinde MMRC, PUKİ toplam, HAD anksiyete ile SGRQ skorları arasındaki ilişki incelenmesi	59
Tablo 4. 17. Çoklu regresyon analizinde MMRC, PUKİ toplam, HAD puanları ile SF-36 skorları arasındaki ilişki	60
Devam Tablo 4. 17.Çoklu regresyon analizinde MMRC, PUKİ toplam, HAD puanları ile SF-36 skorları arasındaki ilişki	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması .	4
Şekil 2. 2. İPF patogenezinin şematik görünümü	11
Şekil 2. 3. İPF için tanısal algoritma	22
Şekil 2. 4. idiyopatik pulmoner fibroziste akut alevlenme	33
Şekil 4. 2. Hastaların HAD anksiyete puanı ile SGRQ puanı arasındaki ilişki	58



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), akciğerlerde kalıcı hasara neden olan kronik, progresif bir akciğer hastalığıdır. Akciğerlerde sebebi bilinmeyen skarlaşmaya ya da fibrozise yol açan interstisyel pnömonilerin bir formudur. İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde daha kötü bir prognoza sahip olduğu için önemli bir grubu oluşturur. İPF progresyon gösteren sinsi ve fatal seyirli bir hastalıktır. Ciddi mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Tanı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi 3-5 yıldır.

Çoğu hastada uzun dönem boyunca belirtiler stabil kalsa da anlamlı sayıda hasta grubunda ilerleyici solunum yetmezliği gelişir. Bununla birlikte progresif nefes darlığı, öksürük, pulmoner fonksiyonel bozulma ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bunun sonucunda hastalarda ilk önce şiddetli eforla ortaya çıkan, zamanla günlük aktivitelerde de görülen efor kapasitesinde kısıtlanmaya neden olur. Tüm bu faktörler hastaların psikolojik dengesini etkilediği için hastalığın prognozunu da kötüleştirmektedir. Depresif semptomlar ve anksiyete İPF'in yan etkileri olarak yorumlanabilir ve bu da hastanın tanı ve tedavisini zorlaştırır.

Yaşam kalitesi, sağlıkta iyilik halini ölçen bir kavramdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1946 yılında sağlığı “Yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hali” şeklinde tanımlamıştır. İlerleyici nefes darlığına neden olan İPF, egzersiz kapasitesinin kısıtlanmasına neden olur. Bunun sonucunda günlük yaşam aktivitelerine katılımı yetersizlik görülür. Bu yüzden yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde öksürüğe neden olan İPF uyku kalitesini etkileyerek buna bağlı olarak da yaşam kalitesinde azalmaya yol açar. İPF'da yaşam kalitesi bozulması enerji, hareketlilik ve uyku azalması, emosyonel bozukluk, anksiyete, depresyon, yaşamdan tatminsizlik ve somatik meşguliyet ile anlaşılır.

İPF'nin yaşam kalitesine olan etkisinin değerlendirilmesi önemli ve gereklidir. İPF hastalarda nefes darlığı derecesi, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi ile ilgili oldukça az sayıda yayın bulunmaktadır.

Yaşam kalitesinin değeriendirilmesine yönelik ilk çalışma 20 yıl önce Chang et al tarafından yapılmıştır. İnterstisyel akciğer hastalığı olan kişilerde SF-36 ve SGRQ değeriendirme araçları kullanılarak yapılmıştır.

Glaspole ve arkadaşları tarafından sağlıkıa ilişkili yaşam kalitesinin ilk büyük popölasyon üzerinde çalışması yapıldı. 500'den fazla hastadan yaşam kalitesi, nefes darlığı, anksiyete ve depresyon gibi veriler değeriendirildi. Hastaların üçte birinden fazlasında zaman içinde akciğer kapasitesindeki düşüşe bağlı olarak yaşam kalitesinde anlamlı düşüş gözlandı. Yaşam kalitesine yön veren en önemli olgunun dispne olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu araştırma, ilk kez İPF tanısı konulmuş ve hiç tedavi almamış hastalarda dispne, öksürük, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon ve fizyolojik parametrelerin yaşam kalitesi üzerine etkisini değeriendirmek amacıyla yapıldı.

2.GENEL BİLGİLER

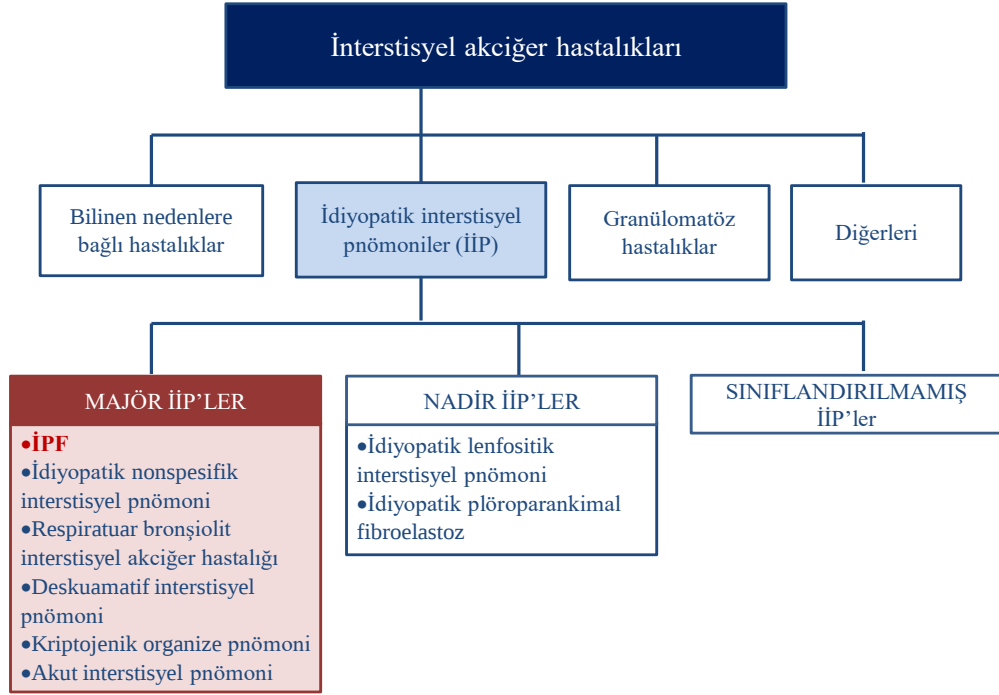
İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

İPF'nin Tanımı

İdiyopatik pulmoner fibrozis alveoler interstisyumun ilerleyici fibrozisi ile karakterize, sebebi bilinmeyen, genel olarak ileri yaş yetişkinlerde görülen, kronik, akciğerlerle sınırlı bir hastalıktır. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık göülen şeklidir. Progresif dispne ve kötüleşen akciğer fonksiyonları ile yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir (1).

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında İPF'nin Yeri

“İnterstisyel Akciğer Hastalıkları” (İAH) alveolleri, pulmoner interstisyumu ve küçük hava yollarını tutan yüzden fazla pulmoner rahatsızlığı içeren bir hastalık grubudur. Bazı kaynaklarda “Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları” (DPAH) olarak da isimlendirilir. Bu hastalıklarda esas etkilenen akciğer bölgesi alveollerin epitel hücreleri ve bazal membranları ile pulmoner kapillerlerin endotel hücreleri arasında kalan bağ dokusu ve fibroblastlardan zengin akciğer parankimidir(1). İAH tanısı için klinik, patolojik, radyolojik kriterlerin bir arada değerlendirilmesi gerekir. İAH grubunda idiyopatik pulmoner fibroz, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi (HP), bağ dokusu hastalığıyla ilişkili İAH, ilaçla indüklenen İAH ve pnömokonyozis en sık rastlanılanları arasındadır. İdiyopatik interstisyel pnömoniler ile ilgili sınıflamalar 1969’da başlamıştır. Liebow ve Carrington tarafından yapılan sınıflandırmada İİP beş başlık altında toplanmıştır: Olağan interstisyel pnömoni (OİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), bronşiyolit obliterated interstisyel pnömoni, dev hücreli interstisyel pnömoni. ATS/ERS 2002’de OİP yerine İPF terimine yer verilmiştir, burada İPF yerine “kriptojenik fibrozan alveolit” teriminin de kullanılabileceği kararı verilmiştir. Bunun sonucunda İİP yedi başlık altında toplanmıştır: İPF, Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RBİAH), Kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstisyel pnömoni (AİP), LİP, DİP. Bu grup hastalıklar için son sınıflama 2013 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflamaya göre İİP’ler üç başlık altında toplanmıştır. Majör İİP: İPF, idiyopatik NSİP, RBİAH, DİP, KOP, AİP, Nadir İİP: İdiyopatik LİP, idiyopatik plöroparankimal fibroelastozis, Sınıflandırılmayan İİP. (Şekil 2.1) (2, 3)



Şekil 2. 1. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması

İnterstisyel akciğer hastalıklarının her bölgede görülme oranı farklı olduğundan prevalansı konusunda net bir görüş yoktur (1). Enfeksiyonlar, genetik yatkınlık, çevresel etkenler gibi birçok faktör patogenezinde rol oynar (4).

Epidemiyoloji

İPF'nin prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmese de idiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık görülenidir. Ülkelerin, hekimlerin, medikal şartların farklılığından kaynaklanan nedenlerden dolayı insidans ve prevalansı net değildir(5). Prevalans ve insidans ilerleyen yaşla birlikte artar ve erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (6). Dünya genelinde insidansın erkekler için 10.7/100.000 kişi-yıl, kadınlar için 7.4/100.000 kişi-yıl olduğu tahmin edilmektedir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde, İPF insidansının toplam 100.000'de 7 ila 16 vaka arasında değişmekte olduğu tahmin edilmektedir (7). Birleşik Krallık'ta, 2008'deki İPF insidansı 100.000 kişi yılı başına 7.4'tür. Avrupa'da İPF yıllık insidansı 100.000 kişi başına 0.22 ile 7.4 arasında, prevalansı 100.000 kişi başına 1.25 ile 23.4 vaka arasında değişmektedir (8).

Türk Toraks Derneğinin İPF Kayıt Çalışması'na göre İPF insidansı Türkiye'de 100.000'de 5 olarak bulunmuştur (9). İnterstisyel akciğer hastalıklarının %19.9'unun

İPF oluşturmaktadır(10). İPF insidansı ilerleyen yaşla beraber artmaktadır. Türk Toraks Derneği'nin yaptığı bir çalışmada 129 İPF tanısı almış hastalar değerlendirildiğinde yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak saptandı. Bu olguların %82.9'u 60 yaşın üstündedir. Olguların erkek/kadın oranı 5.14'tür (7, 11-14).

Etyoloji

İPF, etiyolojisi kesin olarak bilinmemesine rağmen bazı risk faktörlerinin hastalık gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çevresel, viral, immünolojik ve genetik faktörler başta olmak üzere birçok faktörün rol oynayabileceğine dair bulgular vardır. Bunlar arasında çoğunlukla; sigara, kronik aspirasyon, metal ve tahta tozlarına maruziyet, viral etkenler, ilaçlar gibi risk faktörlerinin neden olduğu görüşüne varılmıştır (15).

Sigara Kullanımı

Birçok hastada tütün kullanımının İPF gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastalık sırasında ve öncesinde sigara içenler arasında İPF gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda İPF hastalarında sigara içme oranı %41-83 arasında değişmektedir (16). Sigara içenlerde İPF gelişme riski 1.6 kat artarken, daha çok sayıda sigara içenlerde(21-40 paket-yıl) olası risk 2.3 kata yükselmektedir (17). Sigara kullanan kişilerde akciğerlerin alveolar epitel hücreleri bir kısım profibrotik genlerin salınımına bunun sonucunda da TGF- β 1 aktivasyonuna neden olarak İPF gelişme riskini artırmaktadır (18).

Viral Enfeksiyonlar

Araştırmalar İPF'li olgularda bakteri ve mikrobiyomların daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir. Epitelyal hücrelerde bakteri ve virüslerin doğrudan veya konak immün yanıtı ile dolaylı olarak hasar oluşturması İPF'de potansiyel terapötik hedef haline gelmiştir (19). İPF başlangıç ve progresyonunda viral enfeksiyonların, özellikle herpes virüs ve adenovirüsün ko-faktör olarak rol oynadığına dair veriler mevcuttur. Latent viral enfeksiyonların yakın geçmişteki reaktivasyonları ile akciğer epitel hücrelerinin fibrotik faktörler üretmek üzere yeniden programlanmasına neden olduğu hipotezi mevcuttur (19, 20). Son dönemde yapılan bir çalışmada, enfeksiyon etkenlerinin bakteriyel yükü içeren daha kompleks bir etkileşim ile İPF hastalarında kötü prognoz ilişkili olabileceği bildirilmiştir (21).

Çevresel Faktörler

Metal tozu, talaş, odun dumanına maruz kalan bireylerde İPF gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (22). Çevresel maruziyeti destekleyen önemli bir bulgu pulmoner fibrozisli hastaların otopsilerinde lenf nodlarında inorganik partikül sayılarının artmış bulunmasıdır (23). Riskli meslek gruplarındaki (çiftçilik, hayvancılık, tekstil, kuaför, kum-taş işleri) kişilerin İPF gelişimini artırdığı bildirilmiştir (22).

Kronik aspirasyon

Gastroözefajial reflü (GÖR)'e bağlı mikroaspirasyonlar nedeni ile İPF gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (24). Bir çalışmada, GÖR-ilişkili eroziv özefajitin pulmoner fibrozis ile bağlantısı olduğu belirtilmiştir (25). Bir çalışmaya göre de Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımının akciğer fonksiyonlarının stabil kalmasına, atak sayısında azalmaya katkı sağladığı düşünülmüştür (25). Ancak daha sonra yapılan bir çalışmanın post hoc analizinde, PPI tedavisinin sonuçları iyileştirmediği, pulmoner enfeksiyon oranını artırdığı sonucuna varılmıştır (26). Bu farklı çıkan sonuçları nedeni PPI'lerin reflüyü engellememesi, sadece mide asidi değerini değiştirmesi ve böylece hem asidik hem de nonasidik gastrik reflüyü engelleyememesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

İPF'nin kişilerde görülme sıklığı, seyri ve kişinin duyarlılığı hasta genotipine bağlı olduğu kesin olarak bilinmektedir. Fibrozis genleri için birçok kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. İPF duyarlılığı, hastalık şiddeti ve progresyonu ile bağlantılı bir grup polimorfizm bulunmaktadır (27). Familial İPF olgularının varlığı İPF etyolojisinde genetik faktörlerin kanıtıdır. Nadir görülmesine rağmen aynı biyolojik ailenin iki veya daha fazla üyesinin etkilendiği durumlarda familial İPF'nin varlığından söz edilebilir. Tüm İPF hastalarının %2-20'sini familial İPF oluşturur (28). İngiltere'de tüm İPF olgularının % 0.5-2.2'si, Finlandiya'da % 3.3-3.7'si familial İPF olarak bildirilmiştir. Genetik geçiş açısından erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenir. Familial İPF'nin düşük penetranslı otozomal dominant geçişli olduğu düşünülmektedir. İPF'li hastalarda konak savunmasındaki değişikliklerin (MUC5B, ATP11A, TOLLIP), telomer devamlılığının (TERT, TERC, OBFC1) ve epitel bariyer fonksiyonun (DSP, DPP9) İPF gelişimindeki önemi tanımlanmıştır (29, 30).

Prognoz, mortalite ve mortalite belirleyicileri

Kronik, progresif bir akciğer hastalığı olan İPF kötü prognoza sahip olup, ortalama sağkalım 3 ile 5 yıl arasında değişmektedir. Ancak bu tahmin İPF hastalarıyla yapılan çalışmalarda gözlenen ortalama yaşam beklentisi aralığıdır. Bu konu önemlidir. Çünkü İPF hastalarının %20-25'i 10 yıldan daha uzun yaşamaktadır (31, 32). Erken tanının büyük önemi olmasına rağmen hastaların yaklaşık %40'ına, en az üç doktora başvurduktan sonra kesin tanı koyulduğu bildirilmiştir (33). Bu süreçte hastaların çoğuna bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi yanlış tanı konmaktadır. Aslında subklinik dönemde hastalık semptomları olmasa bile radyografik fibroz ipuçları vardır. Sonrasında hastalık sinsice ilerler ve fibrotik değişiklikler arttığında kuru öksürük eşlik ederek eforla nefes darlığı gibi semptomlar görülür. Kişiden kişiye hastalık seyri değişse de tanı öncesi dönem ortalama bir iki yıl sürebilir (34). Prognozun kötüye gittiğini işaret eden, güçlü kısa sağkalım belirleyicilerinden bazıları şunlardır ;

- Altı aydan uzun süre içinde zorlu vital kapasite (FVC)'de $\geq$ %10 veya karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'nde $\geq$ %15 düşme olması İPF hastaları için progresyon bulgusu olarak tanımlanmıştır ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (35-37).
- Erkek cinsiyet; İPF erkeklerde daha fazla rastlanmıştır (23, 38).
- Düşük vücut kitle indeksi ($<25 \text{ kg/m}^2$); Bir çalışmada vücut kitle indeksi 25'in altında olanların ortalama sağkalımının 3.6 yıl iken, 25 ile 30 arasında olanların 3.8 yıl, 30'un üzerinde olanların 5.8 yıl olduğu saptanmıştır (39).
- İleri yaş (>50 yaş); Birçok çalışma hastanın yaşı ilerledikçe prognozun kötüleştiğini belirtmektedir. Ancak 50 yaşından önce tanı alan grubun prognozunun daha kötü olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (23, 35).
- Sigara kullanım öyküsü; Sigara öyküsü olan İPF'li hastaların (aktif içici ya da bırakmış) sağkalımlarının, sigara içmemiş olanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (40, 41).
- Kan gazı değerlerinin kötüye gitmesi, arteriyel oksijen satürasyonu (SaO_2) $<$ %88 olması

- Altı dakika yürüme testi (6DYT)'de yürüme mesafesinin < 250 metre (m) olması veya altı ay içinde > 50 m azalma
- Dispne ve öksürük yakınmalarında artış
- Pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmesi; Pulmoner hipertansiyonun İPF'li hastalarda düşük DLco, azalmış 6DYT mesafesi, egzersizle desatürasyonda artış ve mortalitede artış ile ilişkisi vardır (42, 43).
- Solunumun kötüleşmesi, pnömotoraks ya da akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılma gerekliliği (44-46).
- Amfizem varlığı; İPF'li hastalarda amfizem varlığı sigara içimi ile ilişkilidir. Akciğer volümlerinde artma ve DLco'da azalmaya yol açarak hastalık progresyonunun tespit edilmesini zorlaştırır (47).
- Radyolojik bulgular; Radyolojik olarak kantitatif ve görsel skora yöntemleri, buzlu cam yüzdesi, interlobüler septal kalınlaşma olup olmadığı ve balpeteği oranı kullanılmaktadır (48)
- Patolojik bulgular; İPF'de fibroblastik odakların yaygınlığının hastalığın aktivitesi ile doğru orantılı ve kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (49).

Fizyolojik değerlendirmelerdeki düşüklük, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT)'nde fibrozis bulgularının geniş ölçekte olması ve histolojik incelemede fibroblast odaklarının sayısında artış da kısa sağkalım belirleyicilerindendir (Tablo 2.1) (36-38).

Tablo 2. 1. İPF’de kısa sağkalım belirleyicileri (36-38)

Klinik	Morfolojik	Fizyolojik
Demografik özellikler • İleri yaş (> 50 yaş) • Erkek cinsiyet Semptomlar • Nefes darlığının şiddeti • Öksürük Fizik Muayene • Düşük beden kitle indeksi (< 25 kg/m²) Komorbiditeler • Akciğer kanseri • Kardiyak hastalık • Pulmoner hipertansiyon Akut solunumsal kötüleşme • Akut alevlenme • Solunumsal nedenlerle hastane yatışı	HRCT • Fibrotik bulguların geniş ölçekte Olması Cerrahi akciğer biyopsisi • Fibroblastik odakların yaygınlığı	Solunum fonksiyon testi • Düşük FVC (özellikle < %50) • Düşük DLCO (özellikle < %35) • FVC’de 6-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş • DLCO’da 6-12 ayda %15 veya fazla düşüş • Komposit fizyolojik indeks (FEV1, FVC ve DLCO’yu içeren karma skorlama sistemi)

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite

Tedavi planına prognoz tahmini yön verir. Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (GAP) modeli de, cinsiyet, FVC ve DLCO’yu bir, iki ve üç yıllık mortaliteyi öngören puan skor indeksi ve evreleme sistemidir. Artmış evreler hastalığın mortalitesinin daha yüksek olduğunu işaret eder. En yaygın olarak kullanılan modeldir. Prognoz, terapötik seçenekler, palyatif yaklaşımlar gibi konularda yardımcı olur. GAP indeksi bir yıllık

mortalite hakkında fikir verse de akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı öngöremez. GAP sistemi ayrı ayrı daha ayrıntılı olarak aşağıdaki tabloda açıklanmaktadır (50).

Tablo 2. 2. GAP indeksi ve evreleme sistemi (50)

Öngörü parametresi		Puan	
G (cinsiyet)	Kadın	0	
	Erkek	1	
A (yaş)	≤ 60	0	
	61-65	1	
	> 65	2	
P (fizyoloji)	DLCO (% predikte edilen)		
	>55	0	
	36-55	1	
	≤35	2	
	Yapamayan	3	
Evre	I	II	III
Puan	0-3	4-5	6-8
Mortalite (%)			
1-yıl	5,6	16,2	39,2
2-yıl	10,9	29,9	62,1
3-yıl	16,3	42,1	76,8

FVC = Zorlu vital kapasite; DLCO = Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

Patogenez

İPF patogenezi henüz hala tam olarak anlaşılamamıştır. Geniş bir aralıktaki potansiyel zararlı faktörlerin fibrozis gelişimini tetiklediğine dair kanıtlar vardır. Oksidatif stres, çevresel kirleticiler ve tozların potansiyel İPF nedenleri olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca İPF hastalarının büyük kısmı da sigara içen kişilerden oluşmaktadır (27).

Klinik ve Fizik muayene

İPF’de erken tanı önemli olmasına rağmen genellikle teşhisin yıllar sonra konulduğu gözlenmiştir (53, 54). Hastaların çoğu İPF’den önce bronşit, astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), kalp hastalığı gibi yanlış tanıları almaktadır. Hastaların çoğunda klinik bulgular hekim başvurusundan çok önceleri başlamıştır. Genellikle hastalar eforla nefes darlığı ve kuru öksürük yakınmalarıyla başvurur. İPF’li olguların gastroözefageal reflü ile uyumlu yakınmaları da olabilir (52, 53, 55). Ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı sık değildir. Hastaların %25-50’sinde çomak parmak görülür. İPF’de hemoptizi beklenen bir bulgu değildir, hemoptizi varlığında başka pulmoner hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır(56). Fizik muayenesinde bazal akciğer alanlarında ince raller (velcro raller) duyulabilir. Sağ kalp yetersizliği ve kor pulmonale oluşmuşsa ikinci kalp sesinde sertleşme, triküspit yetersizliği, periferik ödem ve siyanoz oluşabilir .

Tanı

Laboratuvar testleri

Laboratuvar testleri genel olarak diğer sistemik akciğer tutulumunu tespit etmek için kullanılır. Rutin olarak tam kan sayımına, eritrosit sedimentasyon hızına, C-reaktif proteine, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine ve romatolojik markerlere bakılır. İPF’li hastaların yaklaşık %20’sinde ANA markerler pozitif çıkabilir. Eğer romatolojik ya da bağ doku hastalıklarını düşündüren klinik tablo varsa ayrıntılı antikor incelemesi yapılmalıdır. Bu antikorlardan anti-SSA, anti-SSB antikorları, anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, sistemik lupus eritematozis için Sm ve dsDNA, anti-sentromer, antitopoisomerase ve ANCA’ya bakılmalıdır (52, 57).

Serum Biyobelirteçleri

Hastalık gelişme riskinin belirlenmesinde, hastalığın erken tanısında, prognozun öngörülmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde biyobelirteçler büyük rol oynar. İPF’de henüz rutin olarak klinik pratikte kullanılabilecek bir biyobelirteç yoktur ancak üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bazı çalışmalar sonucunda matriks metalloproteinaz (özellikle MMP-7 ve MMP-1), sulfaktan protein A ve D, endotelin-1, KL-6 antijen gibi belirteçlerin yakın gelecekte kullanılabileceği düşünülmektedir (58-60).

Solunum fonksiyon testleri

İPF’de akciğer tutulumunun şiddetini değerlendirmede ve hastalık seyri takibinde solunum fonksiyon testi önemlidir. Erken dönemde solunum fonksiyon testi normal çıksa da ilerleyen dönemde restriktif solunum yetersizliği bulguları saptanabilir. Total akciğer kapasitesinde, fonksiyonel reziduel kapasitede ve reziduel volümde azalma saptanır (61, 62). Spirometri ile ölçülen akciğer volümleri, özellikle FVC klinik tablo ve progresyonun takibinde önemli bir unsurdur (44, 63). FVC değerindeki %10 ve daha fazla oranda düşüş de prognozun kötü gittiğine işaret eden bulgulardandır. İPF hastalarında en az altı aylık süreç içinde FVC’deki %10 ve üzerindeki düşüş ile mortalite arasında anlamlı ilişki vardır (64).

DLCO

Akciğerlerde gaz alışverişi difüzyon yoluyla gerçekleşir. Difüzyon, oksijen ve karbondioksitin alveollerden kılcal kan damarlarına geçmesidir. Bu geçiş belirli bir basınçla karşılıklı olarak gerçekleşir. Geçişin gerçekleşme derecesini akciğerin difüzyon geçirgenliği belirler. Karbonmonoksit gazının (CO) kandaki hemoglobine bağlanma seviyesi oksijenden 210 kat daha yüksek olduğu için test esnasında çok düşük düzeyde (%0,3) CO gazı solutularak akciğerin difüzyon kapasitesi hesaplanır. Sigara içimi alveollerde CO miktarını arttıracığı için testten 24 saat önce kesilmesi önerilir. Kesilemediği takdirde test esnasında nefesteki karboksihemoglobin düzeyine bakılarak düzeltilmesi yapılır. Hemoglobin, oksijenin geçişinden sorumlu olduğundan ölçüm değerleri hemoglobine göre düzeltilir. Bu nedenle güncel hemoglobin değeri lazımdır. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) İPF için önemli bir parametredir. Diffüz alveoler kapiller hasar ve alveol kaybı nedeni ile azalmış alveoler hacim (VA) DLCO’nun düşmesine neden olur (65). İPF’de DLCO azalırken DLCO/VA’nın sabit kalması obstruktif hastalıklardan ayıran bir bulgudur. İPF’nin erken döneminde normal spirometri değerleri normal iken DLCO değerinde hafif orta düzey düşüş gözlenebilir. Bu durumda mutlaka İPF araştırılmalıdır (66). İPF’de DLCO’da %15’ten fazla düşüş mortalite tahmini için önemli bir değerdir. Vital kapasitesi 1500 ml altında olan hastalarda tek nefes yöntemiyle ölçülen DLCO güvenilir olmayabilir. Ayrıca DLCO, solunum yolu enfeksiyonu ve anemi gibi durumlardan etkilenmesi nedeni ile FVC’ye göre güvenilirliği azdır (63).

6-Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi (6DYT) kronik akciğer hastalıkları ve İPF’de hastaların egzersiz kapasitesini değerlendirmeye yönelik kullanılan kolay, güvenilir, uygulanabilir, tekrarlanabilir bir fizyolojik testtir. Prognoz tahmininde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılarak kolaylıkla yapılabilecek bir testtir. Pulmoner, kardiyovasküler ve nöromusküler sistemler hakkında genel bir bilgi vermektedir. Test sırasında SaO₂ ölçümü yapılmalıdır; İPF hastalarında hafif egzersizle bile desatürasyon gözlenebilmektedir. 6DYT’nin hasta takibinde kullanılması hastanın egzersiz fonksiyonlarının takip edilmesini sağlar. 24 haftalık süre baz alınarak yürüme mesafesindeki 50 metreden fazla düşüş mortalite riskini artırmaktadır (44). 6DYT’nin sekonder PH gelişimi, egzersiz toleransı ve pulmoner vasküler direnç ile anlamlı bir ilişkisi vardır (63). Sonuç olarak, İPF tanı aşamasından itibaren yakın fonksiyonel değerlendirme yapılması gereken bir hastalıktır.

Görüntüleme yöntemleri

Akciğer Radyografisi

İPF’li hastalarda akciğer grafisinde genellikle bilateral, asimetrik, periferik alanda bazallerde daha belirgin retiküler gölgeler görülebilir. Hastalık ilerledikçe bal peteği görünümü ve alt loblarda hacim kaybı da görülebilir. İPF’li hastaların radyografisinde amfizem eşlik ettiğinde akciğer volümleri normal, hatta artmış olabilir. Sıklıkla görülmesi de hastaların akciğer radyografi bulguları normal çıkabilir. Hastalığın ilerleyen döneminde sağ kalp yetersizliği ve kor pulmonaleye bağlı hiler dolgunluk, kardiyotorasik oranda artış görülebilir (63).

Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) İPF’den şüphelenilen hastaların değerlendirmesinde kullanılan bir tanı aracıdır (67). İPF şüphesi olan her hastada akciğerin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi çekilmelidir. YRBT için en önemli özellik kaliteli çekim tekniğinin uygulanmasıdır. YRBT çekiminde kesit kalınlığı en fazla 1,5 mm inspiryum sonunda yapılması gerekir. Hastanın anamnez, klinik tablosu ve fizik muayene bulguları bir arada değerlendirilerek ön tanı oluşturulur. Eski tetkikler varsa göz önünde bulundurulmalıdır. Radyolojik olarak UIP paterni birçok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. Örneğin bağ doku hastalığı,

kronik hipersensitivite pnömoni, sarkoidoz, ilaç toksisitesi gibi hastalıklarda rastlanabilir. Bu nedenle radyolojik olarak UIP tanısı almış bir hasta sadece İPF olarak değerlendirilmemelidir. İPF tanısı diğer tüm sebepler irdelendikten sonra konulur. 2018 yılında ATS'nin yayınladığı sınıflamaya göre İPF olsun ya da olmasın UIP paterni olarak kabul edilir. (Tablo 2.3.) (68).

Eğer bulgular ağırlıklı olarak periferik ve bazal-dorsal yerleşimli ise; hava kistleri ile karakterize bal peteği görünümü, retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi ile karakterize ise buna “**kesin UIP paterni**” denir. Eğer bal peteği yok ve diğerleri varsa (alt zonlarda subplevral yerleşimli retikülasyonlar ve traksiyon bronşektazileri) bu görüntüye “**olası UIP paterni**” denir.

UIP patern: Kesin UIP paterni için bal peteği görünümü şarttır, karakteristik özelliğidir. Jeong ve ark. çalışmasına göre bal peteği görünümü olan İPF'li hastalarda olmayana göre prognoz daha kötü seyretmektedir (69). Traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazileri de görülebilir. UIP paterni genelde bilateral olmak üzere bazallerde daha ağır bir şekilde periferik ve subplevral dağılım gösterir (68). Vakaların %25'inde asimetrik hastalık görülebilir (70). Radyolojik UIP'de patolojik UIP tanısının pozitif prediktif değerinin %90-100 arasında olduğu sonucuna varılmıştır (71, 72). UIP'li hastalarda mediastinal lenfadenopati ve nadiren fibroz alanları içerisinde küçük ossifiye pulmoner nodüller bulunabilir. Bazı hastalarda UIP amfizem birlikteliği olabilir (68).

Olası UIP: 2018 ATS klavuzuna göre bal peteği içermeyen periferik bronşektazi veya bronşiolektazi ile subplevral, bazallerde baskın retiküler anormallikle karakterize YRBT bulguları ‘olası UIP’ kategorisine atanmıştır. Olası UIP paterni olan hastaların % 83'ünde cerrahi akciğer biyopsisi sonucu histopatolojik UIP paterni raporlanmıştır. Multidisipliner tartışma ve uzunlamasına davranışların dahil edilmesinden sonra, vakaların % 66'sına İPF tanısı konulmuştur (73). INPULSIS çalışmalarına göre, olası UIP paterninin varlığı cerrahi akciğer biyopsisi yapmaksızın İPF tanısı için yeterli gelebilir (74). Kesin İPF tanısı alan hastaların olası UIP paterni ve UIP paterni olanlar arasında sağkalım süresi ve prognozları karşılaştırılmıştır. Bunun sonucuna göre olası UIP paterni olan hastaların sağkalım süresinin daha uzun, prognozunun daha iyi seyrettiği görülmüştür (75).

Belirsiz (indeterminate) UIP: Atipik YRBT özelliklerinin ortalama % 30'u UIP/IPF'nin histopatolojik paternini göstermektedir (76). Bu yüzden YRBT'de fibrozis varlığında UIP ve olası UIP kriterlerini karşılamayan ayrıca başka tanıya yönlendirmeyen vakalarda belirsiz UIP akla gelmelidir (76).

Alternatif tanı: İPF'nin karakteristik özelliği radyolojik ve/veya patolojik olarak UIP paterninin varlığıdır (52). Ancak UIP yalnızca İPF'de görülmez. İPF tanısı koyabilmek için UIP paterni oluşabilecek diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, mesleki ve çevresel nedenlerin irdelenmesi gerekmektedir (68).

Tablo 2. 3. UIP tanısı konulmasında kullanılan radyolojik sınıflama

UIP	Olası UIP
-Bazal ve subplevral tutulum - Heterojen yerleşim - Balpeteği - Retiküler patern - İlimli buz cam -Dağılım varyasyonları: . Asimetrik . Diffüz	- Bazal ve subplevral diffüz tutulum - Heterojen yerleşim - Traksiyon bronşektazisi ile birlikte retikülasyon - İlimli buzlu cam
Belirsiz	Alternatif Tanı
-Subplevral ve bazal dağılım - İnce retikülasyon - BT özellikleri diğer spesifik fibrozis paterini düşündürmüyor olmalı - Erken UIP paterni	- Dağılım Üst-orta zon Peribronşiyoler - Plevral plaklar - Dilate özefagus - Distal klavikuler erozyon - Yoğun LAP kümeleri - Plevral efüzyon ve kalınlaşma -Kistler - Mozaik atenüasyon - Nodüller - Konsolidasyon - Baskın buzlu cam

Fleksible fiberoptik bronkoskopi

Bronkoalveolar lavaj (BAL) 1970'li yıllardan beri tanısal amaçla hekimler tarafından etkin bir şekilde rutin olarak kullanılmaktadır. BAL kronik ve akut pulmoner

hastalıklarında alt solunum yollarının inflamatuvar ve immün seyrini tanımlamada kullanılmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarının %60'ını sarkoidoz, IPF/Nonspesifik interstisyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi oluştururken %40'ını daha nadir olan parankimal hastalıklar oluşturur. BAL inflamatuvar hastalıklar ve tümörler gibi parankimal hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılır (77). ATS / ERS / JRS / ALAT'ın yayınladığı kılavuza göre interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış, klinik olarak IPF'yi destekleyen ve radyolojik olarak olası ya da belirsiz UIP saptanan vakalarda diğer tanılardan ayırt etmek için BAL yapılması önerilir (78).

BAL sonuçları İPF'li hastalarda nötrofillerin arttığını göstermiştir. Aynı zamanda eozinofil ve lenfosit sayısındaki oranda artış olabileceği sonucuna varılmıştır (79). Bir çalışmaya göre nötrofil ve lenfosit sayısı ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmıştır. Buna göre nötrofil varlığı tedaviyi olumsuz yönde etkilerken lenfosit artışının tedaviyi desteklediği sonucu çıkarılmıştır. Ancak BAL sonucuna göre tedavi yanıtını ve prognozunu tahmin etmek yeterli gelmemektedir (15, 80-82).

Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi

Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBB), 1960 yılında diffüz parankimal akciğer hastalıklarının tanısı için kullanılmaya başlanmıştır (83, 84). Lokal anestezi altında rijid bronkoskop içinden semifleksibl forseps kullanılarak akciğer doku örneği alınmaktaydı. İlk 450 vakalık çalışmada %84 oranında biyopsi alınabildiği kaydedilmiştir (85). Fleksible bronkoskopi icadından sonra, transbronşiyal akciğer biyopsisinin daha noninvaziv ve güvenli bir yöntem olarak kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (86). 2017 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre TBB'nin fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında UIP tanısında cerrahi biyopsi ile %33 oranında uyum gösterdiği sonucuna varılmıştır (87). TBB, İPF tanısı için bronkoskopi forseps aracılığıyla birkaç milimetre boyutundaki doku örneklerini almaktadır. Ancak vakaların yaklaşık üçte birine tanı koyulurken, üçte ikisinde çok küçük doku örneği olduğu için yetersiz kalıp cerrahi akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmuştur (88)

2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda Yeni saptanmış İAH olan, klinik olarak İPF'den şüphelenilen ve HRCT'de UIP paterni bulunan hastalara ise TBB önerilmemektedir (68). Genel olarak TBB'nin komplikasyonları diğer invazif yöntemlere göre daha düşüktür. En sık görülen komplikasyonu %1-5 oranı ile

pnömotoraktır. Kanama riski daha çok bronşiyal arter kaynaklıdır ve pulmoner hipertansiyon varlığında artar. Diğer nadir komplikasyonlar olarak hava embolisi, kardiyak aritmi, pulmoner ödem ve ölüm saptanmıştır (89, 90).

Transbronşiyal Kriyobiopsi

Transbronşiyal kriyobiopsi günümüzde İPF tanısında önemli bir girişimsel yöntemdir. Kriyoproblar göğüs hastalıkları alanında uzun süredir kullanılan bir yöntemdir. Özellikle santral hava yollarını tıkayan tümörleri çıkarmak için kullanılmaktadır. Günümüzde ise transbronşiyal biyopsi yapmak için kullanılmaktadır. Transbronşiyal kriyobiopsi (TBK) en az invaziv bir şekilde büyük, yüksek kaliteli akciğer dokusu alarak % 70-80 oranında tanı başarısı sağlayan bronkoskopik bir tekniktir (88, 91). Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Solunum Derneği, Japon Solunum Derneği, Latin Amerikan Toraks Derneği transbronşiyal akciğer kriyokyopsisi üzerinde çalışmaların az olmasından dolayı sadece cerrahi akciğer biyopsisi (SLB) yapılmasını önermektedir (92). TBB'ye göre transbronşiyal kriyobiopside alınan doku örneği daha büyüktür, daha az ezilme artefaktı gösterir ve daha korunmuş doku alınır. 699 hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmasına göre TBK'nin % 87.8 oranında tanı başarısı rapor edilmiştir bu da vakaların % 90.1'inde multidisipliner tanıya yardımcı olmuştur. İnterstisyel akciğer hastalıklarında TBK ile TBB'nin tanı verimini karşılaştıran 77 hasta üzerinde yapılan randomize bir kontrol çalışmasında tanı veriminin % 74.4 oranı ile TBK'nin TBB'ye kıyasla daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (93). 56 İAH şüphesi olan kişiler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre TBB yoluyla tanı almayan 11 hastaya TBK yoluyla koyulmuştur (94). TBK ile SLB'yi değerlendiren büyük çalışmalar, SLB'nin TBK'ye göre daha doğru ve güvenilir yöntem olduğunu göstermiştir (95). TBK ve SLB'nin karşılaştırılması ile tutarsız sonuçların çıkması, bunun sonucunda tanı koymada yetersizlik ve komplikasyon oranı değerlendirildiğinde TBK'nin eksiklikleri olduğu sonucuna varılmıştır (96). Romagnoli ve arkadaşları'nın çalışmasında, aynı hastalardan TBK ve SLB yöntemi ile alınan akciğer biyopsisi örneklerinin histopatolojik özellikleri karıştırılmıştır. Buna göre interstisyel akciğer hastalığının değerlendirilmesi için elde edilen doku örneklerinin zayıf bir uyum gösterdiği ve sonuç olarak TBK'nin daha düşük hassasiyete sahip olduğu ve daha az duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (97). Bir başka retrospektif analizde SLB uygulanan 150 hasta ile TBK uygulanan 297 hastanın tanısal verimi kıyaslandığında

SLB'nin tanı başarısı % 98.7 oranında iken TBK'nin tanı koyma veriminin % 82.8 olduğu saptanmıştır (98).

İPF tanısında TBK kullanımının güvenli olduğu düşünülmektedir. Bir metaanalize göre TBK sırasında pnömotoraks gelişme riskinin % 6 olduğu bildirilmiştir (98). Vakaların % 30'unda müdahale gerektirmeyen hafif kanama, % 4.9-39'unda orta ve şiddetli kanama riski bildirilmiştir (93, 99-101). İPF tanısında SLB açısından hem hastaları hem de doktorları rahatsız eden en büyük endişe ölüm riskidir. Son zamanlarda SLB sonrası otuz günlük mortalitenin % 7.1'e kadar yükseldiği bildirilmiştir (102). Mortalite nedeni olarak SLB sonrası İPF alevlenmesinin olduğu düşünülmektedir (103). Buna karşılık TBK sonrası ölüm oranlarının % 0.1-2.7 olduğu tahmin edilmektedir (100, 101, 104). 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda yeni saptanmış İAH olan ve klinik olarak İPF'den şüphelenilen, HRCT'de olası UİP, belirsiz UİP veya alternatif tanı paterni bulunup doku biyopsisi gereken hastalar için herhangi bir TBK önerisi bulunmamaktadır. İPF'de TBK'nin rolü dünya çapındaki deneyim dengesizliğinden dolayı henüz net değildir, bu nedenle tekniğin standardize edilmesi ve güvenlik profilinin belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Cerrahi akciğer biyopsisi

Günümüzde cerrahi akciğer biyopsisi İPF tanısı için klinik, laboratuvar, radyolojik olarak tanı konulamayan olgularda kullanılan yöntemlerdir. Şüpheli vakalarda cerrahi biyopsi gerektiğinde tercihen farklı lobdan, birden fazla yerden alınması önerilmektedir (105).

2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda yeni saptanmış İAH olan ve klinik olarak İPF'den şüphelenilen, HRCT'de olası UİP, belirsiz UİP veya alternatif tanı paterni bulunup doku biyopsisi gereken hastalar için SLB önerilmektedir (68).

SLB kararı alınmadan önce hekimlerin mortaliteyi göz önünde bulundurması gerekir. Çünkü vakaların ölüm riski işlem sonrası %1.7 iken 30. günde bu oranın %2.4, 90. günde ise ortalama %3.9'a yükseldiği saptanmıştır (106).

Cerrahi akciğer biyopsisini değerlendiren bir metaanaliz çalışması sonucunda ortalama tanı başarısı %95 olarak saptanmıştır. 30 ve 90 günlük mortalite oranları sırasıyla %2.2 ve %3.4 olarak bildirilmiştir. Hastanın immünsüpresif tedavi almış

olması, mekanik ventilatörde olması, düşük karbonmonoksit difüzyonu ($< \%40$) olması, hastanın ciddi pulmoner hipertansiyonu olması gibi faktörlerin mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (107).

Son olarak, yaşlı hastalar (> 70 yaş) ve akciğer fonksiyonları düşük (DLCO $< \% 45$) olan hastalar için SLB'nin uygulanmasının riskli olduğu sonucuna varılarak, bu grup hastalar için kriyobiopsi ile tanı koyulması önerilmektedir (108).

Histopatolojik Bulgular

UIP; akciğer lobülünde tipik yamasal tutulum, parankimal hasar ve fibrozisle karakterize lezyonlara sahiptir (109).

Radyolojik olarak kesin UIP paterni olmayan şüpheli İPF vakalarında kesin tanı koymak için cerrahi akciğer biyopsisi yapılması gerekir. Cerrahi biyopsiler genellikle normal görünen bölgeden ve hafif, orta hastalık görünen bölgeden alınmak üzere birkaç lobdan alınması gerekir. Tipik UIP histopatolojik görüntüsü aşağıdaki bulguları içerir:

1. Akciğer yapısını bozan belirgin fibroz vardır. Fibroz özellikle subplevral ve paraseptal bölgelerdedir ve bal peteği eşlik edebilir.
2. Fibroz heterojen dağılım gösterir. Yama tarzında fibroz alanları vardır. Fibrotik alanların yanı sıra sağlam akciğer dokuları da görülebilir.
3. Fibrotik alanlarda eski fibroz ile birlikte yeni fibroblastik odaklar da görülebilir.
4. UIP kesin tanısı için granulom, hiyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibroz ve yoğun inflamasyon gibi histolojik bulguların görülmemesi gerekir.

Özellikle subplevral, paraseptal bölgelerde akciğer yapısını bozan belirgin fibroz varken; temporal heterojenite veya spatial heterojenitenin ikisinden birisi yoksa buna histopatolojik olarak “**olası UIP paterni**” denir.

2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzuna göre histopatolojik ve radyolojik bulgularının birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Buna göre tanıların ‘UIP’, ‘olası UIP’, ‘belirsiz UIP’ ve ‘alternatif tanı’ olarak sınıflandırılmasını sayesinde verilerin tutarlılık göstermesi ve multidisipliner yaklaşımla paternlerin

tartışılması sağlanmaktadır (Tablo 2.4.). Böylece hasta için en uygun teşhisi koymayı kolaylaştırmaktadır (68).

Tablo 2. 4.Histopatolojik patern ve özellikler

UİP
Yoğun fibrozis ve mimari distorsiyon (destrüktif skarlaşma ve/veya bal peteği) Subplevral ve/veya paraseptal dağılım gösteren fibrozis Akciğer parankiminin fibrozis ile yamalı tutulumu Fibroblast odakları alternatif tanı bulgularının yokluğu
Olası UİP
Kesin UİP/İPF tanısı koydurmayacak sayıda sütun 1'deki bazı histolojik özellikler mevcut Ve Alternatif tanı bulgularının yokluğu Veya Sadece bal peteği varlığı
Belirsiz UİP
Fibrozis ± mimari distorsiyon, UİP dışında bir paterni destekleyen özellikler veya başka bir nedene sekonder gelişen UİP'yi destekleyen özellikler* Sütun 1'deki bazı histolojik özelliklerin yanında alternatif tanıya işaret eden özelliklerin olması
Alternatif Tanı
Tüm biyopsilerde İİP'lerin diğer histolojik paternlerinin olması (fibroblast odakları veya fibrozis alanlarının yokluğu) Diğer hastalıklara işaret eden histolojik bulguların olması (hipersensitivite pnömonisi, langerhans hücreli histiyositozis, sarkoidoz vb.)

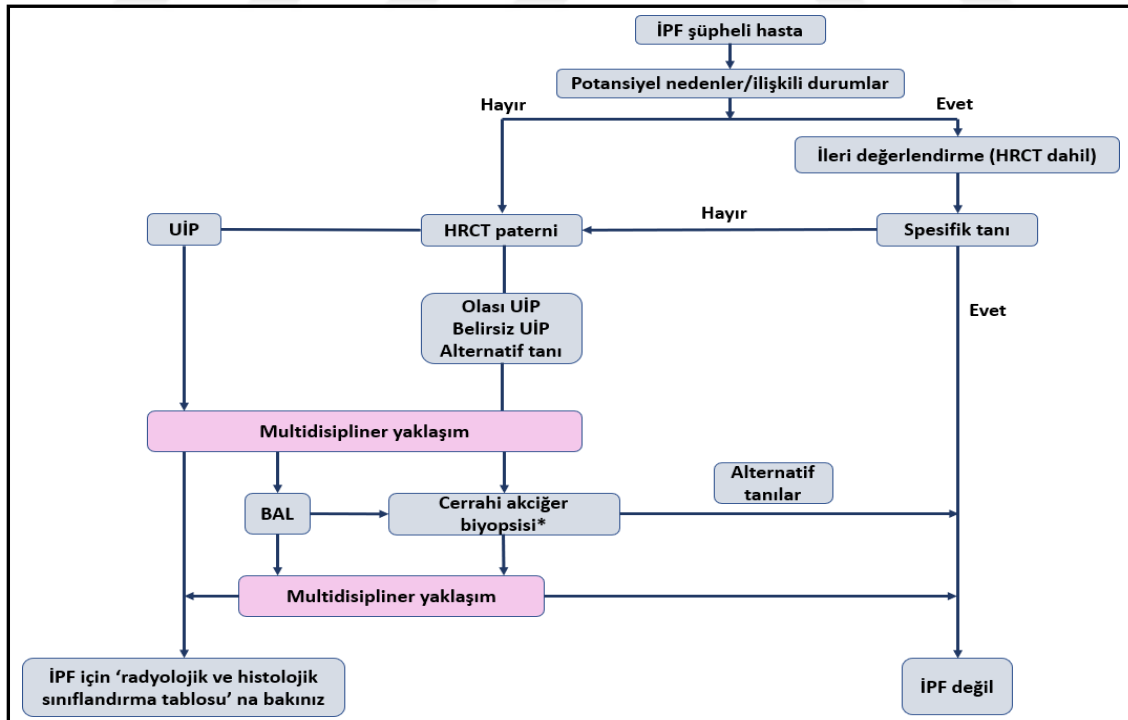
İPF= İdiyopatik pulmoner fibrozis; İİP= İdiyopatik interstisyel pnömoni; UİP= Usual interstisyel pnömoni. * Granülomlar, hiyalin membranlar (İPF akut alevlenme durumları hariç), belirgin hava yolu merkezli değişiklikler ve fibrozis, kronik fibröz plörit, organize pnömoni ilişkili interstisyel inflamasyon.

Tanı algoritmaları

İPF şüphesi olan hastalarda (açıklanamayan eforla nefes darlığı, kuru öksürük, radyolojik bulgusu ve fizik muayenesinde bilateral velkro raller ve çomak parmak, 60 yaş üstü hastalar) diğer interstisyel akciğer hastalığına neden olabilecek evsel ve mesleki çevresel maruziyetler, bağ dokusu hastalığı (BDH) veya ilaç toksisitesi gibi nedenleri dışlamak gerekmektedir. Nadiren orta yaşlı yetişkinlerde de (> 40 yaş ve <60 yaş) özellikle ailesel pulmoner fibrozis riski varsa, 60 yaşından büyük tipik hastalarla aynı klinik tablo ortaya çıkabilir. İAH için hipersensitivite pnömoni, bağ doku hastalığı, akciğer tutulumu, pnömokonyoz ve iyatrojenik nedenler (örn. ilaç

toksitesitesi, radyasyon pnömoni) gibi potansiyel bir neden tespit edilirse diğer bilinen nedenleri doğrulamak veya dışlamak için kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Spesifik bir tanı konulmazsa veya İAH için potansiyel bir neden tespit edilmezse, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi BT (YÇBT) gibi ileri değerlendirme yapıp İPF tanısını kesinleştirmek için multidisipliner olarak klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Multidisipliner yaklaşımda konusunda tecrübeli radyolog ve patoloğun bulunması son derece önemlidir. Radyolojik ve histopatolojik paternlerin uyumu varsa İPF tanısına yaklaşılabılır (tablo 2.5.) (68). Cerrahi akciğer biyopsisi her zaman gerekli olmayabilir. Özellikle yüksek riskli hastalarda (örn. Düşük DLCO, şiddetli hipoksemi ve / veya şiddetli pulmoner hipertansiyon) ve bazı ailesel öyküsü olan vakalarda gerekmebilir konulabilir (50,51). 2011 yılında ATS, ERS, JRS ve ALAT'ın hazırladığı İPF tanı ve tedavisi için klinik uygulama kılavuzunun önemli sınırlamalar oluşturduğu gerekçesiyle yenilenmesine karar verilmiştir. Bunun için 2018 yılında tanıya yönelik algoritmayı kapsayan yeni kılavuz oluşturulmuştur. İPF için tanısal algoritma Şekil 2.3'de belirtilmiştir(68).

Şekil 2.3. İPF için tanısal algoritma (68).



Şekil 2. 3. İPF için tanısal algoritma

İPF= İdiyopatik pulmoner fibrozis; UIP= Usual interstisyel pnömoni; HRCT= Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi.

Tablo 2. 5. İPF tanısı için HRCT ve histopatolojik sınıflandırma kombinasyonuna göre değerlendirme (68).

İPF şüphesi		Histopatolojik patern			
		UİP	Olası UİP	Belirsiz UİP	Alternatif tanı
HRCT paterni	UİP	İPF	İPF	İPF	İPF dışı tanı
	Olası UİP	İPF	İPF	İPF (Muhtemel) *	İPF dışı tanı
	Belirsiz UİP	İPF	İPF (Muhtemel) *	Belirsiz**	İPF dışı tanı
	Alternatif tanı	İPF (Muhtemel)* / İPF dışı tanı	İPF dışı tanı	İPF dışı tanı	İPF dışı tanı

İPF= İdiyopatik pulmoner fibrozis; UİP= Usual interstisyel pnömoni; HRCT= Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi

*Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri mevcut ise İPF muhtemel tanıdır:

-50 yaş üzeri erkek veya 60 yaş üzeri kadında orta-şiddetli (lingula da lob olarak sayılırsa dört veya daha fazla lobta hafif; iki veya daha fazla lobta) bronşektazi/bronşiolektazi olması

-HRCT’de yoğun (>%30) retikülasyon ve yaş>70 olması

-BAL sıvısında artmış nötrofil ve/veya lenfosit düzeylerinin olmaması

-İPF tanısının multidisipliner yaklaşım ile koyulması

** Belirsiz (indeterminate):

-Uygun/yeterli biyopsi olmadan İPF olması olası değildir.

-Uygun/yeterli biyopsi ile Multidisipliner tartışma ve/veya ek konsültasyon sonrasında daha spesifik bir tanıya yeniden sınıflandırılabilir.

Ayrııcı Tanı

İPF’nin temel özelliği radyolojik ve/veya patolojik olarak UİP paterninin gösterilmesidir (52). Ancak UİP, İPF’ye özel bir bulgu değildir. İPF tanısı koyabilmek için UİP paterni yapabilecek diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, mesleki ve çevresel nedenlerin dışlanması gerekmektedir, kronik hipersensitivite pnömonisi, asbestozis, ilaç ilişkili akciğer hastalıkları gibi radyolojik ve/veya histopatolojik olarak UİP özelliklerine sahip olabilecek hastalıklar bulunmaktadır (110, 111).

Tedavi

İPF tedavisinin amaçları; semptomları iyileştirmek, sağlık durumunu iyileştirmek, akciğer fonksiyonunu korumak, oksijen ihtiyacını azaltmak, akut alevlenmelerin sıklığını azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır (112). Hastalık seyri genellikle solunum fonksiyon testleri, FVC ve 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) kullanılarak izlenir. İPF'nin kesin bir tedavisi yoktur; ancak antifibrotik ilaçların (nintedanib ve pirfenidon) FVC'nin düşüşünü yavaşlattığı, akut alevlenmeleri önlediği ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (113). Hastalığın progresyonu göz önüne alındığında İPF'li hastalar akciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. Hastalık seyri ve akut alevlenmelerin zamanını tahmin etmek güç olacağından akciğer nakli için erken değerlendirilmelidir (114, 115).

İPF yönetiminde hasta eğitimi ve desteği, aşılar ve semptomların, komorbiditelerin ve palyatif bakımın sağlanması için çeşitli alandaki sağlık ekibinin işbirliği şarttır (116). Hastalık kontrol ve önleme merkezine göre (CDC) kronik akciğer hastalığı olan kişilerin grip, pnömokok, zoster, tetanoz-difteri ve boğmaca aşılarını yaptırmaları önerilir. İPF'li hastaların sigara bırakma danışmanlığına yönlendirilmesi gerekmektedir. Eğitim ve destek konusunda hastaların endişe duyduğu dört alana odaklanılmalıdır: fiziksel sorun, aile desteği, sağlık sistemi ile etkileşimler ve gelecek tedavi umudu (117). Bireysel danışmanlık sistemi sayesinde hasta destek grupları, pulmoner rehabilitasyon ve toplum temelli konferanslar ile hastalara yardımcı olunabilir (116). Hasta eğitimi, teşhisden itibaren başlamalı ve hastalık seyri boyunca devam etmelidir. Tedavi kılavuzu 2018'de güncellenmiş olsa da, 2015 Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Solunum Derneği, Japon Solunum Derneği ve Latin Amerika Toraks Derneği (ATS, ERS, JRS, ALAT) İPF tedavisinin farmakolojik yönetimi için birincil kılavuz olmaya devam etmektedir (52). 2018'de İPF'nin tedavisi için güncellenmiş klinik kılavuzuna göre farmakolojik tedavi olarak nintedanib, pirfenidon ve antireflü ilaçları önerilmektedir (118).

Hekimler antifibrotik ajanlar arasında seçim yaparken hastanın tercihini, toleransını, potansiyel akut alevlenmelerini, ilaç etkileşimlerini ve komorbid koşulları göz önünde bulundurmalıdır.

Farmakolojik Tedavi

Antifibrotik Tedaviler

İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanib yeni tedavi olanağı sunmakla birlikte, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini yavaşlatmış ve sağkalım süresini kısmen uzatabilmiştir (119).

Ağır İPF hastalarında antifibrotik ilaçların başlanmasını öneren çalışmalar azdır. Araştırmalar sonucunda pirfenidon ve nintedanib tedavisi gören hastaların FVC yanıtında, hastanın başlangıç FVC ve GAP indeks verilerine göre anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır. Ülkemizde bu ilaçların ağır hastalık grubunda kullanım endikasyonu yoktur (120-122).

Pirfenidon:

Pirfenidon, İPF tedavisi için onaylanmış oral bir antifibrotik ilaçtır (123, 124). Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaya göre büyüme faktörü β ve tümör nekroz faktörü α 'nın aktivitesini düzenlediği sonucuna varılmıştır. Fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini azalttığı görülmüştür (124). Pirfenidon prospektüs bilgisi Tablo 2.6.'da gösterilmiştir (125). Yan etkiler arasında GI semptomları, ışığa duyarlılık, deri döküntüsü, anoreksiya ve karaciğer toksisitesi vardır. Klinik çalışmalar sonucu dozun azaltılması ile yan etkilerin genellikle iyi tolere edileceği görülmüştür (112) Nintedanib'de olduğu gibi pirfenidon'da da, aktif sigara içenlerde İPF tedavisinin etkinliğinin değişebileceği anlaşılmıştır (125).

Etkili İPF yönetimi için klinik araştırma verilerinin pratiğe çevrilmesi önemlidir. Faz 3 KAPASİTE ve ASCEND çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, 2403 mg / gün pirfenidonun FVC'deki düşüşü azalttığı ve 6DYT mesafesini, sağkalım süresini önemli ölçüde artırdığı sonucuna varılmıştır (124, 126). CAPACITY çalışmasında plaseboya karşı pirfenidon alan hastalarda en sık görülen yan etkiler; bulantı (% 36'ya karşı% 17), döküntü (% 32'ye karşı% 12), dispepsi (% 19'a karşı% 7), baş dönmesi (% 18'e karşı% 10) idi. ASCEND çalışmasında pirfenidon alan hastalarda plasebo alanlara kıyasla daha fazla yan etki görülülürken bunlardan en yaygın olarak bulantı (% 36'ya karşı% 36.4) ve döküntü (% 28.1'e karşı% 8.7) görülmüştür (126).

KAPASİTE ve ASCEND çalışmalarından 1247 hastanın post hoc analizine göre pirfenidon tedavisi ile hastaneye yatış riskinin plaseboya kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur (127). Hanta ve arkadaşları, İPF'li hastalarda pirfenidonun kullanım sonuçlarını değerlendirmiştir. Altı aylık tedavi sonrası hastaların % 58.3'ü daha az öksürük görülürken, hastaların% 55'i en az bir yan etki (dispepsi (% 36.4), bulantı (% 27.3) ve döküntü / ışığa duyarlılık (% 24.2)) yaşadığı görülmüştür. Hastaların % 26.7'sinde doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmuştur (128). Antifibrotik tedavi süresinin ne kadar olacağı bilinmemektedir (52, 118).

Tablo 2. 6. Pirfenidon genel bilgileri(125)

	İlaç prospektüsü
Formülasyon	Kapsüller: 267 mg Tabletler: 267 mg, 801 mg
Yan etkiler	Bulantı (% 36), döküntü (% 30), karın ağrısı (% 24), üst solunum yolu enfeksiyonu (% 27), ishal (% 26), yorgunluk (% 26), baş ağrısı (% 22), dispepsi (% 19)), baş dönmesi (% 18), kusma (% 13), anoreksi (% 13), GÖRH (% 11), sinüzit (% 11), uykusuzluk (% 10), kilo kaybı (% 10) ve artralji (% 10))
Karaciğer yetmezliği	Dozun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanım için uygun değildir.
Böbrek yetmezliği	Dozun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Diyalizde ESRD hastalarında kullanılmaz.

Nintedanib:

Nintedanib bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Antifibrotik etkiyi “Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)”, “Fibroblasts Growth Factor Receptor (FGFR)” ve “Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)”unu inhibe ederek, fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı matriks yapımını önleyerek sağlar. Bir Faz II araştırma olan TOMORROW çalışmasında, günde iki kez 150 mg’lık dozun İPF hastalarında FVC düşüşünü yavaşlattığı, yaşam kalitesini düzelttiği ve akut alevlenmeleri önlediği gösterilmiştir (129). Bunu Faz III olan INPULSIS I ve INPULSIS II çalışmaları izlemiştir (74). Bu çalışmalarda nintedanibin FVC’deki yıllık düşmeyi %50, akut alevlenmeleri ise %68 oranında yavaşlattığı saptanırken, iki araştırmanın havuz analizinde ise sağkalım üzerine anlamlı bir etki gösterilememiştir. Ancak anlamlı olmasa da, nintedanib alanlarda, tüm nedenlere ve solunumsal nedenlere bağlı ve tedavi altındayken ölümlerin daha az ve ilk akut alevlenmeye kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ilacın Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde İPF hastalarının tedavisinde onay almasını sağlamıştır. Ülkemizde de bu ilacın onayı ve geri ödemesi vardır. Nintedanib kullanım dozu günde iki kez 150 mg’dır.

Yan etkileri ve yönetimi: Nintedanibin önemli yan etkileri diyare, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. En sık görülen yan etki orta-hafif şiddette diyaredir (%62.4). Başlangıçta tedaviye lopermid eklenerek bu yan etki kısmen önlenabilir. Bu şekilde kontrol altına alınamazsa doz azaltılmalıdır (100 mg günde iki kez) (130, 131). Çoğunlukla nintedanibin kesilmesini gerektirmeyen hafif diyareler görülse de, ağır diyare (%3.3) varsa ilaç kesilmelidir (132). Karaciğer toksisitesi açısından hastalar izlenmelidir. Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve tedavi başlangıcından itibaren ilk 6 ayda; 2. ve 4. haftalarda daha sonra ayda bir kez tekrarlanmalıdır ve tedavi süresinde 3-6 aylık aralarla izlenmelidir. Nintedanibin %90’ından fazlası safra yoluyla elimine edildiği için bilinen karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Ağır böbrek yetersizliği olanlarda güvenli olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle kullanılmamalıdır. VEGFR inhibisyonu yaptığından antikoagülan ilaç alan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Ağır kalp ve damar hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İPF tedavisi için kullanılan bir antifibrotik ilaç olan Nintedanib, vasküler endotelyal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve trombosit türevli büyüme faktörü de dahil olmak üzere akciğer fibrozunda rol oynadığı bilinen tirozin kinaz reseptörünün inhibitörüdür (129, 133). Nintedanib prospektüs bilgisi Tablo 2.7.'de gösterilmiştir. Nintedanib kullanımında ilaca bağlı karaciğer hasarı, embriyo-fetal toksisite, kanama ve arteriyel tromboembolik olaylar ve gastrointestinal (GI) perforasyon potansiyeli dahil olmak üzere riskler göz önünde bulundurulmalıdır (125). Nintedanib kullanımına bağlı en yaygın yan etkiler diyare, bulantı, karın ağrısı, kusma, karaciğer enzim yükselmesi, iştah azalması, baş ağrısı, kilo kaybı ve kan basıncında yükselmedir. Sigara içen hastalarda nintedanib etkinliğinin azaldığı gözlenmiştir (125). INPULSIS çalışmalarından elde edilen verilere göre, nintedanibin yıllık FVC düşüş oranını yavaşlatmada plaseboya göre daha etkili olduğu anlaşılmıştır (134). Nintedanib ve plasebo gruplarında ortalama sağkalım süresinin sırasıyla 11.6 ve 3.7 yıl olduğu tespit edilmiştir. Post hoc analizlerde nintedanibin akut alevlenme riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (135). Hastaların % 15'i nintedanib'i yan etki olan ishal nedeniyle kalıcı olarak bırakmıştır. Nintedanib'te ishal, yan etkilerin % 60.1 - % 71.2'ini oluşturmaktadır. Bronşit, nazofarenjit, öksürük, bulantı ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi diğer yan etkiler hastaların % 30'undan daha azında meydana gelmiştir. INPULSIS-1, INPULSIS-2 ve INPULSIS-ON çalışmalarının her birinde nintedanib alan 100 hastada bir yılda görülen kanama oranı 8.4 görülmüştür; bunun da vasküler endotelyal büyüme faktörü antagonizmi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (125). Nintedanib kullanımı sırasında majör kardiyovasküler olaylar (3.6 / 100) ve miyokard enfarktüsü (1.3 / 100) görülmesi nedeniyle İPF'li hastalarda kardiyak komorbiditelerin değerlendirilmesi gerekmektedir (134). Yunanistan'da yapılan bir çalışmaya göre, nintedanib kullanımı ile ilişkili en yaygın yan etkinin hastaların %55,3'ünde meydana gelen ishal olduğu belirlenmiştir. Nintedanib kullanan İPF'li 94 hastanın 20'sinde (%21,2) ciddi yan etkilere bağlı olarak kalıcı olarak kesilmiştir (136). Hekimler, loperamid gibi tavsiye edilen antidiyareiklerin kullanımını önererek nintedanib kullanımı ile ilişkili gastrointestinal komplikasyonlarının yönetilmesine yardımcı olabilir ve potansiyel dozun azaltılması ile yan etkiler kontrol edilebilir.

Tablo 2. 7. Nintedanib genel bilgileri (125)

	ilaç prospektüsü
Formülasyon	Kapsüller: 100 mg, 150 mg
Dozaj ve uygulama	Yemekle birlikte alınır Önerilen: 150 mg günde iki defa
Yan etkiler	İshal (% 62), bulantı (% 24), karın ağrısı (% 15), kusma (% 12), karaciğer enzim yüksekliği (% 14), iştah azalması (% 11), baş ağrısı (% 8), kilo kaybı (10) %), hipertansiyon (% 5)
Karaciğer yetmezliği	Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanım için değildir
Böbrek yetmezliği	Şiddetli böbrek yetmezliğinde güvenlik ve etkinlik bilinmiyor

Pirfenidon ve Nintedanib kombinasyonu

İPF'li hastalarda sadece nintedanib kullanan grupla pirfenidon'un nintedanib'e ek tedavi olarak kullanan grup karşılaştırılmıştır (137). 12 haftalık tedaviden sonra, nintedanible beraber pirfenidon alan hastalar, sadece nintedanib alan hastalar ile karşılaştırıldığında ortalama FVC'de daha az düşüş göstermiştir (–13.3 mL'ye karşı –40.9 mL). Gastrointestinal yan etkiler pirfenidon artı nintedanib ile tedavi edilen hastaların % 69.8'inde, sadece nintedanib ile tedavi edilenlerin% 52.9'unda görülmüştür. Bu çalışma, İPF'li hastalar için pirfenidon ve nintedanib kombinasyon tedavisini desteklese de bu sonuçları destekleyen daha fazla çalışma gerekmektedir (137).

Antasit tedavisi

Reflü, İPF patogenezinde ve kötüleşmesinde potansiyel bir tetikleyici faktör olarak gösterildiğinden, proton pompası inhibitörleri (PPI) veya histamin-2 reseptör antagonistleri ile antasit tedavisi İPF hastalarına fayda sağlayabilir. Kılavuzda, bu ajanların kullanımı hakkında “çok düşük” bir güven olduğu belirtilmiştir (52, 112).

Kılavuz önerileri, antasit tedavisinin FVC'deki azalmayı azalttığı ve İPF'li hastalarda sağkalımı artırdığı belirlenen gözlemsel ve retrospektif çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır (138, 139). Pirfenidon kullanan İPF hastalarının 3 klinik çalışmaya dayanan post hoc analizi ile antasit tedavisi alan ve almayanlar karşılaştırılarak sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmalarda 52. hafta sonunda, hastalık progresyonunda, tüm nedenlere bağlı mortalite oranında, İPF ile ilişkili mortalite oranında, hastaneye yatış oranında ve ortalama FVC düşüş oranında anlamlı bir fark bulunmadı (135). Bu sonuçlara rağmen, 8 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizinde, İPF'li hastalarda antasit tedavisinin, antasit tedavisi almayanlara kıyasla İPF ile ilişkili mortalitede önemli bir azalma olduğu bulunmuştur, ancak tüm nedenlere bağlı mortalitede farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır (140). PPI'lerin uzun süreli kullanımı ile ilişkili yan etkiler enfeksiyon, hipomagnezemi ve miyokard enfarktüsü olarak belirlenmiştir (112). Hekimler antasit tedavisine başlamadan önce uzun süreli kullanımına bağlı potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurmalıdır (116).

İPF için yaşam kalitesini etkileyebilecek farmakolojik olmayan çeşitli tedavi planları da ele alınmalıdır. Sigarayı bırakma, aşılar, pulmoner rehabilitasyon ve oksijen tedavisi gibi farmakolojik olmayan tedaviler tamamlayıcı olarak sunulmalıdır.

Sürekli Oksijen Tedavisi

Hipoksemisi olan İPF'li hastalarda oksijen tedavisi klinik uygulama kılavuzları tarafından şiddetle önerilmektedir (52). Oksijen tedavisinin egzersiz sırasında egzersiz toleransını artırdığı görülmüştür (141, 142). Uzun oksijen tedavisinin yaşam kalitesini arttırdığı bilindiğinden İPF'de önerilmektedir (57, 143-146).

Mekanik Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyonla müdahale edilen İPF'li hastalarda mortalite oranının yüksek olduğu görülmüştür (147). Bu nedenle öncelikle yüksek akımlı oksijen ya da noninvaziv mekanik ventilasyon yapılması tavsiye edilmektedir. Hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyondan verim alınamamışsa, invaziv mekanik ventilasyon yapılması önerilmektedir (57).

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon kronik ileri akciğer hastalığı olan hastalarda egzersiz eğitimi ile solunum kasları ve fonksiyonel durumlarını iyileştirmeye yönelik bir yaklaşımdır.

Bir meta-analiz sonucu İPF hastalarında pulmoner rehabilitasyonun egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini artırdığı görülmüştür (148).

Akciğer Transplantasyonu

İPF'li hastalarda akciğer nakli olmaksızın beklenen yaşam süresi, akciğer nakli sonrasındaki yaşam süresinden daha kısa ise ameliyat zamanı açısından uygun olduğu belirtilmiştir (149). Transplantasyon yapılmadığında medikal tedaviye yanıt vermeyen, doku hasarının şiddetli olduğu, pulmoner hipertansiyon gelişen, progresif olan İPF hastaları için akciğer nakli en iyi terapötik seçenektir (150, 151). İnterstisyel akciğer hastalığında daha çok tek taraf transplantasyon tercih edilse de, son dönemde bilateral akciğer nakliyle iyi sağkalım oranları elde edilmiş ve transplantasyon sonrası beş yıllık yaşam beklentisi %50-60 olarak bildirilmiştir (4, 152).

Eğitim

Hastaların İPF ile ilgili deneyimlerine ilişkin bir anketin sonuçları, hastalık tanı ve baş etme yöntemleri hakkında daha iyi eğitim ve iletişimin gerekli olduğunu göstermektedir (54). Progresyon vakalarında, eğitimin bir kısmı yaşam sonu palyatif destek ve gelecek planlarını içermelidir. Hastanın bireysel tercihlerini, inançlarını ve değerlerini anlamak uygun eğitim için önemli bir adımdır (153). Son dönem İPF'li hastalara palyatif bakım prensiplerinin tanıtılması yapılmalıdır.

Aşılama

Pnömonokok ve influenza gibi solunum yolu enfeksiyon etkenlerine karşı aşılama İPF hastalarında özellikle morbiditeyi azaltmak açısından tıbbi yaklaşım içine dahil edilmelidir (119).

Palyatif Bakım

Palyatif bakım semptomların tedavisini, psikososyal desteği, rehabilitasyon ve yaşam sonuyla ilişkili planlamaları kapsar. Hastalığın tüm aşamalarında acıyı hafifletmeyi amaçlar ve sadece yaşam sonu bakımıyla sınırlı değildir (154, 155). Palyatif bakımın (örneğin opioidler, anksiyolitikler) refrakter dispne veya öksürük görülen hastalar için yararlı olabileceği düşünülmektedir. İlerlemiş İPF'si olan hastalar bakım evlerinden yararlanabilir.

İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Akut Alevlenme

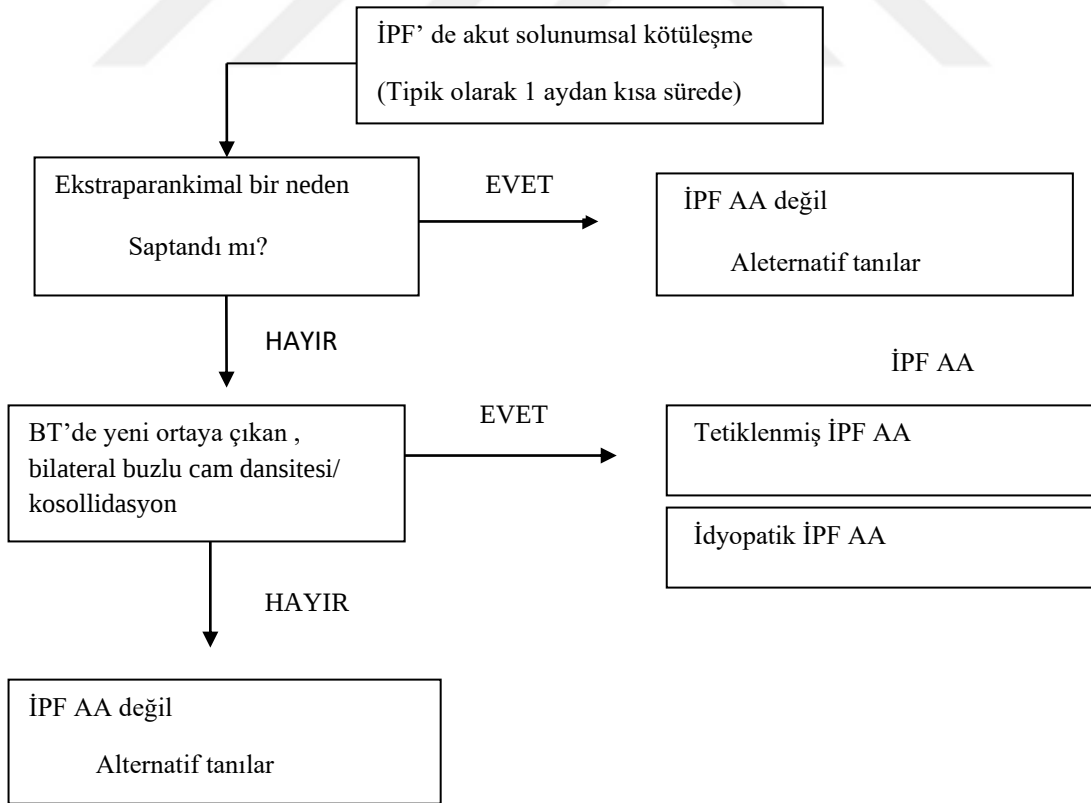
İPF’de akut alevlenme; 1 ay içinde akut kötüleşme veya dispne gelişimi, bilgisayarlı tomografide buzlu cam ya da konsolidasyon görünümü ile tanımlanır (156). İPF akut alevlenmesi tanımı için enfeksiyon, kalp yetmezliği, pulmoner emboli gibi durumların da benzer bir tabloya yol açabilmeleri nedeniyle dışlanması gerekmektedir. İnsidans % 7 ila 32 arasında değişmektedir. Mevcut kanıtlar İPF’deki ölümlerin % 46’sının akut alevlenme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İPF’de akut alevlenme sonrası hastanede mortalitenin % 50’den fazla olduğu ve ortalama sağkalımın yaklaşık 3 ila 4 ay olduğu gözlenmiştir (127, 135, 157). Enfeksiyon veya operasyon sonrası, ilaç toksisitesi, aspirasyon veya idiyopatik nedenlerden dolayı tetiklenebilmektedir (52). Akut alevlenmenin önlenmesi, teşhisi veya tedavisi ile ilgili yeterli uluslararası kılavuz bulunmamaktadır (52, 156). Klinik uygulama kılavuzu İPF’nin steroidlerle tedavisi için zayıf bir öneri sunsa da, bu öneri hekim tecrübesine dayanmaktadır; doz, tedavi şekli, süre, teşhis veya terapötik yaklaşımlar hakkında spesifik bir rehber yoktur. Özellikle İPF’de akut alevlenme tedavisi ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen veriler seyrek ve büyük randomize kontrollü çalışma verisi bulunmamaktadır.

Fizyolojik ve fonksiyonel olarak hastalığı ilerlemiş İPF hastalarında akut alevlenme riski daha yüksektir. Düşük FVC’nin İPF’de akut alevlenme riskini artırdığı kanıtlanmıştır (158-162). Düşük DLCO (45, 158, 160, 162), düşük 6 dakikalık yürüme mesafesi (158), pulmoner hipertansiyon (163), hipoksemi (158, 164), artan dispne (158, 161) ve son zamanlarda FVC’de azalma (161, 164, 165) akut alevlenme için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. İPF’nin akut alevlenmesi için diğer risk faktörleri arasında daha genç yaş (166), koroner arter hastalığı (158) ve daha yüksek vücut kitle indeksi bulunmaktadır. Daha önce akut alevlenme öyküsü olanlarda da riskin daha fazla olduğu belirtilmiştir (159, 165).

Virüslerin, kronik hastalıklarda akut solunum yetmezliği için tetikleyici olduğu bilinmektedir (167), ancak İPF’deki akut alevlenmenin viral enfeksiyonlarla ilişkisi konusunda veriler çelişkilidir (168, 169). Bu, İPF’de akut alevlenme tedavisinde asiklovir (% 1) ve gansiklovir (% 2) gibi antivirallerin nadir kullanımını açıklayabilir.

Azitromisin ve florokinolonu karşılaştıran retrospektif bir analiz sonucunda azitromisinin florokinolonlara kıyasla İPF’de akut alevlenmeye bağlı mortaliteyi azaltmada daha etkili olduğu bulunmuştur (170). Ancak florokinolonların zararlı bir etkisinden dolayı mı mortalite üzerinde etkisi sınırlı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca, azitromisinin İPF’deki tüm akut alevlenmede mi yoksa sadece enfeksiyonun neden olduğu akut alevlenmede mi faydalı olduğu belirsizdir. Ding ve ark. prokalsitonin kullanımı ile İPF’de akut alevlenmede gereksiz antibiyotik kullanımını önleyebileceğini düşünmektedir (171).

İPF'nin akut alevlenmesi için kanıtlanmış etkili tedaviler yoktur. Akut alevlenmesi olan birçok hastaya hala sistemik kortikosteroid tedavisi veriliyor, ancak bu yaklaşımı destekleyecek net bir kanıt yoktur. İPF'nin yönetimi ile ilgili uluslararası kanıta dayalı kılavuzlarda, İPF'nin akut alevlenmesinde kortikosteroidlerin kullanımı için zayıf bir öneri mevcuttur (52). Kılavuzda; çalışma küçük, kontrolsüz vaka gruplarında uygulandığı için kanıt düzeyi düşüktür (156).



Şekil 2. 4. idiyopatik pulmoner fibroziste akut alevlenme (156)

Komorbiditeler

İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF), tanıdan sonra ortalama 2-3 yıl sağkalım süresi olan şiddetli ve ilerleyici bir hastalıktır (52). Tanı konulduğunda ortalama yaşları 66 olan bu hastalarda birçok morbidite yaygındır (172). Sıklıkla İPF ile ilişkili komorbiditeler arasında gastroözofageal reflü (GÖR) (24), pulmoner hipertansiyon (PH) (173), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) / amfizem (40) ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) (174) bulunur. İPF'de tedavi seçenekleri sınırlıdır ve komorbiditelerin etkisi ve tedavisi, hastalığın klinik seyrini etkileyebilmektedir (175). Komorbiditelerin tanımlanması ve tedavisi ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır (örneğin; daha iyi yaşam kalitesi ve potansiyel olarak sağkalım). Komorbiditelerin İPF'nin semptomatik, fonksiyonel ve fizyolojik sonuçlarını etkilemesine ve mortaliteyi yükseltmesine rağmen İPF hastalarında komorbiditelerin nasıl taranması gerektiği konusunda standart bir öneri yoktur (52).

Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner vasküler yatağın küçük damarlarını tutan pulmoner hipertansiyon (PH), progresif seyirli bir hastalık olup İPF hastalarında kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkilidir (176, 177). Kombine İAH / pulmoner hipertansiyon tedavisine yönelik güncel bir klinik çalışmada; İPF ve pulmoner hipertansiyon hastalarının tedavisinde inhale nitrik oksit kullanımı ele alınmıştır (125). İNSTAGE çalışmasında, düşük DLCO ve ileri evredeki İPF hastalarında nintedanib ve sildenafil kombinasyonu ile sadece nintedanib etkinliği ve güvenliği incelenmiştir. 12. haftada hastalara uygulanan St George'un Solunum Anketine göre iki grupta da başlangıçtaki toplam skora göre belirgin bir değişme görülmemiştir. Sadece nintedanib ile tedavi edilen hastalarda FVC başlangıçtan itibaren 12. ve 24. haftada değişim sırasıyla -25.5 mL ve -58.2 mL olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, nintedanibin ileri evredeki hastalarda akciğer fonksiyon düşüşü üzerinde de etkileri olabileceğini düşündürmektedir (178).

Kombine Pulmoner Fibrozis Ve Amfizem

İPF'de amfizem birlikteliği, akciğer hacmini, hastalık seyrini ve tedaviye yanıtı etkileyebilmektedir. Kombine pulmoner fibroz ve amfizem, ayrı bir sendrom olarak kabul edilmektedir (41, 179). Bu hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişme riski yüksek olduğu için mortalite oranı daha yüksektir (52, 179). 23 çalışma analizinde

İPF'de amfizem prevalansının % 6 ile % 67 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. Japonya'da yapılan bir çalışmada bilgisayarlı tomografide amfizemin varlığının azalmış sağkalım süresi ile ilişkisi bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, amfizemi olan 129 İPF hastasının ortalama sağkalım süresi 7,5 yıl iken amfizemi olmayan 233 İPF hastasının ortalama sağkalım süresinin 8,5 yıl olduğu görülmüştür (180). Meksika'da yapılan bir çalışmada, amfizemi olan İPF hastalarının 25 ay amfizemi olmayan İPF hastalarının 34 ay ortalama sağkalım süresi olduğu bulunmuştur (40).

Akciğer kanseri

İPF'li hastalarda akciğer kanseri gelişimini riskinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (181, 182). Bu sonuca göre, iki hastalık arasındaki ilişkinin belirlenmesine olan ilgiyi arttırmış ve hem İPF hem de akciğer kanseri olan hastaların ideal tedavisi için soruları gündeme getirmiştir. Ayrıca, nintedanib ile ilgili verilere dayanarak ortak tedaviler yakın zamanda yeniden araştırılmaya başlanmıştır. Nintedanib başlangıçta bir antikanser ajan olarak keşfedilmiştir; daha sonra İPF tedavisinde etkinliği onaylanmıştır (129, 181, 182). Birlikte ele alındığında, İPF ve akciğer kanseri arasındaki patojenetik ortaklıklar tanımlanarak, hastalık patogenezi hakkında daha iyi fikir sahibi olunabileceği ve terapötik yaklaşımlar geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Yapılan birçok çalışma, İPF'nin akciğer kanseri gelişimi için bir risk faktörü olduğu fikrini desteklemektedir (181-183). İPF'li hastalarda akciğer kanseri prevalansı % 2.7 ila % 48 arasında bildirilmiştir (181, 184-186). Son yıllarda yapılan iki çalışmada, İPF'de akciğer kanseri insidansı değerlendirilmiştir. Ozawa ve arkadaşları İPF için 1, 5 ve 10 yıllık izlemden sonra sırasıyla % 3.3, % 15.4 ve % 54.7 akciğer kanseri insidansını bildirmişlerdir (187). İkinci olarak Tomassetti ve arkadaşlarının çalışmasına göre, İPF hastalarında 1. ve 3. yıllarında sırasıyla % 41 ve % 82'lik bir akciğer kanseri insidansı gösterilmiştir (185).

İPF'li hastalarda yaş ve sigara kullanma durumu da akciğer kanseri gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (184, 188). Hemen hemen her İPF ve akciğer kanseri hastası (% 95) çomak parmak ile başvururken, sadece İPF'li hastaların oranı yaklaşık % 60 olduğu görülmüştür. İlginç bir şekilde, çomak parmak genellikle akciğer kanserinin klinik kanıtlarından önce gelmektedir (189). Adenokarsinom, genel

popülasyonda en sık görülen akciğer kanseri olmakla birlikte (190), son çalışmalarda İPF'li hastalarda en sık görülen tipin yassı epitel hücreli karsinom olduğu görülmüştür (183). Birçok çalışma, pulmoner fibroz ve amfizem birlikteliğinin akciğer kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (191-193). Ayrıca amfizem ve pulmoner fibrozis kombinasyonu olan vakalarda akciğer kanseri, İPF'ye kıyasla daha yüksektir (185, 194). En sık karşılaşılan histolojik tip yassı epitel hücreli karsinom (% 42.3) iken adenokarsinom ikinci sırada yer almaktadır (% 34.4) (191). Tümör lezyonlarının çoğu, tümöre neredeyse bitişik fibrotik alanlarda görülmektedir (193). Son olarak; amfizem ve pulmoner fibrozis kombinasyonu, kötü klinik durum ve standart bakım eksikliği göz önüne alındığında hastaların önemli bir kısmında akciğer kanseri tedavisini sınırlamaktadır (195). Deneysel veriler pifrenidon ile cisplatin kombinasyonunun kanserle ilişkili fibroblastların ve tümör hücrelerinin tedavi etkinliğini göstermiştir (196). Ayrıca, son zamanlarda prospektif bir çalışmadan elde edilen veriler, akciğer kanseri görülen İPF hastalarında postoperatif akut alevlenmeler için preoperatif tedavinin profilaktik etkisini göstermiştir (197, 198). Ayrıca nintedanib'in özellikle ikinci basamak kemoterapi tedavisi(docetaxel) ile birlikte adenokarsinom için etkili sonuçlar göstererek hastalığı iyileştirebileceğine dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır (74, 199, 200).

Venöz Tromboembolizm

ABD'de yapılan bir retrospektif çalışmada, İPF'li hastalar arasında pulmoner emboli insidansının 10.7 / 1000 olduğu, İPF olmayan hastaların insidansının 4.8 / 1000 olduğu bildirilmiştir (201).

İPF'li hastalarda pulmoner emboli ile ilişkili mortalitenin araştırıldığı Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada, İPF'li 61 hastanın 15'inin takip döneminde (% 24.6) öldüğü ve ölen hastalardan birinin ölüm nedeninin pulmoner emboli olduğu bildirilmiştir (202).

Gastroözefageal Reflü Hastalığı

İPF'de gastroözofageal reflü, genel popülasyondan daha yaygındır (203, 204). İPF hastalarından alınan bronkoalveoler lavaj sıvısına bakılarak aspirasyona dair işaretler bulunmaktadır (204, 205). İPF'li hastaların yaklaşık üçte birinde hiatal herni görülmektedir (206). % 50'sinde İPF'de reflü semptomları vardır (207). % 90'ında anormal özofagus pH çalışması saptanmıştır (24, 207). Bazı çalışmalar sonucu,

mikroaspirasyonun hem İPF'nin hem de İPF'nin akut alevlenmesinin bir nedeni olabileceği sonucuna varılmıştır (208, 209). Mikroaspirasyonun engellenmesinin İPF tedavisi için önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

Uyku İle İlişkili Hastalıklar

İPF'li hastalarda OSAS (obstrüktif apne sendromu) yaygındır. Tedavi edilmeyen OSAS uyku kalitesini etkiler. OSAS'ın yanı sıra öksürük nöbetleri, kullanılan ilaçların etkileri ve hipoksi de uykunun yapısını bozmaktadır. İPF'li hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır. CPAP (Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı) ve gerektiğinde eklenen oksijen destek tedavisiyle mortalite oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Bir çalışmaya göre, CPAP'ın orta ila şiddetli OSAS olan İPF hastalarında etkili olduğu belirtilmiş ve CPAP başladıktan 1 yıl sonra uyku ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (210).

Kardiyak Problemler

İPF'nin; atriyal fibrilasyon, aritmiler, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve sistemik arteriyel hipertansiyon gibi birkaç komorbid kardiyak durumla ilişkili olduğu anlaşılmıştır (211). İPF vakalarının % 6-19'unda aritmilerin görüldüğü, % 4-26'sında konjestif kalp yetmezliği görüldüğü saptanmıştır (211). Akciğer fibrozunun, koroner arter hastalığının gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (52). Bununla birlikte, İPF'li hastalarda koroner arter hastalığı prevalansı, incelenen popülasyona ve kullanılan koroner arter hastalığının tanımına bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. İPF hastalarında miyokard enfarktüsü prevalansı aralığının % 3.2 ile % 68 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (211). İzicki ve ark, İPF ve KOAH olan grubu karşılaştırdığında koroner arter hastalığı prevalansının İPF'li grupta daha düşük sigara içme yaygınlığına rağmen KOAH'lılara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (212). Aynı bir çalışmada, fibrotik akciğer hastalığı olan hastalarda, fibrotik olmayan akciğer hastalıklarına kıyasla koroner arter hastalığı prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (213). Kardiyak sorunlar İPF hastalarında mortalitenin bir nedeni olarak solunum yetmezliğinden sonra ikinci sıradadır ve ölümlerin yaklaşık % 10'unu oluşturmaktadır (214, 215).

Psikiyatrik Problemler

Kronik akciğer hastalığının psikolojik sonuçları sıklıkla göz ardı edilmektedir. Psikolojik sorun nedenleri arasında dispne, bağımsızlık kaybı, sosyal izolasyon ve yetersiz uyku yer almaktadır (216, 217). Dispne ve depresyon birbirini etkiler; dispne depresif belirtilerin nedenleri arasındadır ve depresyon da solunum semptomlarını şiddetlendirir (218).

Bildirilen çalışma sonuçlarına göre, interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda depresyon prevalansı % 21-49 arasında değişirken, anksiyete oranı % 27-31 arasında değişmektedir (218-220). Depresyon ve anksiyetenin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, tüm İPF'li hastalar bu bozukluklar açısından taranmalıdır. Depresyon görülen İPF'li hastalarda bilişsel davranışçı terapi ve antidepresan ilaçların kullanılması önerilmektedir, ancak bu tedavilerin etkinliği bu popülasyonda spesifik olarak doğrulanmamıştır. Depresif semptomlarla ilişkisi göz önüne alındığında uykuda solunum bozukluğu taranmalı ve tedavi edilmesi gerekmektedir (221). Pulmoner rehabilitasyonun depresif semptomlarda sürekli iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Depresyon ve fonksiyonel bozukluğu olan tüm İPF hastalarına pulmoner rehabilitasyonun önerilmesi gerektiği düşünülmektedir (222). Klinik sonuç üzerindeki etkisi tam olarak bilinmese de, İPF'deki depresyonun yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedeniyle ele alınması ve tedavi edilmesi gerektiğine inanılmaktadır (223, 224).

Diabetes Mellitus

Çalışmalarda, İPF'li hastalarda diyabetes mellitus prevalansında artış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar İPF'de % 10 ila % 42 arasında değişen bir diyabetes mellitus prevalansı olduğunu bildirmektedir. İPF'li hastalarda neden artmış bir diyabetes mellitus prevalansı olduğu belirsizdir (14, 225-228).

YAŞAM KALİTESİ

Yaşam kalitesi, kişinin dünyada kendini algılayışının kapsamlı bir resmini sunmayı amaçlayan geniş bir kavramdır (229) Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yaşam kalitesini "bireyin yaşamını, hastanın yaşadığı kültür ve değer sistemleri bağlamında ve hedefleri, beklentileri, standartları ve endişeleri ile ilgili olarak algılaması olarak tanımlamaktadır (230).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL); resmi olarak “kişinin olağan veya beklenen fiziksel, duygusal ve sosyal refahının tıbbi bir durumdan veya tedavisinden ne ölçüde etkilendiği” olarak tanımlanmaktadır (231). Yaşam kalitesi ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi literatürde sıklıkla birbirinin yerine kullanılır. Bununla birlikte yaşam kalitesinin geniş alanı kapsamayı ölçmeyi zorlaştırabilir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, tedavinin veya hastalık durumunun yaşam kalitesi üzerindeki etkisine odaklandığından, hastalığın etkilerini tartışırken ‘sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi’ kullanılması tercih edilir. Bir tedavinin etkinliğini değerlendirirken hayatta kalma süresini uzatmak her zaman yaşam kalitesindeki iyileşmelerle ilişkili değildir. Aksine, bazı tedaviler yaşamı uzatmayabilir, ancak kalitesini artırabilir (229, 232).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL), hastanın tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra hastalığın etkisini algılamasına odaklanır. HRQL'un temel dayanağı şunlardır:

- **Çokyönlülük:** Yaşam kalitesi çok çeşitli alanları kapsar (230). Bunlar:
 - Fiziksel sağlık (örn. ağrı, yorgunluk, uyku)
 - Psikolojik sağlık (örn. ruh hali, hafıza, konsantrasyon)
 - Bağımsızlık / işlev düzeyi (örn. hareketlilik, günlük yaşam aktiviteleri, çalışma kapasitesi)
 - Sosyal yaşam(örn. iş, kişisel ilişkiler, cinsellik)
 - Çevre (örn. finansal kaynaklar, ulaşım kaynakları)
 - Maneviyat / din / kişisel inançlar
- **Öznellik:** HRQL, hastalığın veya tedavisinin etkisini kişinin kendisinin değerlendirmesine dayanmaktadır; aynı objektif sağlık durumuna sahip başka hastalar, beklentileri ve baş etme yeteneklerindeki farklılıklar nedeniyle farklı HRQL bildirebilmektedir (233). Sonuç olarak, HRQL mümkün olduğunca dış gözlemcilerden (doktorlar veya sağlık çalışanları) ziyade bireyin bakış açısından değerlendirilmelidir. Hastanın kendisinin raporu doktorlara göre daha hassas ve güvenilir (234). Önemli bir literatürde; hastaların cevabı ile doktorların HRQL

hakkındaki tahminleri arasındaki farklılıklardan dolayı hastaların kendilerine sorarak HRQL raporlarını almanın önemi vurgulanmaktadır (235).

Semptomların varlığı yaşam kalitesini etkileyen tek ölçüt değildir. Semptom, duyum veya işlevde algılanan bir değişikliktir. Fonksiyon kaybı klinik ya da subklinik olabilir. Hasta tarafından bildirilen şikayetler belirti göstermeyebilir. Örneğin, bir kanser hastası kronik fibrotik akciğer hasarına yol açan ciddi sessiz aspirasyona sahip olabilir. Semptomların ve fonksiyonel bozuklukların etkisi ile yaşam kalitesi fiziksel, fonksiyonel ve duygusal alanlarda bozulabilir. Bu nedenle, şiddet ve süreye bakılmaksızın semptomların varlığı ve fonksiyonel bozukluklar yaşam kalitesine eşdeğer değildir. Semptomları ve fonksiyonel eksiklikleri değerlendiren araçlar yaşam kalitesi ölçütü olarak kullanılamaz. Örneğin; hasta, semptom veya fonksiyonel açığa uyum sağlar ve bu nedenle semptom azalmadan devam etmesine rağmen yaşam kalitesi iyileşir (236, 237).

Yaşam kalitesi ölçümü ile şunlar yapılabilir (236, 238):

- Hasta tercihlerini ve tedavi hedeflerini belirleyerek klinik karar verilir.
- Tedaviye verilen yanıtların izlenmesine yardımcı olur.
- Doktor ve hasta arasındaki iletişimi kolaylaştırır.
- Hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi olan sorunları tespit edilir.
- Doktorların hasta için en endişe verici sorunların tedavisine öncelik vermelerine yardımcı olur.
- Personelin, hasta eğitimi ve rehabilitasyon hizmetleri de dahil olmak üzere, hastaların ihtiyaçlarına ve endişelerine daha duyarlı olmaları sağlanır.

İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF), idiyopatik interstisyel pnömoninin en yaygın şeklidir (239). Aslında, yaygınlık tahminleri artmaktadır ve artmaya devam etmesi beklenmektedir. İPF'nin klinik seyri progresif ve mortalitesi yüksektir. İPF hastaları ve onlarla ilgilenen sağlık çalışanları genellikle yaşam kalitelerini korumaya veya geliştirmeye çalışırlar. İPF, hastaların iyi olma duygusunu derinden etkilemektedir, ancak az sayıda çalışma, bireyin sağlığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin algısı olarak tanımlanan sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini incelemiştir.

Horton ve ark.'nın araştırmasına göre İPF'de öksürüğün yaşam kalitesini bozan semptom olduğu sonucuna varılmıştır (240). İPF'li kişilerde dispne fiziksel aktiviteyi sınırlar ve sonuçta hastaların oksijen tedavisini gerektiren hipoksemi gelişebilir (241, 242). Nishiyama ve ark. İPF hastalarında dispnenin yaşam kalitesi üzerinde çok olumsuz etkisi olduğunu bulmuştur (243). Araştırmalara göre İPF'de dispnenin değil, dispne nedeniyle fiziksel aktivitede kısıtlanmaların hastalarda yaşam kalitesini etkilediği saptanmıştır. Ayrıca buna göre yorgunluğun, sosyal aktivitelere ve hatta günlük yaşam aktivitelerine katılmayı zorlaştırdığı belirtilmiştir.

Bu rahatsız edici yönleri ve düşük sağkalım oranları göz önüne alındığında, İPF hastalarında yaşam kalitesinin bozulmasının şaşırtıcı olmadığı görülmektedir (241, 242). İPF'nin bir tedavisi olmadığından yaşam kalitesini korumak veya iyileştirmek için büyük bir ilgi vardır, bu nedenle hastalar hayatta kalabildikleri sürece kabul edilebilir yaşam kalitesi ile yaşayabilmektedir.

HRQL değerlendirmesi için çok çeşitli doğrulanmış ve güvenilir anketler mevcuttur (244). Bunlar arasında genel sağlık durumunu sorgulayan, genel hastalıkları belirleyen ve hastalığa özgü anketler bulunmaktadır.

Genel sağlık durumu anketleri tüm popülasyonlar için geçerlidir ve tıbbi hastalığı olan ve olmayan kişiler tarafından doldurulabilir. Bu araçlar, sağlıklı ve hasta popülasyon arasında veya farklı yaş grupları gibi çeşitli gruplar arasında karşılaştırma yapmak için kriterler sağlar. Örnekler arasında Nottingham Sağlık Profili (NHP), Kısa Form-36 (SF-36) bulunmaktadır (245-247)

İPF'de sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için birçok farklı araç vardır, ancak en yaygın olarak kullanılanlar Kısa Form 36 ve St George Solunum Anketi(SGRQ)'dir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Araştırma yeni İPF tanısı konulmuş ve hiç tedavi almamış hastalarda; dispne, öksürük, uyku bozukluğu, anksiyete ve fizyolojik parametreler ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla prospektif olarak planlandı.

Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi

Araştırma Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde Ekim 2018 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında yapıldı.

Çalışmaya Katılan Hastalar

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27.11.2019 tarihli, 70904504/634 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş, klinik ve radyolojik değerlendirme neticesinde İPF Fibrozis tanısı konulan hastalardan, çalışmaya katılmayı kabul edilen 40 hasta alındı. Veriler çalışmaya alınan hastalarla yüz yüze görüşülerek toplanmış olup, görüşme her bir hasta için yaklaşık 40-60 dakika sürmüştür. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Dahil Edilme Kriterleri

2018 ATS/ERS/ JRS/ALAT Klinik Uygulama Rehberi'ne (248) uygun olarak İPF tanı kriterlerini karşılayan, multidisipliner konseylerle tanı konulmuş, hastane elektronik veri kayıt sisteminde ayrıntılı klinik, fizyolojik, radyolojik ve/veya histopatolojik verileri olan İPF hastaları çalışmaya dahil edildi.

Dışlama Kriterleri

1-UIP paterni yapabilecek diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, mesleki ve çevresel nedenler (çevresel maruziyet, ilaçlar, bağ doku hastalıkları) dışlandı.

2- Herhangi bir malignite varlığı

3- Aktif enfeksiyon varlığı

Tedavi Öncesi Hastaların Değerlendirilmesi

Muayene sırasında demografik ve klinik özelliklere ait veriler elde edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara kullanım öyküsü, semptomları, fibrojenik çevresel maruziyetleri (örn. asbest, biomass, mesleki maruziyetler), komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar, soygeçmişinde pulmoner fibrozis tanısı mevcudiyeti, solunum fonksiyon testleri, radyolojik inceleme ile varsa akciğer biyopsisi patolojik değerlendirme sonuçları kaydedildi.

Değerlendirme Parametreleri

Hastalar egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, dispne şiddeti, öksürük, depresyon, uyku ve yaşam kalitesi açısından değerlendirildi. Fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla 6DYT, solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için solunum fonksiyon testi (SFT) ve DLCO, uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ, dispne düzeyini değerlendirmek amacıyla Borg dispne ve MMRC skalası, anksiyete ve depresyon düzeyinin belirlenmesi için Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (HAD) ve SF36, SGRQ, ve öksürük düzeylerinin belirlenmesi için Leicester Öksürük Anketi (LÖA) kullanıldı.

Altı Dakika Yürüme Testi

ATS Rehberinde belirtilen yönergelere göre 6DYT 1976 yılında ilk olarak Mc Gavin ve Copper tarafından sağlıklılarda tanımlanmış olup daha sonrasında İPF'li hastalarda yürüyüş testi olarak kullanılmıştır (249).

Hastalar 6 dakika boyunca tek bir gözlemci tarafından yürütüldü. Altı dakika boyunca hastaların kendi yürüme tempolarında olabildiğince hızlı yürümeleri istendi. Test sırasında nefes darlığı hissetmeleri durumunda istedikleri zaman yavaşlayabilecekleri veya durup dinlenebilecekleri anlatıldı. 6 dakikalık yürüme testinin başlangıç ve bitimlerinde aynı pulsoksimetre cihazı ile oksijen saturasyonlarına (Sat O₂, %) bakıldı. Test sonunda altı dakikada yürünen mesafe kaydedildi.

Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde spirometrik ölçüm yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (250). Hastaların SFT ve DLco testleri Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde deneyimli personel tarafından yapıldı. Ölçümler, katılımcılar en az 15 dakika oturur durumda istirahat ettirilerek ve rahat oturur durumda uygulandı. Yapılacak test katılımcılara anlatıldı ve gösterildi. Carefusion Masterscope isimli SFT cihazı kullanarak SFT ölçümü yapıldı, test yapılmadan önce buruna klips takılarak burun kapatıldı. Ağızlık, diş ve dudaklar arasına yerleştirildikten sonra ağızlık içinden hava kaçağı olmadan rahat bir şekilde soluk alıp vermesi istendi. Sonra derin bir inspiryum yaptırılarak ardından hızla ve olabildiğince güçlü ekspiryum yaptırılıp ardından yine derin bir inspiryum yaptırılarak spirometrik test tamamlandı. Bu uygulama üç kez tekrarlanarak en iyi performans kaydedildi. Sonuçta FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri elde edildi.

SFT testi'nin ardından yine hastanemiz SFT laboratuvarında Jaeger İM Pro Carefusion Vyntus DLCO cihazı kullanılarak hastaların karbonmonoksit (CO) diffüzyon kapasitesine bakıldı. Tek soluk (single-breath) yöntemi ile yapılan test öncesinde en az 30 dk. İçinde bronkodilatör herhangi bir ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Bu testte; hasta 90 derece dik oturur pozisyonda ve burnu klipsli olarak, cihazın ağız parçasından tidal volüm seviyesinde solunum yapmaktayken önce yavaş bir ekspirasyon ile rezidüel volüm seviyesine kadar soluk vermesi sağlandı, ardından total akciğer kapasitesine kadar % 0.3 CO içeren gaz karışımından hızlı bir inspirasyon yaptırılarak hastanın 10 saniye soluğunu tutması sağlandı. Bu aşamaların ardından tekrar cihazın içine ekspirasyon yaptırılan hastanın soluk havası bir analizörden geçirilmek suretiyle CO konsantrasyonları ölçülerek; inspire edilen hava ile ekspire edilen havadaki CO konsantrasyonları arasındaki farktan kana transfer edilen CO miktarı hesaplandı.

Borg Dispne Skalası

Hastaların dispne şiddetlerini değerlendirmek amacıyla 0-10 arasında kategorize edilmiş BORG skalası kullanıldı. Skala hastaların rahatlıkla anlayabilecekleri şekilde kağıt üstünde gösterildi. Hastaya konuyla ilgili bilgi verildikten sonra hastadan dispne şiddetini tanımlayan değeri Borg skalasına göre 0 ile 10 arasında belirtmesi

istendi. Borg ölçeğinin hastanın algıladığı zorlanmayı değerlendirmek için iyi bir araç olduğu düşünülmektedir (251).

Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC)

Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC), dispne hissi meydana getiren çeşitli fiziksel aktiviteler temel alınarak oluşturulmuş beş maddeli bir ölçektir. Burada hastalardan kendilerinde dispne oluşturan aktivite düzeyini işaretlemeleri istenmiştir.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Hastaların anksiyete ve depresyon düzeyinin belirlenmesinde HAD kullanıldı. Bu ölçek hastaların anksiyete ve depresyon yönünden riskini belirlemek, var olan anksiyete ve depresyonun düzeyini ve şiddetinin değişimini ölçmek için Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiştir (252). Ölçekte toplam 14 soru bulunmaktadır. Soruların 7'si (tek sayılı sorular) anksiyeteyi, 7'si (çift sayılı sorular) ise depresyonu ölçmekte ve her soru 0-3 arasında puanlanmaktadır. Türkiye'de yapılan anksiyete alt ölçeği için taban puan 11, depresyon alt ölçeği için ise 8 bulunmuş olup bu puanların üzerinde puan alanlar risk altında olarak değerlendirilmektedir. İki alt ölçekten de alınacak en düşük puan 0 iken, en yüksek puan ise 21'dir. Skorun yüksek olması depresyon veya anksiyete düzeyinin yüksek olduğu anlamına gelir. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenirlik çalışması ise Aydemir ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılmıştır (253).

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

PUKİ, 1989 yılında Buysse, Reynolds, Monk, Berman ve Kupfer tarafından geliştirilmiş, Ağargün, Kara ve Anlar (1996) tarafından Türkçeye uyarlanmıştır (254). PUKİ, son bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren bir ölçektir. İndeks yedi bileşenden oluşmaktadır; 19 sorusu öz bildirim, beş sorusu eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanması gerekmektedir. Sadece kişi tarafından cevaplanmış olan sorular uyku kalitesini değerlendirmekte kullanılmaktadır. Kişi tarafından cevaplandırılan 19 soru uykuya bağlı özel uyku problemlerinin şiddeti ve sıklığını, uyku süresi ve uyku latensinin değerlendirilmesini içeren ve uyku kalitesini ilgilendiren faktörlerin geniş bir çeşitliliğini değerlendirmektedir. Puanlamaya 18 madde ve 7 bileşen katılmaktadır. Her bir madde 0 - 3 puan üzerinden değerlendirilmekte ve yedi bileşen puanının toplamı, toplam PUKİ puanını

vermektedir. Toplam puan 0 - 21 arasında bir değere sahiptir, toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. Toplam puan 0 - 4 puan ise uyku kalitesi “iyi”, 5 - 21 puan ise uyku kalitesi “kötü” olarak değerlendirilmektedir.

Kısa Form 36 (Short Form-36; SF36)

Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur (Ware ve Sherbourne 1992). Türkçeye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (255). Jenerik ölçüt özelliğine sahip bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Sekiz boyutun ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık, enerji/vitalite, ağrı ve sağlığın genel algılanması. Alt ölçekler sağlığı 0-100 arasında değerlendirir; buna göre 0 kötü sağlık durumunu, 100 iyi sağlık durumunu gösterir.

St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL), klinik çalışmalarda işe yararlılık ve üretkenliğin bozulmasını gösteren yaygın olarak kullanılan bir testtir. Bu anket, pulmoner hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için çok yaygın kullanılan tekniklerden biri haline gelmiş ve birkaç dile çevrilmiştir (141). SGRQ, hastanın kendisinin yaptığı standardize edilmiş pulmoner hastalıklara özel bir anket olup, semptom (8 soru), aktivite (16 soru) ve etkilenme (26 soru) olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır (140).

Etki bölümü, akciğer hastalığının duygusal iyilik hali ve davranışsal sağlık üzerindeki etkilerini araştırır. Aktivite alanı, dispnenin etkilediği fiziksel aktiviteleri sorar ve belirtiler bölümü İPF hastaları için öksürük, dispne ve diğer bazı semptomları (örn. hırıltılı solunum) sorgular (243, 256-260). SGRQ skorları, skor hesaplama algoritması kullanılarak hesaplanır ve anketi geliştirenin tavsiye ettiği gibi cevaplanmayan sorular eğer 10 taneden azsa, bunlar toplam skora katılmaz. Her bir alt skala skorları ve toplam skor 0’dan (kötüleşme yok) 100’e (en fazla kötüleşme) kadar değişebilir (140).

Birkaç çalışmada, araştırmacılar SGRQ ile Borg Dispne İndeksi (261, 262), Öksürük Yaşam Kalitesi Anketi (263), Temel Dispne İndeksi (258, 262, 263), King’in Kısa İnterstisyel Akciğer Hastalığı anketi (264, 265), Dispne Skoru, Kısa Form 36 (262),

Dispne-12 (266) ve UCSD SoB soru formu (267) ve diğer sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, sağlık durumunu değerlendiren anketler arasında orta-kuvvetli korelasyon saptamıştır (268). Birçok çalışma sonuçları, İPF'li hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için SGRQ'nun geçerli olduğunu göstermektedir (243, 256-260).

Leicester Öksürük Anketi (LÖA)

LÖA, kronik öksürüğe bağlı yaşam kalitesi anketi olup kısadır, uygulaması kolaydır ve geçerlilik değerlendirmesi iyidir (269). LÖA, 19 konu ve 3 alanı (fiziksel, psikolojik ve sosyal) kapsamaktadır. Anketi kişi kendisi doldurur. Yüksek puan daha iyi sağlık durumunu gösterir. Toplam puan 3 alanın (fiziksel, psikolojik ve sosyal alan) toplamıdır.

GAP İndeksi

İPF'ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik değişkenlere dayalı GAP modeli (cinsiyet, yaş, FVC, DLCO) kullanılabilir. Artmış evreler hastalığın mortalitesinin daha yüksek olduğunu işaret eder. En yaygın olarak kullanılan modeldir. Prognoz, terapötik seçenekler, palyatif yaklaşımlar gibi konularda yardımcı olur. GAP indeksi bir yıllık mortalite hakkında fikir verse de, akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı öngöremez (50).

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar, SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) yazılımı aracılığı ile değerlendirildi. Örneklemi tanımlamak için normal dağılıma uygun değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler sürekli değişkenler ortanca (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile incelendi. Parametrik varsayımların sağlandığı durumlarda iki değişken arasındaki ilişki, Spearman's ρ korelasyon analizi ile, parametrik varsayımların sağlanmadığı durumlarda ise Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. Alfa anlamlılık derecesi olarak 0,05 alındı.

4.Bulgular

Çalışmaya 6'sı (%15) kadın, 34'ü (%85) erkek olmak üzere toplam 40 İPF olgusu alındı. Çalışmaya katılan İPF hastalarının yaş ortalaması $67,42 \pm 9$ yıl idi. Hastaların kilo ortalaması 77 ± 13 kg, boy ortalaması 172 cm idi. Çalışmaya katılan hastaların 16 (%40)'sı emekli, 8 (%20)'i çiftçi, 6 (%15)'sı ev hanımı, 6 (%15)'sı serbest meslek, kalan 4 (%10)'ü ise memur idi. Değerlendirilen hastaların 17'sinde (%42,5) ek hastalık bulunmamaktaydı. Hastaların 2'sinin (%5) astımı bulunmaktaydı. Diyabet görülen 8 (%20) hasta vardı. Hastaların 11'inde (%27,5) ise hipertansiyon vardı. Yapılan fizik muayene bulgularına göre hastaların 38'inde (%95) velkro ral, 2'sinde (%5) çomak parmak görüldü. Çalışmaya dahil edilen İPF hastalarının 32'sine (%80) radyolojik görüntüleme ile tanı konulurken, 8 (%20) İPF hastasına cerrahi akciğer biyopsisi ile tanı konuldu. Hastalar ortalama 30 paket/yıl sigara kullanmaktaydılar. Çalışmaya katılan 26 hasta (%65) önceden sigara içmiş ve bırakmış. 8 kişi (%20) aktif olarak sigara kullanıyordu. Hiç sigara kullanmamış 6 (%15) hasta bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. İPF hastalarının demografik özellikleri

	Hasta sayısı (N=40)
Yaş, yıl	$67,42 \pm 9$
Cinsiyet:	
Erkek, N (%)	34 (85%)
Kilo, kg	77 ± 13
Boy, cm	172 [165-175]
VKİ, kg/m ²	24,9 [23-30]
Meslek:	
Ev Hanımı	6 (15%)
Çiftçi	8 (20%)
Emekli	16 (40%)
Serbest Meslek	6 (15%)
Memur	4 (10%)

Devam Tablo 4. 1. İPF hastalarının demografik özellikleri

	Hasta sayısı (N=40)
Komorbidite:	
Ek Hastalık Yok	17 (42,5%)
Astım	2 (5%)
Diyabet	9 (22,5%)
Hipertansiyon	12 (30%)
Fizik muayene:	
Velkro Ral	38 (95%)
Çomak Parmak	2 (5%)
Tanı yöntemi:	
Hrct	32 (80%)
Cerrahi Biyopsi	8 (20%)
Sigara öyküsü (paket/yıl)	30 [13-40]
Bırakmış Olanlar	26 (65%)
Hiç İçmemişler	6 (15%)
Aktif İçenler	8 (20%)

Değişkenler ortalama±standart sapma, ortanca [25.-75. Persentil], sayı ve yüzde ile belirtildi. VKİ: vücut kitle indeksi, DM: diyabetes mellitüs, HT: hipertansiyon, Hrct: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Çalışmaya katılan İPF hastalarının FVC, FEV1, DLCO, GAP SKORU, 6DYT değerleri tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4. 2. İPF hastalarının GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerlerinin dağılımı

	Hasta sayısı (N=40)
FVC, %	69±13
FEV1, %	81±15
DLCO, %	58 [49-70]
GAP Skoru	3 [2,5-4]
6DYT (metre)	360 [300-390]
İstirahat SpO2(%)	95,5 [94-94,5]
6DYT min SpO2(%)	93 [91-94,5]

FVC: Zorlu Vital Kapasite, DLCO: Helyum difüzyonlu solunum testi, 6DYT (m): Altı Dakika Yürüme Testi, GAP: cinsiyet-yaş-fizyoloji (GAP) indeksi

GAP indeksine göre olguların 22'si (%55) İPF'nin 1. evresindeydi. 2. evrede 14 (%35) kişi, 3. evrede 4 (%10) kişi bulunmaktaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. GAP indeksine göre hastaların İPF evreleri

İPF evresi	N	%
Evre 1	22	55,0
Evre 2	14	35,0
Evre 3	4	10,0

Tablo 4.4.'te MMRC grade skorunun yüzdeleri verilmiştir. Buna göre hastaların %2,5'inde 0 derece çıkarken %45'inde 1, %42,5'inde 2, %7,5'inde 3, %2,5'inde 4 sonucu çıktı.

Tablo 4. 4. MMRC grade skor yüzdeleri

MMRC grade	N	%
0	1	2,5
1	18	45,0
2	17	42,5
3	3	7,5
4	1	2,5

MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi

BORG skalasının değer yüzdeleri tablo 4.5.'te verilmiştir. Olguların %37,5'inde 3, %27,5'inde 1, %20'sinde 2, %7,5'inde 4, %5'inde 5, %2,5'inde 7 değeri çıktı.

Tablo 4. 5. BORG skalası skor dağılımı

BORG skalası	N	%
1	11	27,5
2	8	20,0
3	15	37,5
4	3	7,5
5	2	5,0
7	1	2,5

Çalışmaya katılan hastalara yapılan anketler Tablo 4.6.'da verilmiştir. Buna göre SGRQ toplam skoru ortalama 41 ± 20 idi. Semptom kısmının ortalaması $49,4 \pm 16,9$, aktivite bölümü ortalaması $47,4 \pm 25$, etki bölümü ortalaması ise $34,4 \pm 24$ olarak bulundu. HAD testinin depresyonu ve anksiyeteyi ölçen bölümü ortalama 7 ± 4 olarak bulundu.

Tablo 4. 6. İPF hastalarının dispne skoru, SGRQ, SF-36, LÖA, HAD ve PUKİ skorlarının ortalaması

	Hasta [n=40]
SGRQ semptom	$49,4 \pm 16$
SGRQ aktivite	$47,4 \pm 25$
SGRQ etki	$34,4 \pm 24$
SGRQ toplam	41 ± 20
LEİCESTER fiziksel	$4,9 \pm 1,2$
LEİCESTER psikolojik	$5,2 [3,8-6]$
LEİCESTER sosyal	$6,1 [4,7-6,7]$
LEİCESTER toplam	$16 [13-18,5]$
SF fiziksel fonk.	56 ± 24
SF fizik rol güçlüğü	$62,5 [12,5-100]$
SF emosyonel rol güçlüğü	$33 [33-100]$
SF enerji	$52,5 \pm 23$
SF ruhsal sağlık	63 ± 19
SF sosyal işlevsellik	$62 [43-87]$
SF ağrı	$73,7 [45-90]$
SF genel sağlık algısı	$45,3 \pm 20$
PUKİ toplam	$4 [3-7,5]$
MMRC GRADE	$1,63 \pm 0,7$
BORG SKALASI	$3 [1-3]$
HAD depresyon	7 ± 4
HAD anksiyete	7 ± 4

Veriler ortalama $\pm$ SD, ortanca [25.-75. Persentil] olarak sunuldu. SGRQ: St. George Solunum Anketi, SF: Kısa Form Sağlık Anketi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası

SGRQ değerlendirmesi ile GAP skoru, yaşı, VKİ ve yapılan diğer değerlendirmeler arasındaki ilişki Tablo 4.7.'de verilmiştir. Buna göre SGRQ'nun semptom alanındaki sonuçları ile GAP skoru ve yaşı arasında pozitif yönlü düşük dereceli anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$).SGRQ ile DLCO arasında negatif yönlü düşük dereceli anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,05$). SGRQ'nun bütün parametreleri ile MMRC ve borg skalasının sonuçları arasında pozitif yönlü orta dereceli anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4. 7. SGRQ ile GAP, diğer değerlendirme skorları, yaşı, VKİ arasındaki pearson analizi

	SGRQ semptom	SGRQ aktivite	SGRQ etki	SGRQ toplam
	rho	rho	rho	rho
Gap Skoru	0,466**	0,120	0,226	0,220
Yaşı, yıl	0,417**	0,102	0,119	0,169
VKI, kg/m2	-0,279	0,180	-0,034	0,006
FVC, %	-0,215	-0,140	-0,204	-0,208
DLCO , %	-0,328*	-0,217	-0,271	-0,282
6DYT (m)	-0,178	-0,194	-0,221	-0,215
İstirahat SpO2 (%)	-0,113	-0,048	-0,017	-0,054
6DYT min SpO2 (%)	-0,130	0,127	0,105	0,113
MMRC	0,471**	0,422**	0,561**	0,553**
Borg	0,465**	0,437**	0,497**	0,520**
PUKİ toplam	0,420**	0,278	0,514**	0,474**

VKI: vct kitle indeksi, FVC: Zorlu Vital Kapasite, DLCO: Helyum difüzyonlu solunum testi, 6DYT (m): Altı Dakika Yürüme Testi, MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi. * $p<0.05$, ** $p<0.001$

Tablo 4.8.'de SF36 değerlendirmesinin İPF evresi, yaşı, VKİ ve yapılan diğer değerlendirmelerle arasındaki ilişki verilmiştir. Buna göre SF36'nın fiziksel fonksiyon alanı ile MMRC, Borg skoru ve HAD skoru arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. SF36'nın fiziksel rol parametresi ile MMRC, Borg skoru arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanırken, 6DYT ile pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı. Emosyonel rol ile MMRC, borg skalası, HAD anksiyete arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı. MMRC testi ile SF36'nın fiziksel ve sosyal fonksiyon, fiziksel ve emosyonel rol, enerji, ağrı ve genel sağlık parametreleri arasında istatistiksel olarak negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı. BORG skalası ile SF36'nın

genel sağlık alanı, fiziksel fonksiyon, ağrı, fiziksel ve emosyonel rol alanları arasında negatif yönlü anlamlı ilişki bulundu. PUKİ skoru ile SF36'nın genel sağlık alanı, sosyal fonksiyon, ağrı, enerji alanları arasında negatif yönlü anlamlı ilişki bulundu.

Tablo 4. 8. SF-36 ile GAP, PUKİ, HAD, fizyolojik parametre skorlarının korelasyonu

	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol	Emosyonel rol	Enerji	Mental sağlık	Sosyal fonksiyon	Ağrı	Genel sağlık
	Rho	rho	Rho	rho	rho	rho	rho	rho
GAP skoru	-0,278	-0,377*	-0,266	-0,353*	0,065	-0,157	-0,157	-0,362*
İPF evre	-0,225	-0,416**	-0,362*	-0,269	0,199	-0,154	-0,178	-0,380*
FVC, %	0,171	0,248	0,188	0,187	0,175	-0,071	-0,011	0,177
FEV1, %	0,231	0,269	0,144	0,112	0,218	-0,075	0,004	0,197
DLCO, %	0,126	0,140	0,141	0,223	0,028	0,224	0,080	0,213
6DYT (m)	0,172	0,325*	0,233	0,263	-0,028	0,160	0,131	0,172
6DYT ist. %	-0,112	0,103	0,016	-0,076	-0,212	-0,187	-0,103	0,009
6DYTmin. %	-0,043	0,124	-0,020	0,077	-0,284	-0,101	0,010	-0,001
MMRC	-0,627**	-0,464**	-0,478**	-0,381*	-0,165	-,0442**	-,0481**	-0,414**
Borg	-0,468**	-0,480**	-0,507**	-0,304	-0,506	-0,302	-0,338*	-0,392*
PUKİ	-0,228	-0,292	-0,254	-0,469**	-0,269	-0,467**	-0,485**	-0,480**
HAD A	-0,457**	-0,212	-0,410**	-0,425**	-0,62**	-0,514**	-0,461**	-0,338*
HAD D	-0,443**	-0,060	-0,134	-0,355*	-0,53**	-0,396*	-0,382*	-0,290

GAP: cinsiyet-yaş-fizyoloji (GAP) indeksi, FVC: Zorlu Vital Kapasite, DLCO: Helyum difüzyonlu solunum testi, 6DYT (m): Altı Dakika Yürüme Testi, MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası.

* p<0.05, ** p<0.001

Leicester testi ile İPF evresi, yaş, VKİ ve yapılan diğer değerlendirmeler arasındaki ilişki tablo 4.9.'da verilmiştir. Buna göre leicesterin fiziksel değerlendirme alanları ile İPF evreleri, MMRC ve Borg skalası arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük dereceli bir ilişki saptandı. Leicester'in sosyal alanı ve LÖA toplam skoru ile DLCO ve MMRC arasında negatif yönde düşük dereceli bir ilişki bulundu.

Tablo 4. 9. Leicester testi ile İPF evresi, yaş, VKİ ve yapılan diğer değerlendirmeler arasındaki ilişki

	LÖA fiziksel	LÖA psikolojik	LÖA sosyal	LÖA toplam
	rho	rho	rho	rho
İPF evre	-0,355*	-0,242	-0,294	-0,281
Yaş, yıl	-0,381*	-0,190	-0,222	-0,240
VKİ, kg/m ²	0,210	0,141	0,200	0,131
FVC, %	0,064	0,103	0,153	0,103
FEV1, %	0,116	0,117	0,112	0,094
DLCO, %	0,268	0,240	0,484**	0,337*
6DYT (m)	0,147	-0,022	0,161	0,088
6DYT ist. , %	-0,025	0,034	-0,003	0,062
6DYT min. , %	-0,037	-0,001	0,068	-0,011
MMRC	-0,402*	-0,294	-0,447**	-0,384*
Borg	-0,224*	-0,112	-0,308	-0,210
HAD anksiyete	-0,372*	-0,316*	-0,488**	-0,434**
HAD depresyon	-,177	-0,204	-0,097	-0,163

FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV1: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyede, DLCO: Helyum difüzyonlu solunum testi, 6DYT (m): Altı Dakika Yürüme Testi, LÖA: Leicester Öksürük Anketi, MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası. * p<0.05, ** p<0.001

PUKİ testine göre 5 ve üzere puan uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. Tablo 4.10.'a göre hastaların %40'ında düşük uyku kalitesi görülürken %60'nın uyku kalitesinin iyi olduğu saptandı.

Tablo 4. 10. Hastaların PUKİ toplam puan dağılımı

	N	%
Puki >5	16	40
Puki ≤5	24	60

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Tablo 4.11.'de PUKİ değerlendirmesinin diğer parametreler ile arasındaki ilişki verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında PUKİ'nin toplam skoru ile DLCO arasında negatif yönde düşük dereceli bir ilişki saptandı.

Tablo 4. 11. Hastaların PUKİ skoru ile GAP, VKI, MMRC, fizyolojik parametreler arasındaki ilişki

	PUKİ toplam
	rho
İPF evre	0,263
GAP skoru	0,306
Yaş, yıl	0,184
VKI, kg/m2	-0,231
FVC,%	-0,035
FEV1, %	-0,021
DLCO, %	-0,354*
6DYT (m)	-0,259
6DYTist. ,%	-0,064
6DYT min. ,%	-0,135
MMRC	0,238
Borg	0,153

FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV1: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyede, DLCO: Helyum difüzyonlu solunum testi, 6DYT (m): Altı Dakika Yürüme Testi, MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası. * p<0.05, ** p<0.001

Tablo 4.12.'de LÖA, HAD ve SGRQ'nın parametreleri ile PUKİ değerlendirmesi arasındaki ilişki gösterildi. SGRQ semptom, aktivite, toplam skorları ile PUKİ test skoru arasında istatistiksel olarak pozitif yönde düşük dereceli bir anlamlı ilişki saptandı. LÖA skoru ile PUKİ skoru arasında negatif yönlü orta dereceli bir ilişki bulundu.

Tablo 4. 12. Hastaların PUKİ skoru ile SGRQ, LÖA, HAD puanları arasındaki ilişki

	PUKİ toplam
	rho
SGRQ semptom	0,420**
SGRQ aktivite	0,278
SGRQ etki	0,514**
SGRQ toplam	0,474**
HAD depresyon	0,224
HAD anksiyete	0,310
LÖA fiziksel	-0,528**
LÖA psikolojik	-,0437**
LÖA sosyal	-0,662**
LÖA toplam	-0,557**

SGRQ: St. George Solunum Anketi, LÖA: Leicester Öksürük Anketi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası. * $p<0.05$, ** $p<0.001$

Tablo 4.13.'te kötü uyku kalitesi olan hastalarla olmayan hastaların fizyolojik parametreler ve SGRQ puan ortalamalarına bakıldığında akciğer fizyolojik parametreleri, VKİ ve yaş ortalamalarında fark olmadığı görüldü. $PUKİ \leq 5$, $PUKİ > 5$ olan hastaların SGRQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 4. 13. Hastaların PUKİ toplam puan ortalamalarına göre fizyolojik parametreler ve SGRQ puan ortalamalarının incelenmesi

	PUKİ≤5	PUKİ>5	T	p
Yaş, yıl	67± 8	68±10	-0,552	0,584
VKİ, kg/m2	27±4	25±3	1,08	0,284
6DYT (m)	360[150-480]	360[20-430]	-	0,116 b
FVC, %	70±14	68±11	0,544	0,590
FEV, %	82±15	78±16	0,760	0452
DLCO, %	65[0-87]	53[0-85]	-	0,069 b
SGRQ semptom	44±15	57±16	-0,255	0,015*
SGRQ aktivite	35 [0-72]	52[0-100]	-	0,52 b
SGRQ etki	21[0-76]	42[10-81]	-	0,006 b**
SGRQ toplam	33±18	52±19	-0,301	0,005**

T: test, b: Mann-Whitney-U testi

FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV1: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyede, DLCO: Helyum difüzyonlu solunum testi, 6DYT (m): Altı Dakika Yürüme Testi, SGRQ: St. George Solunum Anketi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi. * p<0.05, ** p<0.001

Tablo 4.14.'te HAD skoru yüzdeleri verilmiştir. HAD depresyon anketine göre hastaların %72,5'inde depresyon görülmezken, %27,5'inde depresyon vardı. HAD anksiyete ölçeğine göre hastaların %17,5'inde anksiyete görüldü.

Tablo 4. 14. Hastaların HAD puanı dağılımı

		N	%
HAD D	HAD D ≤ 8	29	72,5
	HAD D >8	11	27,5
HAD A	HAD A ≤ 11	33	82,5
	HAD A >11	7	17,5

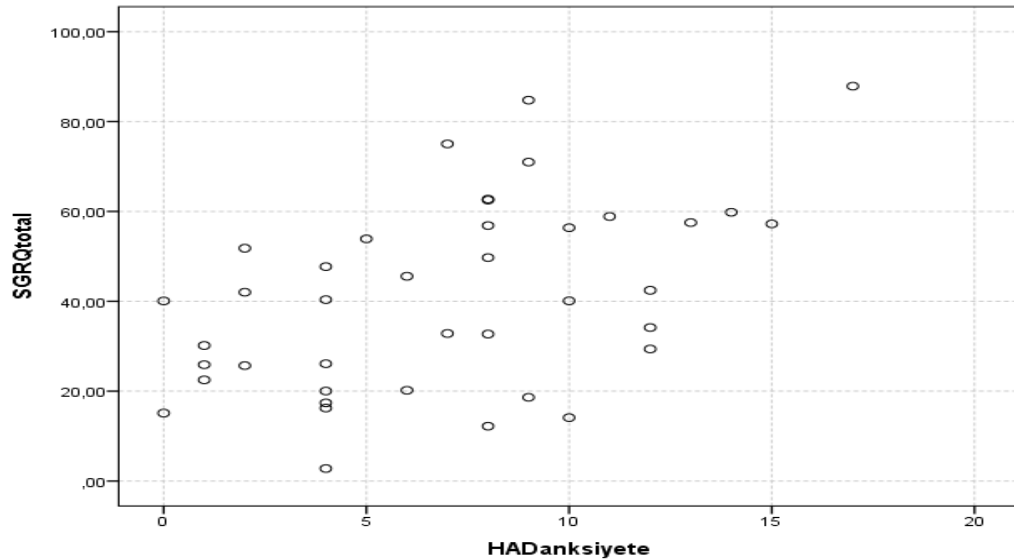
HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası.

Tablo 4.15.'te HAD depresyon ve anksiyete değerlendirmesinin İPF evresi, yaş, VKİ ve yapılan diğer değerlendirmelerle arasındaki ilişki verilmiştir. Bu sonuçlara göre HAD testi ile fizyolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmadı. HAD anksiyete ile SGRQ aktivite, etki, toplam skorları arasında pozitif yönlü ilişki bulundu.

Tablo 4. 15. Hastaların anksiyete, depresyon skorları ile fizyolojik parametre, SGRQ verileri arasındaki ilişki

	HAD depresyon	HAD anksiyete
	rho	rho
FVC, %	0,004	-0,137
FEV1, %	-0,128	-0,295
DLCO, %	0,066	0,063
6DYT (m)	-0,087	-0,123
6DYT ist. , (%)	0,045	0,045
6DYT min. , (%)	0,038	0,085
MMRC	0,135	0,195
SGRQ semptom	0,067	0,211
SGRQ aktivite	0,088	0,349*
SGRQ etki	0,357*	0,534**
SGRQ toplam	0,261	0,489**

FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV1: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyede, 6DYT (m): Altı Dakika Yürüme Testi, SGRQ: St. George Solunum Anketi, MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası.* $p<0.05$, ** $p<0.001$



Şekil 4. 1. Hastaların HAD anksiyete puanı ile SGRQ puanı arasındaki ilişki

SGRQ toplam skoru ile HAD anksiyete korelasyonu değerlendirildiğinde, SGRQ toplam skoru ile HAD anksiyete skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ($rho=0,849$, $p<0.001$) (Şekil 4. 2).

Tablo 4.16.'ya göre yapılan çoklu regresyon analizinde MMRC, PUKİ toplam, HAD anksiyetenin SGRQ etki ve toplam skorları için bağımsız etken olduğu gösterildi. SGRQ semptom skoru için MMRC, GAP skoru ve PUKİ toplam skorunun bağımsız etken olduğu anlaşıldı. SGRQ aktivite için MMRC skorunun bağımsız etken olduğu belirlendi.

Tablo 4. 16. Çoklu regresyon analizinde MMRC, PUKİ toplam, HAD anksiyete ile SGRQ skorları arasındaki ilişki incelenmesi

	Semptom		Aktivite		Etki		Toplam	
	B	P	B	P	B	P	B	P
MMRC	7,24	0,015	14,4	0,006	11,6	0,002	11,2	0,001
GAP Skoru	3,45	0,026						
PUKİ	1,24	0,030			1,95	0,009	1,66	0,001
HAD Anksiyete					2,01	0,004	1,49	0,013
R2	0,472		0,185		0,559		0,544	

GAP: cinsiyet-yaş-fizyoloji (GAP) indeksi, MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası. R2:R kare, boş olan kısımlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 4.17.'ye göre MMRC'nin, SF fiziksel fonksiyon ve rol, emosyonel rol, sosyal fonksiyon, ağrı ve genel sağlık için bağımsız belirleyici etken olduğu bulundu. PUKİ skorunun SF enerji, sosyal fonksiyon, SF ağrı, SF genel sağlık alanlarını etkilediği anlaşıldı. HAD anksiyete ise SF emosyonel rol, SF ruh sağlığı, SF genel sağlık üzerinde bağımsız faktör olarak etkili olduğu görüldü. Fiziksel fonksiyon ve ruh sağlığı alanı üzerinde HAD depresyonun bağımsız belirleyici faktör olduğu saptandı.

Tablo 4. 17. Çoklu regresyon analizinde MMRC, PUKİ toplam, HAD puanları ile SF36 skorları arasındaki ilişki

	Fiziksel Fonksiyon		Fiziksel Rol		F Emosyonel Rol		Enerji	
	B	P	B	P	B	P	B	P
MMRC	-21,1	<0,001	-20,9	0,013	-19,6	0,008		
GAP skoru								
PUKİ							-1,86	0,035
HAD Anksiyete					-2,68	0,037		
HAD Depresyon	-2,1	0,002						
R2	0,640		0,268		0,301		0,298	

GAP: cinsiyet-yaş-fizyoloji (GAP) indeksi, MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası. R2:R kare, boş olan kısımlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Devam Tablo 4. 18. Çoklu regresyon analizinde MMRC, PUKİ toplam, HAD puanları ile SF36 skorları arasındaki ilişki

	Ruh Sağlığı		Sosyal Fonksiyon		Ağrı		Genel Sağlık	
	B	P	B	P	B	P	B	P
MMRC			-9,29	0,038	-8,71	0,031	-8,37	0,021
Gap skoru								
PUKİ			-2,57	0,005	-2,63	0,002	1,66	0,001
HAD Anksiyete	-1,56	0,029					-2 ,003	0,006
HAD Depresyon	-1,95	0,013						
R2	0,461		0,524		0,567		0,417	

GAP: cinsiyet-yaş-fizyoloji (GAP) indeksi, MMRC Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası. R2:R kare, boş olan kısımlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5.TARTIŞMA

İdiyopatik pulmoner fibrozis, alveoler interstisyumun ilerleyici fibrozisi ile karakterize, sebebi bilinmeyen, genel olarak ileri yaş yetişkinlerde görülen, kronik, akciğerlerle sınırlı bir hastalıktır. Dünya genelinde insidansın erkekler için 10.7/100.000 kişi-yıl, kadınlar için 7.4/100.000 kişi-yıl olduğu tahmin edilmektedir (5). Türk Toraks Derneğinin İPF Kayıt Çalışması'na göre İPF insidansı Türkiye'de 100.000'de 5 olarak bulunmuştur (9). Türk Toraks Derneği tarafından yapılan bir çalışmada İPF tanısı almış 129 hastalar'nın yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak saptandı. Bu olguların %82.9'u 60 yaşın üstündedir. Olguların erkek/kadın oranı 5.14 tür (270). Çalışmamızdaki yaş ortalaması benzer şekilde $67,4 \pm 9$ yıl idi. İPF hastalarının 34'ü (%85) erkek olup, 6'sı (%15) kadındır. Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, yaş ortalamasının 60 ile 80 arasında olduğu ve erkek hastaların kadınlara göre anlamlı derecede fazla sayıda olduğu anlaşılmış olup bulgularımız literatür ile uyumludur (12, 271).

Çeşitli çalışmalarda İPF hastalarında sigara içme oranı %41-83 arasında değişmektedir (16). Sigara içenlerde İPF gelişme riski 1.6 kat artarken, daha çok sayıda sigara içenlerde (21-40 paket-yıl) olası risk 2.3 kadar yükselmektedir (17). Sigara kullanan kişilerde akciğerlerin alveolar epitel hücreleri bazı profibrotik genlerin salınımına, ve bunun sonucunda da TGF- β 1 aktivasyonuna neden olarak İPF gelişme riskini artırmaktadır (18). Çalışmamıza katılan İPF hastalarının sigara içme oranı %85 çıkmıştır. Sigara içenlerin ortalamasının $45,6 \pm 25$ paket-yıl olduğu öğrenilmiştir. Literatürdeki çalışmalar sonucu göz önüne alındığında verilerimizde literatür ile belirgin farklılık olmadığı görülmüştür.

İPF'li hastalar genellikle eforla nefes darlığı ve kuru öksürük yakınmalarıyla başvurmaktadır. Hastaların %25-50'sinde çomak parmak görülür. Fizik muayenesinde bazal akciğer alanlarında ince raller (velkro raller) duyulur. Sağ kalp yetersizliği ve kor pulmonale oluşmuşsa ikinci kalp sesinde sertleşme, triküspit yetersizliği, periferik ödem ve siyanoz oluşabilir. Tanı konulduğunda ortalama yaşları 66 olan bu hastalarda birçok komorbidite eşlik edebilir (172). Çalışmamızdaki

hastaların %95'inde velkro ral görülürken %5'inde velkro ral+çomak parmak saptandı.

Sıklıkla İPF ile ilişkili komorbiditeler arasında gastroözofageal reflü (GÖR) (24), pulmoner hipertansiyon (PH) (173), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) / amfizem (40) ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) (174) bulunmaktadır. İPF'de tedavi seçenekleri sınırlıdır ve komorbiditelerin etkisi ve tedavisi, hastalığın klinik seyrini etkileyebilmektedir (175). Çalışmalarda, İPF'li hastalarda diyabetes mellitus prevalansında artış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar İPF'de % 10-42 arasında değişen bir diyabetes mellitus prevalansı olduğunu bildirmektedir. İPF'li hastalarda neden artmış bir diyabetes mellitus prevalansı olduğu belirsizdir (14, 225-228). Çalışmalarda, İPF'li hastalarda HT prevalansında da artış olduğu bildirilmiştir. İPF'de % 14-71 arasında değişen bir HT prevalansı olduğunu bildirmektedir (211). Çalışmamıza katılan hastaların %27,5'inde hipertansiyon, %20'sinde diyabet bulunmaktadır. Hastaların %2,5'unda diyabet+hipertansiyon görülmektedir. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Kronik akciğer hastalıklarına özgün yaşam kalitesi anketi olan SGRQ solunum anketi; solunum semptomlarını, aktivite durumunu ve hastalığın etkisini değerlendiren üç alt gruptan oluşur. Genel sağlık anketlerinden olan SF36 sağ kalım anketinin genel sağlık, mental sağlık, canlılık, fiziksel rol, emosyonel rol, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve ağrıdan oluşan 8 komponenti bulunmaktadır. Olgularımızda genel olarak yaşam kalitesi skorlarında kısmen bozulmaların olduğu gözlemlendi. Olgularımızda SGRQ'nun en kötü komponentinin semptom olduğunu gördük. Bu nedenle öksürük, balgam, göğüste hırıltı ya da nefes darlığı gibi semptomların kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği anlaşıldı. Bununla birlikte nefes darlığına bağlı olarak aktivite kısıtlanmasının SGRQ'nun aktivite skorunu etkilediği görülmüştür.

Chang, Jacqueline A. ve ark.'nın 50 İPF hastası üzerinde yaptığı çalışmaya göre, SGRQ testinin semptom skoru ortalama 50,5 iken aktivite skoru 54,4, etki skoru 28,4 ve toplam skor 38,9 olarak bulunmuştur (261). Aynı çalışmada SF36 testi sonuçlarına bakıldığında fiziksel fonksiyon skoru 55, fiziksel rol skoru 0, ağrı skoru 67, sosyal fonksiyon skoru 75, mental sağlık skoru 78, emosyonel rol skoru 100, enerji skoru 45, genel sağlık skoru 41 olarak bulunmuştur. Genel olarak bakıldığında

fiziksel durumu değerlendiren parametrelerin skoru mental durumu değerlendiren bölümlere göre daha düşük bulunmuş. Martinez ve ark. yaptığı çalışmada, 30 İPF hastası ile sağlıklı kişilerin yaşam kalitesini karşılaştırmak için SF-36 kullanılmış (272). Buna göre İPF hasta grubunun ortalama skorları daha düşük çıkmıştır ve ağrı bölümü hariç tüm parametreler İPF hastalarında daha düşük çıkmıştır. Bu çalışmaya göre yaşam kalitesinde en çok etkilenen alanların fiziksel sağlık ve fiziksel aktivite olduğu görülmüştür. Akihiko Sokai ve ark.'nın 52 İPF hastası ile yaptığı çalışmada SF36 ölçeği ile yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Buna göre fiziksel fonksiyon bölümü skoru 80, fiziksel rol 75, ağrı 84, genel sağlık 50, enerji 56.3, sosyal fonksiyon 75, emosyonel rol skoru 79.2, mental sağlık skoru ise 70 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak genel sağlık ve enerji alanlarında bozulma olduğu sonucuna varılmış (273). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde mental durumu değerlendiren bölümler fiziksel durumu değerlendiren alanlara göre daha düşük çıkmıştır.

Öksürüğün yanı sıra, nefes darlığı İPF ile ilişkili en yaygın semptomlar arasındadır. Bununla birlikte pulmoner fibrozun bir semptomu olan dispnenin hastalığın evresi ilerledikçe şiddeti de zamanla artmaktadır. İPF hastaları, fiziksel olarak hareket halinde iken veya egzersiz yaparken nefes darlığı fark ederler; ancak hastalık ilerledikçe yürüyüş, banyo veya konuşma gibi basit görevlerde bile dispne ortaya çıkmaya başlar. Pulmoner fibrozun ilerleyen evrelerinde hastalar istirahat halindeyken bile nefes darlığı yaşayabilir. Bu semptomlar hastaların günlük yaşam aktivitelerine katılımlarını etkileyerek yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Chang, Jacqueline A. ve ark.'nın çalışmasına göre SGRQ toplam skorunun FVC, FEV1, DLCO, 6DYT (m) sonuçları ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki bulunurken, dispne skoru ile de pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (261). SF36 fiziksel durumu değerlendiren bölümlerle FVC, FEV1, DLCO, 6DYT (m) sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup BORG dispne skalası sonuçları arasında ise negatif yönde güçlü bir anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada, SF36 ve SGRQ toplam skoru ile 6DYT (m), BORG dispne skalası sonuçları arasında istatistiksel olarak güçlü bir anlamlı ilişki bulunmuştur. Verma, Geetika ve ark. çalışmasında 137 İPF hastasının fizyolojik durumu ve yaşam kalitesi değerlendirilmiştir (257). Bunun sonucunda SGRQ toplam skoru ve SF 36'nın fizyolojik alanı değerlendiren bölümlerinin skoru ile 6DYT(m) arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. SGRQ, SF36 skoru ile FVC, DLCO sonuçları arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tieko Y. Martinez ve ark.'nın İPF'li 32 hastanın yaşam kalitesini değerlendirdikleri çalışmasına göre, dispnenin SF36'nın hem fiziksel hem de psikolojik alanlarını etkileyen önemli bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır (274). Bir başka çalışmanın regresyon analizine göre, yaşam kalitesinin en güçlü bağımsız belirleyici faktörünün dispne olduğu ($R^2=0.76$) ve fizyolojik parametreleri değerlendiren testler arasında DLCO ile yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu ($R^2=0.22$) saptanmıştır (275). Benzer şekilde, bir başka küçük gözlemsel validasyon çalışmasında, 34 İPF hastasının SF36'nın ölçülen sekiz alt parametrelerden yedisinde kontrol grubuna kıyasla daha düşük sonuç çıkmıştır (276). Buna göre İPF hastalarının yaşam kalitesi kontrol grubuna göre daha kötüdür. Bu çalışma aynı zamanda dispne indeksi ile beş SF36 bileşeni arasında korelasyon olduğunu göstermiştir: fiziksel fonksiyon, genel sağlık, enerji, sosyal fonksiyon ve mental sağlık alanı. Dispne indeksi ile solunum fonksiyon parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon olmasına rağmen, dispnenin yaşam kalitesini solunum fonksiyon parametrelerinden daha çok etkilediği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda, SGRQ'nun semptom skoru ile DLCO arasında istatistiksel olarak negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunurken, MMRC ve BORG dispne skalası arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca SGRQ aktivite, etki ve toplam SGRQ bölümleri skoru ile MMRC ve BORG skalası sonuçları arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. SF36'nın sosyal fonksiyonu değerlendiren bölümü ile DLCO değerlendirme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$). 6DYT (m) sonuçları ve SF36'nın fiziksel rol parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki bulundu. MMRC testi ile SF36'nın fiziksel ve sosyal fonksiyonel, fiziksel ve emosyonel rol, ağrı ve genel sağlık parametreleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı. BORG skalası ile SF36'nın ruh sağlığı ve sosyal rol haricinde diğer tüm alanları arasında istatistiksel olarak negatif yönlü anlamlı ilişki bulundu. Yapılan literatür araştırmasına göre, çalışmamızın verilerinde de olduğu gibi yaşam kalitesinin en çok etkilendiği alan MMRC ve BORG skalası sonuçlarına dayanarak dispne olduğu sonucu çıkarılmıştır. Çalışmamızdaki verilerimizden yalnızca SGRQ toplam skoru ile fizyolojik parametreler arasındaki anlamlı ilişki açısından literatür sonuçları ile farklılık göstermektedir. Diğer tüm korelasyonlar literatür ile uyumlu sonuç vermiştir. Bu farklılığın bizim çalışmamızdaki fizyolojik parametre

sonuçlarının diğer çalışmalara nispeten daha iyi olduğundan kayanaklanabileceği düşünülmektedir.

Dispne ve depresyon birbirini etkiler. Dispne, depresif belirtilerin nedenleri arasındadır ve depresyon da solunum semptomlarını şiddetlendirir (218). Bildirilen çalışma sonuçlarına göre, interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda depresyon prevalansı % 21-49 arasında değişirken, anksiyete oranı % 27-31 arasında saptanmıştır (218-220). Klinik sonuç üzerindeki etkisi tam olarak bilinmese de, İPF'deki depresyonun yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedeniyle ele alınması ve tedavi edilmesi gerektiğine inanılmaktadır (223, 224). Ye Jin Lee ve ark. çalışmasına göre, İPF'li hastaların % 25.9'unda ve % 21.4'ünde sırasıyla depresyon ve anksiyete belirtileri mevcuttur (277) . Bizim çalışmamızda, hastaların %27,5'inde depresyon ve %17,5'inde anksiyete görülmektedir. Ye Jin Lee ve ark. çalışması İPF'li hastalarda depresyon görülme riskinin fazla olduğunu göstermektedir. Ancak İPF'li hastalarda anksiyete ve depresyon prevalansının artması mekanizması ile ilgili bir çalışma yoktur. Bununla birlikte daha önceki çalışmalar, ilerleyici dispne nedeniyle İPF'li hastalarda depresyona eğilim olabileceğini göstermiştir.

Ryerson ve ark. İPF'li hastalarda depresyonu araştırmış ve depresyonun şiddetinin dispne skorları ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (219). Ayrıca İPF'li hastalarda depresyon tedavisinin sadece ruh halini değil aynı zamanda dispneyi de iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak Ye Jin Lee ve ark. çalışmasında depresyon ve dispne şiddeti arasında bir ilişki gözlenmemiştir (277).

Sağlık Bakanlığı tarafından 2015 ruhsal durum analizine göre anksiyete sıklığı kadınlarda 55-64 yaş aralığında %13.5, 65-74 yaşlarında %11.9, erkeklerde 55-64 yaş aralığında %3.2, 65-74 yaşlarında %3.6 olarak bildirilmiştir (106). Çalışmamızda HADS-A anketine göre anksiyete oranının %17.5 olduğu görülmüştür. Hastalarımızın depresyon ve anksiyete oranları hem Türkiye genel ortalamasının hem de yaş grupları ortalamasının üzerinde bulunmuştur. Glaspole ve ark. çalışmasında nefes darlığı ve öksürüğün hastanın anksiyete ve depresyonunda etkili olduğu, fakat FVC düşüşü ile anlamlı bir ilişki bulunamadığı ifade edilmiştir (275). Ayrıca Lee ve ark. yaptığı çalışmada anksiyete ve dispne skalası ve % FVC değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (223). Yine Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anksiyete ile SGRQ anketinin total ve etkilenme alt parametresinde

anlamlılık mevcutken, semptom ve aktivite alt parametrelerinde anlamlılık saptanmamıştır (223). Bizim çalışmamızda da HAD testinin fizyolojik parametreler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. HAD anksiyete ile SGRQ alt parametre skorları arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur. Ayrıca HAD anksiyete sonuçları ile SF 36'nın fiziksel rol alt parametresi hariç istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. HAD depresyon sonuçları ile SF36'nın fiziksel rol, emosyonel rol, genel sağlık alt parametresi hariç istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda HAD depresyon ve anksiyete ölçeği sonuçları ile nefes darlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni olgularımızın fizyolojik parametre değerleri ve dispne derecesinin diğer çalışmalara kıyasla iyi olduğundan kaynaklanabilir.

İPF hastalarında öksürük, genellikle kuru vasıflı olup egzersiz ve konuşma sırasında sıklığının arttığı bildirilmektedir. İPF'de öksürük sıklığını araştıran bir çalışmanın sonucunda; çalışmaya alınan İPF'li hastalarda bir gün içinde öksürük sıklığı saatte 9.4 defa olarak saptanmış, hastalarda gündüz bir saat içerisinde 14.6 kere ve gece 1.9 kere öksürük olduğu gösterilmiştir. Öksürük genellikle tedaviye yanıt vermemekte ve hastalarda yaşam kalitesini kötü etkilemektedir (278). İPF hastalarında öksürük sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran 19 hastanın dahil edildiği bir çalışmada öksürüğün İPF hastalarında sık rastlanan bir semptom olduğu ve Visual Analog Skala skoru ile LÖA' nin bu hastalarda öksürük sıklığını saptamada etkin olduğu gösterilmiştir (278) . İPF'de öksürüğün yaşam kalitesi üzerine etkisini göstermek için öksürüğe spesifik yaşam kalitesi anketi olarak değerlendirilebilecek Leicester anketinin bu hastaların rutin klinik değerlendirilmesinde yer alabileceği düşünülmektedir. Bu sayede semptom palyasyonunda dolayısıyla hastanın yaşam kalitesi belirteçlerinde iyileşmeye yol açacağı düşünülmektedir. Katie Pink ve ark. çalışmasında depresyon ve anksiyetenin İPF'nin progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (279). Nefes darlığı ve öksürüğe bağlı olarak artan depresyon skorunun da yaşam kalitesinde kötüleşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($r = -0.47$ $P = 0.01$). Ayrıca anksiyete ile öksürük arasında zayıf bir ilişki gösterilmiştir ($r = -0.39$ $P = 0.05$). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda LÖA'nın bütün alt parametreleri ile HAD anksiyete arasında ilişki saptanırken, HAD depresyon sonuçları ile LÖA arasında ise literatürden farklı olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca LÖA toplam skoru ile DLCO, MMRC arasında ilişki saptanmıştır.

İPF’de yorgunluk ve dispne nedeniyle yaşam kalitesinde ortaya çıkan etkilenme bu hastalarda kötü uyku kalitesi nedeniyle daha da belirgin hale gelir (280). Gündüz uyku hali, yorgunluk gibi uyku bozuklukları görülebilmektedir. İPF hastalarının sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında uyku bozukluklarının yönetimi bu hastalarda dikkate alınmalıdır (281). Milioli, Giulia ve ark. çalışmasına göre İPF’li hastalarda uykuda solunum bozukluğu ve düşük uyku kalitesinin düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (282). Pervin Hancı ve ark. yaptığı çalışmaya göre İAH hastalarının %44’ünde PUKİ ile ölçülen subjektif uyku kalitesinin kötü olduğu gösterilmiştir (283). Vidya Krishnan ve ark. çalışmasında 41 İPF’li hasta Pittsburgh uyku kalitesi indeksi PUKİ ve Epworth uykululuk skalası ile değerlendirilmiştir (280). Aynı zamanda sağlık durumu, temel demografik veriler ve fizyolojik parametrelere de bakılmıştır. Bunun sonucuna göre İPF’li hastaların uyku kalitesinin son derece düşük olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, düşük uyku kalitesi ile vücut kitle indeksi, yaş, cinsiyet veya akciğer fonksiyon parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç ayrıca fiziksel fonksiyon ($r = -0.58$, $P = 0.001$) ve enerji ($r = -0.43$, $P = 0.015$), emosyonel rol ($r = -0.40$, $P = 0.023$) alanlarında kötü yaşam kalitesi olduğunu açıklamıştır. Sonuç olarak kötü uyku kalitesinin fiziksel rol gibi çeşitli alanlarda yaşam kalitesini düşürdüğü anlaşılmıştır. Milioli, Giulia ve ark. çalışmasına göre İPF’li hastalardan kötü uyku kalitesine sahip olanlarla olmayan hastaların fizyolojik parametreler ve SGRQ puan ortalamalarına bakıldığında akciğer fizyolojik parametreleri, VKİ ve yaş ortalamalarında fark olmadığı görüldü (282). PUKİ<5 ve PUKİ>5 olan hastaların SGRQ toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna göre, kötü uyku kalitesine sahip olanlarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğu belirlendi. (284). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PUKİ sonucuna göre hastaların %40’ında düşük uyku kalitesi görülürken %60’ında uyku kalitesinin iyi olduğunu saptadık. Ayrıca, uyku kalitesi ile yalnızca DLCO sonuçları arasında anlamlı ilişki varken diğer fizyolojik parametrelerle ilişki bulunmadı. Literatürle uyumlu şekilde, olgularımızda uyku kalitesi ile yaş, vücut kitle indeksi, İPF evresi arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda PUKİ ve yaşam kalitesi değerlendirmesi arasındaki ilişki incelendiğinde, SF36’nın enerji, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık alanları ile uyku kalitesi arasında ilişki bulundu. SGRQ testinin semptom, etki ve toplam skor ile uyku kalitesi arasında orta derecede ilişki saptandı. Literatüre benzer şekilde, çalışmamızda da İPF’li hastaların kötü uyku kalitesi olan hastalarla olmayan hastaların akciğer fizyolojik parametreleri, VKİ ve

yaş ortalamalarında fark olmadığı görüldü. PUKİ<5 ve PUKİ>5 olan hastaların SGRQ toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kötü uyku kalitesine sahip olanlarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğu belirlendi. Genel sonuçlar değerlendirildiğinde, uyku kalitesinin İPF'li hastalarda hem fiziksel hem mental açıdan iyi olma halini etkileyerek yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği sonucuna varıldı.

İPF'nin klinik değerlendirmeleri mevcut olmasına rağmen, hastalık şiddeti ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki hakkındaki bilgi yetersizdir. İPF'de şiddet belirteci olarak CPI (composite physiologic index) ve GAP indeksi'nin mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir, ancak bu indekslerin yaşam kalitesi ile ilişkili olup olmadığı üzerindeki çalışmalar fazla değildir. Emily C. O'Brien ve ark.'ın 859 İPF'li hasta üzerinde yaptığı çalışmaya göre, hastaların % 40'ı GAP evre II, % 31.3'ü evre I ve % 11.5'i evre III'de olduğu gösterilmiştir (26-53). Bu çalışmaya göre toplam SGRQ skoru ortalama 40 olarak bulunmuş olup yüksek skorlar daha kötü yaşam kalitesi olduğunu göstermektedir. İPF evreleri ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelendiğinde GAP skorunun artmasıyla SGRQ skorunda artış gözlenmiştir (285). Bizim çalışmamızda, hastaların %55'i evre I, %35'i evre II, %10'u evre III'de idi. Literatürle uyumlu olarak GAP skoru ve SGRQ semptom parametresi ile anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.466$, $p<0,001$). Yapılan SF 36'nın fiziksel rol, enerji, genel sağlık alt parametleri ile GAP skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak, İPF evreleri ile yaşam kalitesi arasında hem mental hem fiziksel alanda ilişki olduğu anlaşılmıştır.

Genel olarak kronik hastalıklara depresyon ve anksiyete eşlik etmektedir. Ayrıca birçok İPF'li hasta ve eşlerinde de bu semptomlar görülmektedir (26). İAH'larda % 7-49 arasında depresyon, % 9-12 arasında anksiyete görülmektedir (219, 220, 286). Kronik hastalıklarda anksiyete ile nefes darlığı arasında bilinen bir ilişki vardır (287). Nefes darlığı, hastalar nefes alamadıkça panik yaparak endişeye neden olur ve nefes alamadıklarında bir sonraki yaşayacaklarından korktuklarından anksiyete gelişir (288). Aile fertleri ya da hasta bakıcılarında anksiyete gelişme ihtimali vardır (289). Öksürük de nefes almada güçlüğü neden olduğu için endişe duygularını artırır ve İPF'li hastalarda anksiyete gelişmesine neden olur. Depresyon ve anksiyetenin hastaların yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu, aynı zamanda nefes darlığını da artırdığı gösterilmiştir (218).

O. Nishiyama ve ark. çalışmasında, 41 İPF hastasının fizyolojik parametre sonuçları ile SGRQ arasındaki ilişki çoklu regresyon analizi ile incelenmiştir (243). Buna göre sadece BDI skorunun SGRQ için bağımsız bir belirteç olabileceği belirtilmiştir ($R^2=0,47$). Sonuç olarak, nefes darlığının yaşam kalitesinde en önemli belirleyici faktör olduğu anlaşılmıştır. Glaspole ve ark. 516 İPF hastası ile yaptıkları çalışmada da fizyolojik parametreler ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelenmiştir (275). Tek değişkenli analizde yaşam kalitesi ile demografik, klinik ve fizyolojik parametreler arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda nefes darlığının ($R^2= 0.71$, $p < 0.0001$), öksürük şiddetinin ($R^2=0.06$, $p < 0.0001$) ve depresyonun ($R^2 = 0.04$, $p < 0.0001$) SGRQ için bağımsız değişken olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda öksürük, dispne ve depresyonun İPF'li hastalarda yaşam kalitesini belirleyici faktörler olduğu gösterilmiştir. Krishnan ve ark.'nın çalışmasına göre İPF'li hastalarda uyku kalitesi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde PUKİ ile SF36 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup çoklu regresyon analizinde PUKİ'nin yaşam kalitesi için bağımsız belirleyici faktör olduğu sonucuna varılmıştır (280).

Bizim çalışmamızda da, literatüre benzer şekilde, yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda MMRC, PUKİ toplam ve HAD anksiyete skorunun SGRQ toplam skorları için bağımsız etken olduğu anlaşılmıştır ($F(3, 36) = 14,3$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,544$). SGRQ semptom skoru için ise MMRC, GAP skoru ve PUKİ toplam skorunun bağımsız etken olduğu saptanmıştır ($F(3, 36) = 10,747$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,472$). SGRQ aktivite skoru için MMRC skorunun bağımsız etken olduğu belirlenmiştir ($F(1, 38) = 8,6$, $p < 0,006$, $R^2 = 0,185$).

MMRC'nin, SF36'nin fiziksel fonksiyon ve rol, emosyonel rol, sosyal fonksiyon, ağrı ve genel sağlık alt parametreleri için bağımsız belirleyici faktör olduğu bulunmuştur. Uyku kalitesi yaşam kalitesi etkilediği anlaşıldı. HAD anksiyetenin ise SF36'nin emosyonel rol, ruh sağlığı, genel sağlık parametreleri üzerinde bağımsız faktör olarak etkili olduğu görüldü. Fiziksel fonksiyon ve ruh sağlığı alanı üzerinde HAD depresyonun bağımsız belirleyici faktör olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda, İPF hastalarında yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktörlerin dispne, uyku kalitesi ve anksiyete olduğu gösterildi.

İPF tanılı hastalarda anksiyete varlığının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, uyku bozuklukları ve nefes darlığında atak sıklığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. İPF

gibi kronik ve ilerleyici bir hastalıkta temel tedavi hedefi hastalık progresyonunun yavaşlatılmasıdır. Bu hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek için anksiyete ve nefes darlığı başta olmak üzere semptom farkındalığını artırmanın ve semptomların palyasyonuna yönelik tedavi seçeneklerini değerlendirmenin, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu artıracakı düşünölmektedir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmaları yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, yeni İPF tanısı konulmuş ve hiç tedavi almamış 40 hastada dispne, öksürük, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon ve fizyolojik parametrelerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla planlandı.

Çalışmaya 6'sı (%15) kadın, 34'ü (%85) erkek olmak üzere toplam 40 İPF olgusu alındı. Çalışmaya katılan İPF hastalarının yaş ortalaması 67 ± 9 yıl, kilo ortalaması 77 ± 13 kg idi. Hasta popülasyonumuzun demografik verileri literatür ile uyumlu idi.

Çalışmaya katılan 26 hasta (%65) önceden sigara içmiş ve bırakmıştı. 8 kişi (%20) aktif olarak sigara kullanıyordu. Hiç sigara kullanmamış 6 (%15) hasta bulunmaktaydı.

Çalışmamızdaki hastaların %95'inde velkro ral saptanırken, %5inde velkro ral+çomak parmak vardı. Hastaların %30'ında hipertansiyon, %22,5'inde diyabet vardı.

SF36 ve SGRQ değerlendirmesinin Türkiye'de yaşayan normal kişilerle karşılaştırıldığında olgularımızda genel olarak düşük yaşam kalitesi olduğu gözlemlendi.

MMRC ve BORG skalası sonuçlarına dayanarak, yaşam kalitesinin en çok etkilendiği alan dispne olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Çalışmamızda HAD depresyon ve anksiyete ölçeği sonuçları ile nefes darlığı arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda LÖA'nın bütün alt parametreleri ile HAD anksiyete arasında ilişki saptanırken, HAD depresyon sonuçları ile LÖA arasında ise literatürden farklı olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Ayrıca LÖA toplam skoru ile DLCO ve MMRC arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde PUKİ sonucuna göre hastaların %40'ında düşük uyku kalitesi görülürken, %60'nın uyku kalitesinin iyi olduğu saptandı. Ayrıca, uyku kalitesi ile yalnızca DLCO sonuçları arasında anlamlı ilişki varken, diğer fizyolojik parametrelerle ilişki bulunmadı. Literatürle uyumlu şekilde

olgularımızda uyku kalitesi ile yaş, vücut kitle indeksi, İPF evresi arasında ilişki saptanmadı.

Genel sonuçlar değerlendirildiğinde, uyku kalitesinin İPF'li hastalarda hem fiziksel hem mental açıdan iyi olma halini etkileyerek yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği sonucuna varıldı. Sonuç olarak, İPF evreleri ile yaşam kalitesi arasında hem mental hem fiziksel alanda ilişki olduğu görüldü.

Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda, literatüre benzer şekilde çalışmamızda da İPF hastalarında yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktörlerin dispne, uyku kalitesi ve anksiyete olduğu anlaşıldı.

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttu. Bu kısıtlılıklar arasında ilk olarak çalışmanın tek merkezli olması ve hasta sayısının az olması düşünülebilir. Bununla birlikte hastalığın görülme sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, hasta sayısının karşılaştırma yapmak açısından yeterli olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, İPF tanılı hastalarda nefes darlığının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği anlaşılmıştır. Yaşam kalitesini etkileyen diğer unsurlar da uyku kalitesi ve anksiyete idi. İPF gibi kronik ve ilerleyici bir hastalıkta temel tedavi hedefi hastalık progresyonunun yavaşlatılmasıdır. Bu hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek için anksiyete, uyku kalitesi, nefes darlığı başta olmak üzere semptom farkındalığını artırmanın ve semptomların palyasyonuna yönelik tedavi seçeneklerini değerlendirmenin, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu artıracığı düşünülebilir. Bu konuda yapılacak çok merkezli ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

YENİ TANI ALMIŞ İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİ

Amaç: Yeni İPF tanı konulmuş ve hiç tedavi almamış İPF'li hastalarda dispne, öksürük, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon ve fizyolojik parametrelerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş, klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme neticesinde İPF tanısı konulan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 40 hasta alındı. 2018 ATS/ERS/ JRS/ALAT Klinik Uygulama Rehberi'ne uygun olarak İPF tanı kriterlerini karşılayan, multidisipliner konseylerle tanı konulmuş, hastane elektronik veri kayıt sisteminde ayrıntılı klinik, fizyolojik, radyolojik ve/veya histopatolojik verileri olan İPF hastaları çalışma grubuna dahil edildi. Hastalar tedavi öncesi egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, dispne şiddeti, depresyon, uyku ve yaşam kalitesi açısından değerlendirildi. Fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla 6DYT, solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için solunum fonksiyon testi (SFT) ve DLCO, İPF evresini belirlemek için GAP indeksi, dispneyi değerlendirmek amacıyla BORG dispne ve MMRC skalası, anksiyete ve depresyon düzeyinin belirlenmesinde Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (HAD), uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ, yaşam kalitesini ölçmek için SF36 ve SGRQ, ve ek olarak Leicester Öksürük Anketi (LÖA) kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya 6'sı kadın ve 34'ü erkek olmak üzere toplam 40 İPF olgusu dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 67 ± 9 yıl, ortalama ağırlığı 77 ± 13 kg idi. SGRQ toplam skoru ile MMRC dispne skala skoru, BORG skala skoru, Anksiyete (HADS-A) ve PUKİ skoru arasında anlamlı korelasyon görüldü. St. George Solunum Anketi (SGRQ) toplam skoru ile FVC, DLCO (karbon monoksit difüzyon kapasitesi), 6DYT mesafe ve GAP indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hastalar, SF36 fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, genel sağlık algıları, enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık açısından önemli ölçüde kötü puan aldı. MMRC skorları, yedi SF-36 alt parametreleri ile anlamlı korelasyon,

PUKİ ise dört SF36 alt parametreleri ile anlamlı korelasyon gösterdi. HAD ile SF36 alt parametreleri arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulundu. İPF'li hastaların % 27.5 ve % 17.5'inde sırasıyla depresyon ve anksiyete belirtileri vardı, HAD-A skoru ortalaması 7 ± 4 , HAD-D skoru ortalaması 7 ± 4 idi. Depresyon ve anksiyete ile FVC, 6DYT mesafe ve GAP indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. PUKİ skoru 4 [3-7,5] idi. Çalışmaya katılan hastaların % 40'ının uyku kalitesi düşük saptandı. Uyku kalitesi ile vücut kitle indeksi, yaş ve cinsiyet arasında ilişkili olmadığı görüldü. Çoklu regresyon analizi sonucunda MMRC, PUKİ toplam ve HAD anksiyete skorunun SGRQ toplam skoru için bağımsız etken olduğu saptandı.

Sonuçlar: Bu çalışmada İPF hastalarında yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktörlerin dispne, uyku kalitesi ve anksiyete olduğu gösterildi. Bu hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek için anksiyete, uyku kalitesi, nefes darlığı başta olmak üzere semptom farkındalığını artırmanın ve semptomların palyasyonuna yönelik tedavi seçeneklerini değerlendirmenin, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu artıracak beklenbilir. Bu konuda yapılacak çok merkezli ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, SGRQ, HAD, SF-36, PUKİ

8. ABSTRACT

QUALITY OF LIFE IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Objective: This study was performed to evaluate the effect of dyspnea, cough, sleep disturbance, anxiety, depression and physiological parameters on quality of life in patients who were diagnosed with IPF for the first time and never received treatment.

Method: Forty patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were enrolled. The diagnosis of IPF was established based on the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society (JRS)/The Latin America Thoracic Association (ALAT) statement. All patients included in the study had newly diagnosed IPF. We analyzed consecutive subjects with IPF who completed a systematic evaluation including pulmonary function tests, PaO₂ at rest, 6-minute walk test (6MWT), GAP index. HRQL was assessed by the SF36 questionnaire and the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Dyspnea was measured by BORG scale and Modified Medical Research Council Scale (MRC), sleep quality was assessed by Pittsburgh sleep quality index (PSQI), depression and anxiety was measured by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), In addition, Leicester Cough Questionnaire (LCQ) was used. We designed this study to identify independent determinants of the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score and SF36 score among various factors.

Results: A total of 40 IPF cases, 6 (15%) female and 34 (85%) male, were included in this study. The mean age of the patients was 67 ± 9 years and the mean weight was 77 ± 13 kg. MMRC dyspnea scale score, BORG scale score, Anxiety (HADS-A) and

PUKI score were significantly correlated with the SGRQ total score. No significant correlation was found between FVC (functional vital capacity)% predicted, DLCO (carbon monoxide diffusion capacity) adj % predicted values, 6MWT distance, GAP index and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score. Patients scored significantly bad with respect to the SF-36 domains of physical functioning, physical role, general health perceptions, vitality, social functioning, emotional role, and mental health index. MMRC scores were significantly correlated with seven SF-36 components, and PUKI significantly correlated with four SF-36 components. Significant negative correlations were found between the HADS and SF-36 domains. Symptoms of depression and anxiety were present in 27.5% and 17.5% of patients with IPF, respectively. Mean HAD-A score was 7 ± 4 and mean HAD-D score was 7 ± 4 . FVC (functional vital capacity)% predicted, DLCO (carbon monoxide diffusion capacity) adj% predicted values, 6MWT distance and GAP index were not significantly correlated with depression and anxiety. PUKI score was 4 [3-7,5]. It was determined that 40% of the patients participating in the study had poor sleep quality. Poor sleep quality was not associated with body mass index, age, gender. In multivariate multiple regression analysis, MMRC dyspnea scale, the HADS anxiety, PUKI total score was selected as the factor significantly contributing to the total SGRQ score.

Conclusions: In this study, we showed that the most important factors that determine the quality of life in IPF patients are dyspnea, sleep quality and anxiety. To improve the quality of life in these patients, we should increase the awareness of symptoms, especially anxiety, sleep quality, shortness of breath, and evaluating treatment options for palliation of symptoms, that will improve patients' quality of life. There is a need for multicentre studies involving more patients on this subject

Keywords: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, SGRQ, HAD, SF-36, PUKI

9. KAYNAKLAR

1. Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial lung diseases in developing countries. *Annals of Global Health*. 2019;85(1).
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(6):733-48.
3. Cengiz B. Obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastalarda pulmoner hipertansiyon sıklığı ve belirleyicileri. 2018.
4. Society AT. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646-64.
5. Kim DS, Collard HR, King Jr TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(4):285-92.
6. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, Holick CN, Lasky JA, Lederer D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1200-7.
7. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(7):810-6.
8. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*. 2011;66(6):462-7.
9. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *The clinical respiratory journal*. 2014;8(1):55-62.
10. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou K, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respiratory medicine*. 2009;103(8):1122-9.
11. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(4):967-72.
12. Navaratnam V, Fleming K, West J, Smith C, Jenkins R, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011;66(6):462-7.
13. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006;61(11):980-5.
14. Pérez ERF, Daniels CE, Sauver JS, Hartman TE, Bartholmai BJ, Eunhee SY, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010;137(1):129-37.
15. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-64.
16. Ryu JH, Colby T, Hartman T, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *European Respiratory Journal*. 2001;17(1):122-32.
17. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(1):242-8.

18. Karthik L, Kumar G, Keswani T, Bhattacharyya A, Chandar SS, Rao KB. Protease inhibitors from marine actinobacteria as a potential source for antimalarial compound. *PloS one*. 2014;9(3).
19. Fastrès A, Felice F, Roels E, Moermans C, Corhay J-L, Bureau F, et al. The lung microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis: a promising approach for targeted therapies. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(12):2735.
20. Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. *European Respiratory Journal*. 2019;53(2).
21. Molyneaux PL, Maher TM. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(7):511-3.
22. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *American journal of epidemiology*. 2000;152(4):307-15.
23. Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T, Ando T, Ikushima S, Oritsu M, et al. Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis—elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. *Pathology-Research and Practice*. 2007;203(8):575-85.
24. Raghu G, Freudenberger T, Yang S, Curtis J, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2006;27(1):136-42.
25. Ghebre YT, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: novel concepts of proton pump inhibitors as antifibrotic drugs. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(12):1345-52.
26. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(5):381-9.
27. Maher T, Wells A, Laurent G. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *European Respiratory Journal*. 2007;30(5):835-9.
28. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2015;45(6):1717-27.
29. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(16):1503-12.
30. Noth I, Zhang Y, Ma S-F, Flores C, Barber M, Huang Y, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *The lancet Respiratory medicine*. 2013;1(4):309-17.
31. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221-9.
32. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Annals of internal medicine*. 2012;156(10):684-91.
33. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral. *Respiratory medicine*. 2014;108(6):819-29.
34. Wakwaya Y, Brown KK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes. *The American journal of the medical sciences*. 2019;357(5):359-69.
35. Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(4):431-40.
36. Zappala C, Latsi P, Nicholson A, Colby T, Cramer D, Renzoni E, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2010;35(4):830-6.
37. Collard HR, King Jr TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(5):538-42.

38. Han M, Murray S, Fell CD, Flaherty KR, Toews GB, Myers J, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2008;31(6):1183-8.
39. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(5):1448-53.
40. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-5.
41. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *European respiratory journal*. 2010;35(1):105-11.
42. 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):746-52.
43. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2008;76(3):288-94.
44. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(4):459-66.
45. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *European Respiratory Journal*. 2012;40(1):101-9.
46. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(6):711-8.
47. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2009;103(8):1209-15.
48. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology*. 2008;246(3):935-40.
49. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, Du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(2):173-7.
50. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-91.
51. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Annals of internal medicine*. 2001;134(2):136-51.
52. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(6):788-824.
53. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral. *Respir Med*. 2014;108(6):819-29.
54. Collard HR, Tino G, Noble PW, Shreve MA, Michaels M, Carlson B, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2007;101(6):1350-4.
55. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(1):61-71.

56. Wells A, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 2008;63(Suppl 5):v1-v58.
57. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment. *Respiration*. 2017;93(5):363-78.
58. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2014;307(9):L681-L91.
59. Hambly N, Shimbori C, Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology*. 2015;20(7):1010-22.
60. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2017;195(3):273-80.
61. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(3):435-53.
62. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(3):209-13.
63. Kishaba T. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory investigation*. 2019;57(4):300-11.
64. Coşkun F. İdiyopatik pulmoner fibroziste solunum fonksiyon testleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2017;5(2):17-20.
65. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(2):132-9.
66. Gülbaş G, Günen H. Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi. 2011.
67. Kropski JA, Blackwell TS. Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual review of medicine*. 2019;70:211-24.
68. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, 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.
69. Jeong YJ, Lee KS, Muller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, et al. Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. *Korean journal of radiology*. 2005;6(3):143-52.
70. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax*. 2011;66(3):226-31.
71. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, KING JR TE, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(2):193-6.
72. Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*. 1999;211(2):555-60.
73. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *The European respiratory journal*. 2020;55(4).
74. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2071-82.
75. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, 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).
76. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, Tazelaar HD, Zach J, Sundaram B, et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *The European respiratory journal*. 2016;47(4):1189-97.

77. Baughman RP, editor Technical aspects of bronchoalveolar lavage: recommendations for a standard procedure. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2007: © Thieme Medical Publishers.
78. Erdogan B, Uzaslan E, Budak F, Karadag M, Ediger D, Oral B, et al. The evaluation of soluble Fas and soluble Fas ligand levels of bronchoalveolar lavage fluid in lung cancer patients. *Tuberk Toraks*. 2005;53(2):127-31.
79. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(11):1043-7.
80. Haslam P, Turton C, Lukoszek A, Salisbury A, Dewar A, Collins J, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax*. 1980;35(5):328-39.
81. Rudd RM, Haslam P, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1981;124(1):1-8.
82. Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *American Review of Respiratory Disease*. 1987;135(3):696-704.
83. Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG, Jr. TRANSBRONCHOSCOPIC LUNG BIOPSY IN DIFFUSE PULMONARY DISEASE. *Diseases of the chest*. 1965;48:187-92.
84. Leoncini B, Palatresi R. Transbronchial lung biopsy (a technical contribution). *Diseases of the chest*. 1968;53(6):736-42.
85. Andersen HA, Fontana RS. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases: technique and results in 450 cases. *Chest*. 1972;62(2):125-8.
86. Joyner LR, Scheinhorn DJ. Transbronchial forceps lung biopsy through the fiberoptic bronchoscope. tdiagnosis of diffuse pulmonary disease. *Chest*. 1975;67(5):532-5.
87. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest*. 2017;151(2):389-99.
88. Griff S, Ammenwerth W, Schönfeld N, Bauer TT, Mairinger T, Blum T-G, et al. Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies. *Diagnostic pathology*. 2011;6(1):53.
89. Borchers S, Beamis JJ. Flexible bronchoscopy. *Chest surgery clinics of North America*. 1996;6(2):169-92.
90. Facciolongo N, Patelli M, Gasparini S, Agli LL, Salio M, Simonassi C, et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2009;71(1).
91. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, Rickman OB, Maldonado F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(7):2186.
92. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(2):138-53.
93. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*. 2014;19(6):900-6.
94. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani M, Murphy T, Araujo K, et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2016;23(1):14.
95. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(7):745-52.

96. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration*. 2018;95(3):188-200.
97. Romagnoli M, Colby TV, Berthet J-P, Gamez AS, Mallet J-P, Serre I, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;199(10):1249-56.
98. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration*. 2016;91(3):215-27.
99. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease. A systematic review and metaanalysis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(10):1828-38.
100. Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, Berkowitz D, Musani AI. Transbronchial lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. A meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(7):1197-211.
101. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford A. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017;110(4):207-14.
102. Fisher JH, Shapera S, To T, Marras TK, Gershon A, Dell S. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2019;53(2):1801164.
103. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(3):1140-4.
104. Dhooria S, Sehgal IS, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic yield and safety of cryoprobe transbronchial lung biopsy in diffuse parenchymal lung diseases: systematic review and meta-analysis. *Respiratory care*. 2016;61(5):700-12.
105. Bradley B, Branley H, Egan J, Greaves M, Hansell D, Harrison N, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63:v1.
106. Omaiye EE, McWhirter KJ, Luo W, Pankow JF, Talbot P. High-nicotine electronic cigarette products: Toxicity of Juul fluids and aerosols correlates strongly with nicotine and some flavor chemical concentrations. *Chemical research in toxicology*. 2019;32(6):1058-69.
107. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(5):1600-5.
108. Jo HE, Glaspole I, Moodley Y, Chapman S, Ellis S, Goh N, et al. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry. *BMC pulmonary medicine*. 2018;18(1):19.
109. Tabaj GC, Fernandez CF, Sabbagh E, Leslie KO. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): a review. *Respirology*. 2015;20(6):873-83.
110. Lee H-L, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest*. 2005;127(6):2034-41.
111. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011;140(5):1292-9.
112. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):1-19.
113. Kishaba T. Evaluation and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory investigation*. 2019.
114. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14(1):139.

115. Brown AW, Kaya H, Nathan SD. Lung transplantation in IIP: A review. *Respirology*. 2016;21(7):1173-84.
116. Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2017;129:24-30.
117. Giot C, Maronati M, Becattelli I, Schoenheit G. Idiopathic pulmonary fibrosis: an EU patient perspective survey. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2013;9(2):112-9.
118. Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory investigation*. 2018;56(4):268-91.
119. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *European Respiratory Journal*. 2017;50(4):1701209.
120. Emanuele TS, Mauro P, Ada V, Carlo V. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *European Respiratory Review*. 2017;26(145):170053.
121. Fisher M, Nathan SD, Hill C, Marshall J, Dejonckheere F, Thuresson P-O, et al. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2017;23(3-b Suppl):S17-S24.
122. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):843-51.
123. Nathan SD, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster LH, Lederer DJ, et al. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019;155(4):712-9.
124. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet*. 2011;377(9779):1760-9.
125. Glassberg MK. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis, evidence-based guidelines, and recent developments in the treatment landscape. *The American journal of managed care*. 2019;25(11 Suppl):S195-S203.
126. King Jr T, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW, and ASCEND Study Group. 2014;2083-92.
127. Ley B, Swigris J, Day B-m, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(6):756-61.
128. Hanta I, Cilli A, Sevinc C. The effectiveness, safety, and tolerability of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Advances in therapy*. 2019;36(5):1126-31.
129. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(12):1079-87.
130. Milger K, Kneidinger N, Neurohr C, Reichenberger F, Behr J. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):1217-21.
131. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment and prognosis. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;9:CCRPM. S23321.
132. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(5):479-89.
133. Richeldi L, du Bois R, Raghu G, Azuma A, Brown K, Costabel U, et al. Investigators IT. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis *N Engl J Med*. 2014;370:2071-82.
134. Walsh SL, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(11):837-45.

135. Kreuter M, Koegler H, Trampisch M, Geier S, Richeldi L. Differing severities of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): insights from the INPULSIS® trials. *Respiratory research*. 2019;20(1):71.
136. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Kontou M, Granitsas A, Malliou I, Anagnostopoulos A, et al. Safety and efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: a real-life observational study in Greece. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2018;49:61-6.
137. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(3):356-63.
138. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
139. Lee J, Ryu J, Elicker B. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis [published online ahead of print June 23, 2011]. *Am J Respir Crit Care Med* doi:10.
140. Fidler L, Sitzler N, Shapera S, Shah PS. Treatment of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2018;153(6):1405-15.
141. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, Vlahos R, Gillies R, Pouniotis D, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017;22(5):957-64.
142. Visca D, Mori L, Tshipouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(10):759-70.
143. Cordeiro CR, Campos P, Carvalho L, Campainha S, Clemente S, Figueiredo L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2016;22(2):112-22.
144. Frank RC, Hicks S, Duck AM, Spencer L, Leonard CT, Barnett E. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *European Respiratory Journal*. 2012;40(1):269-70.
145. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth H-J, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*. 2013;85(4):319-25.
146. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guérin C, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest*. 2001;120(1):209-12.
147. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008;13(3):394-9.
148. Gomes-Neto M, Silva CM, Ezequiel D, Conceição CS, Saquetto M, Machado AS. Impact of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2018;38(5):273-8.
149. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2006;25(7):745-55.
150. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second

- official adult heart transplant report—2005. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2005;24(8):945-55.
151. Grover FL, Barr ML, Edwards LB, Martinez FJ, Pierson RN, Rosengard BR, et al. Thoracic transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3:91-102.
 152. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1998;17(7):703.
 153. Daniels CE, Ryu JH, editors. *Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
 154. Lee JS, McLaughlin S, Collard HR. Comprehensive care of the patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(5):348-54.
 155. Liang Z, Hoffman LA, Nouraie M, Kass DJ, Donahoe MP, Gibson KF, et al. Referral to palliative care infrequent in patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to an intensive care unit. *Journal of palliative medicine*. 2017;20(2):134-40.
 156. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(3):265-75.
 157. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschoepe I, Luisetti M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2017;49(5).
 158. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respiratory research*. 2013;14(1):73.
 159. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *European Respiratory Journal*. 2014;43(4):1124-31.
 160. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal*. 2011;37(2):356-63.
 161. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010;27(2):103-10.
 162. Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yamashiro S. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2014;192(1):141-9.
 163. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2012;40(1):93-100.
 164. Kondoh Y, Taniguchi H, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis—extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respiratory investigation*. 2015;53(6):271-8.
 165. Reichmann WM, Yanni FY, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC pulmonary medicine*. 2015;15(1):167.
 166. Schupp JC, Binder H, Jäger B, Cillis G, Zissel G, Müller-Quernheim J, et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS one*. 2015;10(1).
 167. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2004;1(2):115-20.
 168. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Chen E, Lee JS, Song JW, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(12):1698-702.

169. Saraya T, Kimura H, Kurai D, Tamura M, Ogawa Y, Mikura S, et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir Med*. 2018;136:88-92.
170. Kawamura K, Ichikado K, Yasuda Y, Anan K, Suga M. Azithromycin for idiopathic acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective single-center study. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):94.
171. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *International journal of medical sciences*. 2013;10(7):903.
172. Weiss CO, Boyd CM, Yu Q, Wolff JL, Leff B. Patterns of prevalent major chronic disease among older adults in the United States. *Jama*. 2007;298(10):1158-62.
173. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2393-9.
174. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772-8.
175. Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Increased Survival with “Gastroesophageal Reflux Therapy” Fact or Fallacy? : American Thoracic Society; 2011.
176. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1370-7.
177. Cano-Jimenez E, Hernandez Gonzalez F, Peloche GB. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2018;6(3).
178. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(18):1722-31.
179. Cottin V, Cordier J-F. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest*. 2009;136(1):1-2.
180. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2010;15(5):843-8.
181. Archontogeorgis K, Steiropoulos P, Tzouvelekis A, Nena E, Bouros D. Lung cancer and interstitial lung diseases: a systematic review. *Pulmonary medicine*. 2012;2012.
182. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest*. 2002;121(4):1278-89.
183. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(6):626-33.
184. NAGAI A, Chiyotani A, Nakadate T, Konno K. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1992;167(3):231-7.
185. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;147(1):157-64.
186. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, Hara M, Nakata K, Tanimura S, et al. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathology international*. 1995;45(12):925-32.
187. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 2009;14(5):723-8.
188. Aubry M-C, Myers JL, Douglas WW, Tazelaar HD, Stephens TLW, Hartman TE, et al., editors. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2002: Elsevier.
189. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*. 1980;35(7):496-9.

190. Cruz CSD, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):605-44.
191. Koo HJ, Do K-H, Lee JB, Alblushi S, Lee SM. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2016;11(9).
192. Tzilas V, Tzouvelekis A, Papiris S, Bouros D. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: between scylla and charybdis. *Respiration*. 2016;92(4):215-7.
193. Zhang M, Yoshizawa A, Kawakami S, Asaka S, Yamamoto H, Yasuo M, et al. The histological characteristics and clinical outcomes of lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Cancer medicine*. 2016;5(10):2721-30.
194. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 2011;16(2):326-31.
195. Girard N, Marchand-Adam S, Naccache J-M, Borie R, Urban T, Jouneau S, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a series of 47 Western patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(8):1162-70.
196. Mediavilla-Varela M, Boateng K, Noyes D, Antonia SJ. The anti-fibrotic agent pirfenidone synergizes with cisplatin in killing tumor cells and cancer-associated fibroblasts. *BMC cancer*. 2016;16(1):176.
197. Iwata T, Yoshida S, Nagato K, Nakajima T, Suzuki H, Tagawa T, et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surgery today*. 2015;45(10):1263-70.
198. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respiratory research*. 2016;17(1):90.
199. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respiratory medicine*. 2016;113:74-9.
200. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2014;15(2):143-55.
201. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Cortney Hayflinger D, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(5):829-35.
202. Alhamad EH, Al-Kassimi FA, AlBoukai AA, Raddaoui E, Al-Hajjaj MS, Hajjar W, et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respiratory medicine*. 2012;106(11):1575-85.
203. Fahim A, Dettmar PW, Morice AH, Hart SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study. *Medicina*. 2011;47(4):28.
204. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *European Respiratory Journal*. 2013;42(5):1322-31.
205. Vukovac EL, Lozo M, Mise K, Gudelj I, Puljiz Ž, Jurcev-Savicevic A, et al. Bronchoalveolar pH and inflammatory biomarkers in newly diagnosed IPF and GERD patients: a case-control study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:255.
206. Noth I, Zangan SM, Soares RV, Forsythe A, Demchuk C, Takahashi SM, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2012;39(2):344-51.
207. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, Golden JA, Hays SR, Hoopes C, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;133(4):1078-84.

208. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King T, Kim DS, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2012;39(2):352-8.
209. Tcherakian C, Cottin V, Brillet P-Y, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax*. 2011;66(3):226-31.
210. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep and Breathing*. 2015;19(1):385-91.
211. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):1113-30.
212. Izibicki G, Ben-Dor I, Shitrit D, Bendayan D, Aldrich TK, Kornowski R, et al. The prevalence of coronary artery disease in end-stage pulmonary disease: is pulmonary fibrosis a risk factor? *Respiratory medicine*. 2009;103(9):1346-9.
213. Kizer JR, Zisman DA, Blumenthal NP, Kotloff RM, Kimmel SE, Strieter RM, et al. Association between pulmonary fibrosis and coronary artery disease. *Archives of internal medicine*. 2004;164(5):551-6.
214. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(3):277-84.
215. King Jr TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Leff JA, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(7):825-31.
216. Akhtar AA, Ali MA, Smith RP. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chronic respiratory disease*. 2013;10(3):127-33.
217. De Vries J, Kessels B, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *European Respiratory Journal*. 2001;17(5):954-61.
218. Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J, CARRIERI-KOHLMAN VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology*. 2012;17(3):525-32.
219. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest*. 2011;139(3):609-16.
220. Holland AE, Fiore Jr JF, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(8):1215-21.
221. Danoff SK, Schonhoft EH. Role of support measures and palliative care. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013;19(5):480-4.
222. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, Hilling L, Camp PG, Wilcox PG, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respiratory medicine*. 2014;108(1):203-10.
223. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, Cho Y-J, Yoon HI, Lee J-H, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(9).
224. Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al. Depression is significantly associated with the health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine*. 2017;56(13):1637-44.
225. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2003;123(6):2007-11.
226. Figueroa MCG-S, Carrillo G, Pérez-Padilla R, Fernández-Plata MR, Buendía-Roldán I, Vargas MH, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respiratory medicine*. 2010;104(2):305-9.

227. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2009;103(6):927-31.
228. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Case-control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology*. 2005;10(4):504-9.
229. Heutte N, Plisson L, Lange M, Prevost V, Babin E. Quality of life tools in head and neck oncology. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2014;131(1):33-47.
230. Organization WH. WHOQOL: Measuring Quality of Life. Programme on mental health. Division of Mental Health and Prevention of Substance Use Geneva, WHO (WHO/MSA/MNH/PSF/974). 1997:1-15.
231. Cella DF, editor Measuring quality of life in palliative care. *Seminars in oncology*; 1995.
232. So W, Chan R, Chan D, Hughes B, Chair S, Choi K, et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment—a systematic review. *European journal of cancer*. 2012;48(15):2391-408.
233. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *New England journal of medicine*. 1996;334(13):835-40.
234. Morton RP, Izzard ME. Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World journal of surgery*. 2003;27(7):884-9.
235. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG. The quality-of-life impact of prostate cancer treatments. *Current urology reports*. 2010;11(3):139-46.
236. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2007;62(3):251-67.
237. Cella DF. Quality of life: concepts and definition. *Journal of pain and symptom management*. 1994;9(3):186-92.
238. Sayed SI, Elmiyeh B, Rhys-Evans P, Syrigos KN, Nutting CM, Harrington KJ, et al. Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future directions. *Cancer Treatment Reviews*. 2009;35(5):397-402.
239. TJ G. Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2001;345(7):517-25.
240. Thalidomide for the Treatment of Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(6):398-406.
241. Swigris J, Kuschner W, Jacobs S, Wilson S, Gould M. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax*. 2005;60(7):588-94.
242. Swigris JJ, Gould MK, Wilson SR. Health-related quality of life among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;127(1):284-94.
243. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respiratory medicine*. 2005;99(4):408-14.
244. Kirkova J, Davis MP, Walsh D, Tiernan E, O'Leary N, LeGrand SB, et al. Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(9):1459-73.
245. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *JR Coll Gen Pract*. 1985;35(273):185-8.
246. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;473-83.
247. Reeve BB, Potosky AL, Smith AW, Han PK, Hays RD, Davis WW, et al. Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(12):860-8.
248. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical

- practice guideline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;198(5):e44-e68.
249. ATS A. Statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(111-117).
 250. Miller M. ATS/ERS task force: standardisation of spirometry. The European respiratory journal. 2005;26:319-38.
 251. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. Journal of physiology and pharmacology. 2006;57:139.
 252. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta psychiatrica scandinavica. 1983;67(6):361-70.
 253. Anksiyete AÖH. Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 1997;8(4):280-7.
 254. Ağargün MY, Kara, H., & Anlar. The validity and reliability of the pittsburgh sleep quality index. Türk Psikiyatri Dergisi. 1996;7:107-15.
 255. Koçyiğit H, Aydemir O, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). İlaç ve Tedavi Dergisi. 1999;12:102-6.
 256. Tzanakis N, Samiou M, Lambiri I, Antoniou K, Siafakas N, Bouros D. Evaluation of health-related quality-of-life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests. European journal of internal medicine. 2005;16(2):105-12.
 257. Verma G, Marras T, Chowdhury N, Singer L. Health-related quality of life and 6 min walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Canadian respiratory journal. 2011;18(5):283-7.
 258. Zimmermann C, Carvalho C, Silveira K, Yamaguti W, Moderno E, Salge J, et al. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. Brazilian journal of medical and biological research. 2007;40(2):179-87.
 259. Peng S, Li Z, Kang J, Hou X. Cross-sectional and longitudinal construct validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in patients with IPF. Respiriology. 2008;13(6):871-9.
 260. Swigris JJ, Brown KK, Behr J, du Bois RM, King TE, Raghu G, et al. The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. Respiratory medicine. 2010;104(2):296-304.
 261. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. Chest. 1999;116(5):1175-82.
 262. Yorke J, Jones PW, Swigris JJ. Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. Thorax. 2010;65(10):921-6.
 263. Lechtzin N, Hilliard ME, Horton MR. Validation of the Cough Quality-of-Life Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2013;143(6):1745-9.
 264. Wapenaar M, Patel AS, Birring SS, Domburg RTV, Bakker EW, Vindigni V, et al. Translation and validation of the King's brief interstitial lung disease (K-BILD) questionnaire in French, Italian, Swedish, and Dutch. Chronic respiratory disease. 2017;14(2):140-50.
 265. Sinha A, Patel AS, Siegert R, Bajwah S, Keir G, Gordon P, et al. The King's brief interstitial lung disease (K-BILD) questionnaire; an updated minimal important difference. Eur Respiratory Soc; 2016.
 266. Yorke J, Swigris J, Russell A-M, Moosavi SH, Kwong GNM, Longshaw M, et al. Dyspnea-12 is a valid and reliable measure of breathlessness in patients with interstitial lung disease. Chest. 2011;139(1):159-64.
 267. Swigris JJ, Han M, Vij R, Noth I, Eisenstein EL, Anstrom KJ, et al. The UCSD shortness of breath questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory medicine. 2012;106(10):1447-55.

268. Swigris JJ, Esser D, Conoscenti CS, Brown KK. The psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a literature review. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12(1):124.
 269. Birring S, Prudon B, Carr A, Singh S, Morgan M, Pavord I. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58(4):339-43.
 270. Okumuş NG, Bingöl Z. İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF)
- TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU. TÜRK TORAKS DERNEĞİ. 2018:2.
271. Raghu G, Chen S-Y, Hou Q, Yeh W-S, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *European Respiratory Journal*. 2016;48(1):179-86.
 272. Martinez JAB, Martinez TY, Galhardo FPL, de Castro Pereira CA. Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Medical Science Monitor*. 2002;8(6):CR405-CR10.
 273. Akihiko S, Tomohiro H, Toru O, Kiminobu T, Kohei I, Yoshinari N, et al. The association between health-related quality of life and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective cohort study. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*. 2017;34(3):226.
 274. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2000;117(6):1627-32.
 275. Glaspole IN, Chapman SA, Cooper WA, Ellis SJ, Goh NS, Hopkins PM, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the Australian IPF Registry. *Respirology*. 2017;22(5):950-6.
 276. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimarães SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2000;117(6):1627-32.
 277. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, Cho Y-J, Yoon HI, Lee J-H, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184300.
 278. Key AL, Holt K, Hamilton A, Smith JA, Earis JE. Objective cough frequency in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cough*. 2010;6(1):1-7.
 279. Pink K, Boylan J, Hope-Gill B. An Observational Study of Anxiety and Depression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Advances in Research*. 2014:320-31.
 280. Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC, Agarwal S, Richardson B, Horton MR, et al. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2008;134(4):693-8.
 281. Agarwal S, Richardson B, Krishnan V, Schneider H, Collop NA, Danoff SK. Interstitial lung disease and sleep: What is known? *Sleep medicine*. 2009;10(9):947-51.
 282. Milioli G, Bosi M, Poletti V, Tomassetti S, Grassi A, Riccardi S, et al. Sleep and respiratory sleep disorders in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep medicine reviews*. 2016;26:57-63.
 283. Hancı P, Alpaydın AÖ, İtil BO, Öztura İ, Sevinç C, Baklan B. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Hastalarının Uykuda Solunum Bozuklukları ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Açısından Değerlendirilmesi. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2016;2:34-8.
 284. Bosi M, Milioli G, Parrino L, Fanfulla F, Tomassetti S, Melpignano A, et al. Quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: The impact of sleep disordered breathing. *Respiratory Medicine*. 2019;147:51-7.
 285. O'Brien EC, Hellkamp AS, Neely ML, Swaminathan A, Bender S, Snyder LD, et al. Disease severity and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A cross-sectional analysis of the IPF-PRO Registry. *Chest*. 2020.
 286. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwyler J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS one*. 2016;11(3):e0151425.

287. Janssen DJ, Spruit MA, Uszko-Lencer NH, Schols JM, Wouters EF. Symptoms, comorbidities, and health care in advanced chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure. *Journal of palliative medicine*. 2011;14(6):735-43.
288. Janssen DJ, Wouters EF, Spruit MA. Psychosocial consequences of living with breathlessness due to advanced disease. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2015;9(3):232-7.
289. Belkin A, Albright K, Swigris JJ. A qualitative study of informal caregivers' perspectives on the effects of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respiratory Research*. 2014;1(1).

