

İdiyopatik pulmoner fibroziste seri solunum fonksiyon testlerinin prognozu belirlemedeki önemi: "retrospektif analiz"

The importance of serial pulmonary function tests in determining prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis: "retrospective analysis"

Tuğba Önalın¹ Nesrin Moğulkoç²

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı; idiyopatik pulmoner fibrozisli (IPF) hastaların seri solunum fonksiyon testi (SFT) ölçüm parametrelerinin prognozu öngörmedeki değerini retrospektif olarak gözlemlemektir. İkincil olarak ise yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) yüksekliği gibi diğer değişkenlerle prognoz ve SFT parametreleri arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen 94 olgunun demografik verileri yanı sıra ilk başvurudaki ve izlemdeki (6.ay, 12.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ay) SFT ölçümleri ve SPAB değerleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışma grubunun yaş ortalaması 62,8±10,3 olup %71,3'ü (67 olgu) erkektir. Ortalama izlem süreleri 41,03±27,02 aydır. Hastaların %63,8'i (60 hasta) çalışma izleminde hayatını kaybetmiştir. Otuz iki olgunun (%34) tanısı cerrahi akciğer biyopsisi ile doğrulanmıştır. Yaşın genel sağkalımla veya izlemdeki SFT kayıplarıyla ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Ancak 50 yaş altı olgu grupta ortalama sağkalımın belirgin düşük olduğu gözlenmiştir (p=0,039). SPAB düzeyi yüksek olan olguların gerek genel sağkalım gerekse ekokardiyografi sonrası sağkalım sürelerinin anlamlı düşük olduğu saptanmış (p=0,006 ve p<0,001) ve SPAB yüksekliğinin karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin alvolar volüme oranı (DLCO/VA) ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (p=0,05). Bazal zorlu vital kapasite ve DLCO değerinin sırasıyla %10 ve %15'ini ilk 6 ve 12 ay içerisinde kaybeden olguların sağkalımlarının bu kaybı yaşamayanlarla farklı olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda IPF'de prognozu belirleyen parametreler; 50 yaşın altında tanı almak ve SPAB'nin yüksek saptanması olarak belirlenmiştir. Elli yaş altı grubun prognozu SFT'deki değişimlerle ilişkisiz, SPAB yüksekliği ise DLCO/VA'daki değişim ile ilişkili saptanmıştır. IPF'de etkili tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte tedavi izleminin yanı sıra hastaların uygun zamanda transplantasyona yönlendirilmesi açısından prognostik çalışmalar önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: İdiyopatik pulmoner fibrozis, solunum fonksiyon testi, sistolik pulmoner arter basıncı.

ABSTRACT

Aim: Our study aimed to retrospectively observe the value of serial pulmonary function test (PFT) parameters in predicting prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Secondly, to determine the relationship between PFT parameters and other variables such as age, gender, smoking, and systolic pulmonary artery pressure (SPAP).

Materials and Methods: Demographic data and PFT's at initial and follow-up (6,12,24,36,48, and 60, months) and SPAP values were recorded in 94 patients.

Sorumlu yazar: Tuğba Önalın
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
E-posta: tugbaonalan@gmail.com
Başvuru tarihi: 22.05.2024 Kabul tarihi: 14.08.2024

Results: The mean age of the population was 62.8±10.3 years, and 71.3% (67 patients) were male. The mean follow-up period was 41.03±27.02 months. Of the patients, 63.8% (60 patients) died during follow-up. Thirty-two patients (34%) had their diagnosis confirmed by surgical lung biopsy. Age was not associated with survival or PFT losses. However, patients under the age of 50 and with high SPAP had significantly lower survival ($p=0.039$, $p<0.001$). High SPAP was associated with the ratio of carbon monoxide diffusion capacity to alveolar volume (DLCO/VA, $p=0.05$). The survival of patients who lost 10% and 15% of their baseline forced vital capacity and DLCO, respectively, within the first 6 and 12 months, was not different from those who didn't experience this loss.

Conclusion: In this study, the parameters determining the prognosis in IPF were diagnosed under the age of 50 and with high SPAP. In the under-50 group, prognosis was not associated with changes in PFT, whereas high SPAP was associated with DLCO/VA. With the introduction of effective treatments in IPF, prognostic studies are essential in monitoring and also directing patients to transplantation at appropriate time.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary function test, systolic pulmonary artery pressure.

GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF); bilinmeyen bir nedenle meydana gelen, kronik, ilerleyici bir interstisyel pnömonidir. Tanı; klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak, biyopside karakteristik olağan interstisyel pnömoni (UIP) bulgularının olması ile konur. Ancak yaygın bal peteği bulguları gözlenen ileri fibrozisi olan hastalarda biyopsinin zorluğu nedeniyle genellikle tanı, rehberlere dayanan klinik ve radyolojik bulgularla konmaktadır (1). Prevalans çalışmalarında 100,000'de 2 ile 29 arasında değişen oranlar belirtilmiştir (2-4).

İdiyopatik pulmoner fibrozis, yaygın fibroze yol açan hastalıklar arasında en sık görüleni ve en ölümcül olanıdır. IPF'de tanı konduktan sonra tedavisiz yaşam beklentisi, çeşitli kaynaklarda 2,4 ile 4,2 yıl arasında bildirilmektedir (5, 6). Antifibrotik tedavilerin yaygın kullanıma girdiği son dekatta ise öngörülen yaşam beklentisinin arttığı gözlemlenmektedir (7).

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların prognozu belirleyen parametrelerle düzenli izlenmesi önemlidir. Hastalığın progresyon hızının saptanması, semptomlardaki kötüleşmenin ek değerlendirilmelerle objektif olarak gösterilmesi, tedavi etkinliğinin gözlenmesi ve transplantasyon için doğru zamanlama hastaların düzenli izlemleri ile sağlanabilir (8, 9).

Prognozu gösteren bağımsız değişkenler literatürde gözden geçirildiğinde; sigara kullanımı, amfizem varlığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi ile hastalık prognozu arasında negatif bir korelasyon izlendiği, yaş ve cinsiyet açısından farklı sonuçlara ulaşıldığı gözlemlenmektedir (10-14).

Hastalığın ciddiyetini ve progresyonunu belirleyen çeşitli parametreler belirlenmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılanlar; solunum

fonksiyon testleri (SFT) ile solunumsal kapasitenin ölçümü, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), 6 dakika yürüme testi (6-DYT) ile efor kapasitesinin değerlendirilmesi, arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) ile gaz değişiminin değerlendirilmesi ve pulse oksimetre ile efora bağlı desatürasyon varlığının araştırılması yer almaktadır (9, 10).

Solunum fonksiyonlarında yavaş azalma ve dispnede yavaş artış IPF'nin klasik prototipi olarak belirtilse de solunum fonksiyonlarının hızla bozulduğu ve semptomların hızla kötüleştiği bir diğer grup ve alevlenmelerle seyreden, ataklar arası kısmen stabil solunum fonksiyonları ve semptomları olan, ancak akut alevlenmelerin mortalitesinin yüksek olduğu fenotipik gruplar da tanımlanmıştır (1). Hastalığın tanı aşamasında, hastanın izleminin hangi gruba uygun ilerleyeceği, dolayısıyla prognozu öngörmek güçtür. Güncel çalışmalar eşliğinde hızlı veya yavaş progresyonlu hastalığıdaki tedavi yaklaşımı farklı olmasa da hastaların izlem aralıkları, öngörülen yaşam süreleri, transplantasyon listesi için uygunluk araştırmaları ve transplantasyon zamanlaması açısından IPF hastasının semptomlarının, klinik bulgularının ve solunum fonksiyonlarının takibi önem taşımaktadır (10, 11).

IPF'li hastaların prognozunu değerlendirdiğimiz retrospektif çalışmamızın birincil sonlanım noktası, seri solunum fonksiyon testleri ile izlemde, zorlu vital kapasite (FVC) ve DLCO bazal değerlere göre saptanan değişikliklerin prognozu öngörmedeki değerinin gözlemlenmesidir. İkincil sonlanım noktası ise; yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler yanı sıra sigara öyküsü ve pulmoner hipertansiyon gelişim göstergeleri ile prognoz arasındaki ilişkilerin solunum fonksiyon testlerine etkileri ile birlikte araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2003 - Mayıs 2013 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Polikliniği'nde takip edilen IPF hastaları alınmıştır. Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği'nin 2011 yılında yayınlamış olduğu IPF rehberindeki tanı kriterlerine uygun olarak IPF tanısı alan (biyopsili veya biyopsisiz) ve aralarında en az altı ay olmak üzere iki veya fazla SFT ile izlenen hastalar dahil edilmiştir. Hastaların hiçbiri, izlendikleri dönem itibarıyla IPF'ye özel bir antifibrotik tedavi rutin kullanımda olmadığından, hastalığa spesifik tedavi almamıştır. Solunum fonksiyon testlerine koöpe olamayan, düzenli SFT sonucu bulunmayan ve IPF tanısı kesinleşmemiş hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların ilk başvurudaki ve izlemdeki kayıtları taranarak; ilk, 6.ay, 12.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.aya karşılık gelen solunum fonksiyon testlerinden mevcut olanlar kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların demografik verileri olarak yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve sağkalımları kaydedilmiştir. Ekokardiyografi (EKO) yapılan hastaların sistolik pulmoner arteriyel basınçları (SPAB) veri tabanına eklenmiştir. Birden fazla EKO yapılan olgularda, başlangıçta normal olan SPAB düzeyi izlemde yüksek saptandıysa 36 mmHg'nin üzerinde olan ilk değer ve tarih kaydedilmiştir.

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Sociel Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 16,0 Windows istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher's exact test, normal dağılım özelliği gösteren değişkenler için Student's t test kullanılmış, korelasyon analizleri yapılmış, sağkalım analizleri için Cox regression analizleri, sağkalım eğrileri

için Kaplan-Meier eğrileri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin <0,05 olması kabul edilmiştir.

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay no: 12-11,1/8)

BULGULAR

İdiyopatik pulmoner fibrozis hasta listesi epikriz sisteminden ICD kodu "J84,1" ve epikriz metninden "kelime ile tarama" şeklinde belirlenmiştir. İlk taramaya göre 249 hasta saptanmıştır. Kliniğimize IPF ön tanısıyla yönlendirilen, ancak ileri incelemelerle interstisyel akciğer hastalıkları konseyinde diğer nedenlere bağlı akciğer fibrozisi saptananlar, izlem süresi altı aydan kısa olanlar, SFT bulunmayan veya tek SFT olanlar ile tanıda radyolojik ve klinik korelasyonu olmayanlar çalışma dışı bırakılmıştır (Şekil-1).

Çalışmaya dahil edilen 94 olgunun yaş ortalaması 62,8±10,3 (17-83) yıl olup %71,3'ü (67 olgu) erkektir. Kadınların yaş ortalaması 65,3±5,8, erkeklerin ise 61,4±12 yıldır. Hastaların ortalama izlem süreleri 41,0±27 (6-139) aydır. Olguların %63,8'si (60 olgu) çalışmanın kapsadığı tarih aralığında ölmüş olup, %36,2 (34 olgu) ise çalışma sonunda hayattadır. Olgulardan 51'inin (%54,2) sigara öyküsü mevcuttur. Ortalama sigara tüketimi 33,7±17 paket-yılı olarak saptanmıştır. Otuz iki olgu (%34) akciğer biyopsisi ile kanıtlanmış IPF tanısı almış, 62 olguya ise (%66) klinik ve radyolojik bulgularla IPF tanısı konulmuştur. Biyopsi ile IPF tanısı kanıtlananlarla, klinik ve radyolojik bulgularla tanı alanlar arasında sağkalım farkı saptanmamıştır (p=0,38). Olguların demografik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1. Olguların demografik özellikleri ve ortalama bazal solunum fonksiyon değerleri.

Demografik özellikler	Sonuçlar	
Yaş (Yıl Ort±SD)	62,8±10,3	
Cinsiyet n (%)	Erkek	67 (71,3)
	Kadın	27 (28,7)
İzlem süresi (Ay Ort±SD)	41,0±27,0	
Biyopsi n (%)	32 (34,0)	
Sigara n (%)	Bırakmış	51 (54,2)
	İçmemiş	43 (43,6)
FEV1 (L Ort±SD) (%)	2,10±0,7 (80,6)	
FVC (L Ort±SD) (%)	2,59±0,9 (87,6)	
FEV1/FVC (% Ort±SD)	83,1±8,1	
DLCO (ml/mmHg/dk Ort±SD) (%)	13,9±5,3 (58,2)	
DLCO/VA (% Ort±SD)	79,5 ± 28,3	

FEV1: Zorlu ekspiriyumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, DLCO/VA: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin alvolar volüme oranı

Tablo-2. Olguların cinsiyete göre FVC, DLCO ve DLCO/VA değişimleri (12 ay).

	Cinsiyet	N	Ortalama	Std, Sapma	P
FVC değişimi (ml)	erkek	67	-447,95	505,26	0,04
	kadın	27	-255,46	329,62	
FVC değişimi (%)	erkek	67	-14,61	16,89	0,8
	kadın	27	-15,43	22,90	
DLCOdeğişimi (ml/mmHg/dk)	erkek	32	-2,81	4,12	0,61
	kadın	12	-2,35	3,62	
DLCO değişimi (%)	erkek	32	-16,18	33,21	0,68
	kadın	12	-22,10	29,99	
DLCO/VA değişimi (%)	erkek	32	4,68	21,02	0,84
	kadın	12	4,12	24,51	

Tablo-3. Olguların cinsiyete göre yaş, sigara paket yılları ve izlem süreleri.

	Cinsiyet	N	Ortalama	Std, Sapma	p
Sigara paket-yılı	erkek	49	33,82	16,97	0,09
	kadın	2	13,50	6,12	
İzlem Süresi (ay)	erkek	67	33,85	26,39	0,61
	kadın	27	31,70	19,97	
Yaş	erkek	67	61,40	12,06	0,03
	kadın	27	65,33	5,80	
Sağkalım (ay)	erkek	39	30,22	25,86	0,9
	kadın	21	32,30	22,12	

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulgularının prognoza ve SFT parametrelerine etkileri gözden geçirilmiş, aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır.

Yaş: Olguların yaşları incelendiğinde, yaşın genel sağkalımla veya izlemdeki SFT parametreleri kayıplarıyla ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Ancak 50 yaş altı olgu grubu ayrı incelendiğinde (10 olgu), ortalama sağkalımın bu grupta $20,7 \pm 21,6$ ay, 50 yaş üzerinde (84 olgu) ise $33,3 \pm 23,2$ ay olduğu saptanmıştır ($p=0,036$). Olguları 50 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırılarak oluşturulan sağkalım eğrisi Şekil-2'e gösterilmiştir.

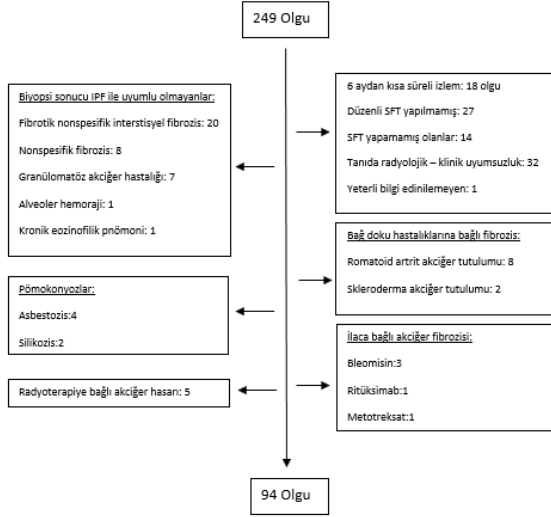
Cinsiyet: Kadın ve erkek hastalar arasında izlem süresi, sağkalım açısından fark saptanmamışken, kadın olguların tanı yaşının erkeklere göre anlamlı oranda daha ileri olduğu saptanmıştır ($p=0,03$) ve izlem süresince olan SFT kayıpları açısından erkeklerde FVC'deki kaybın fazla

olması dışında anlamlı fark saptanmamıştır. Olguların cinsiyete bağlı FVC, DLCO ve DLCO/VA düzeyleri Tablo-2'de, yaş, sigara paket-yılları ve izlem süreleri ise karşılaştırmalı olarak Tablo-3'te gösterilmiştir.

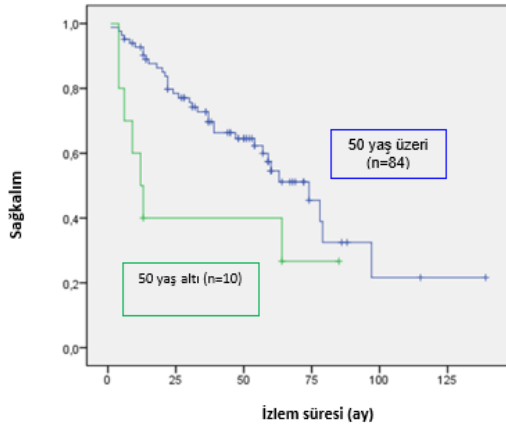
Sigara: Olguların %54,2'sinin sigara öyküsü olup ortalama paket-yılı $33,7 \pm 17,0$ 'dır. Erkek olguların %73,71'inde, kadın olguların ise %7,4'ünde sigara öyküsü bulunmaktadır ve aralarında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların solunum fonksiyon parametrelerindeki kayıp yüzdeleri ve sağkalımları ile sigara öyküsü arasında ilişki saptanmamıştır ancak sigara içenlerin FEV1/FVC oranlarının anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,005$). Olguların sigara öyküleri olup olmamasına göre gruplandırılarak oluşturulmuş izlem süreleri, başlangıç SFT parametreleri, izlemdeki değişimleri ve sağkalımları Tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4. Olguların sigara öyküleri olup olmamasına göre gruplandırılarak oluşturulmuş izlem süreleri, başlangıç SFT parametreleri ve izlemedeki değişimleri ve sağkalımları

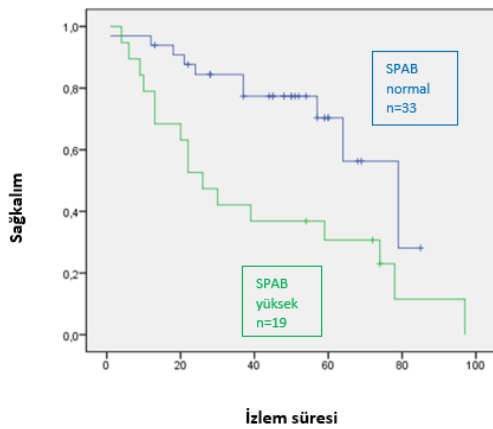
	Sigara Kullanımı	N	Ortalama	P
İzlem Süresi (ay)	var	51	41,28±25,40	0,77
	yok	43	40,70±22,98	
Başlangıç FEV1 (L)	var	51	2,46±0,64	<0,0001
	yok	43	1,71±0,53	
Başlangıç FEV1 (%)	var	51	82,56±17,21	0,71
	yok	43	81,00±24,13	
Başlangıç FVC (L)	var	51	3,01±0,79	<0,0001
	yok	43	2,01±0,66	
Başlangıç FVC (%)	var	51	96,53±11,52	0,31
	yok	43	76,07±22,43	
Başlangıç FEV1/FVC (%)	var	51	81,53±7,86	0,005
	yok	43	86,23±7,58	
Başlangıç DLCO ml/mmHg/dk	var	44	15,48±4,98	0,004
	yok	33	12,08±4,12	
Başlangıç DLCO (%)	var	44	60,79±20,77	0,39
	yok	33	56,72±19,21	
Başlangıç DLCO/VA (%)	var	44	77,65±26,62	0,55
	yok	33	81,23±25,53	
FVC değişim (ml)	var	51	-462,38±517,14	0,07
	yok	43	-294,33±367,60	
FVC değişim (%)	var	51	-14,62±16,51	0,93
	yok	43	-15,19±21,96	
DLCO değişim (ml/mmHg/dk)	var	24	-3,50±4,06	0,02
	yok	14	-1,69±3,70	
DLCO değişim (%)	var	24	-19,24±32,32	0,13
	yok	14	-14,43±31,95	
DLCO/VA değişim (%)	var	24	-0,50±18,95	0,16
	yok	14	9,86±26,15	
Sağkalım (ay)	var	36	30,54±24,84	0,95
	yok	24	31,00±25,47	



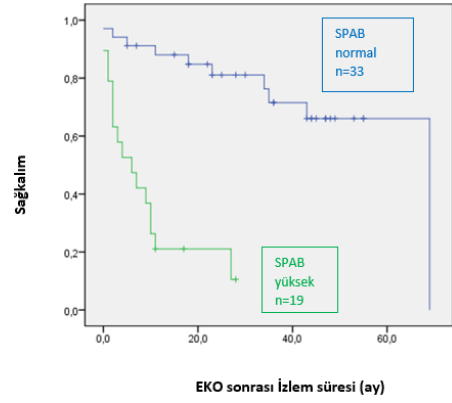
Şekil-1. Taranan hasta grubundan çalışmaya dahil edilmeyen hastalar ve nedenleri.



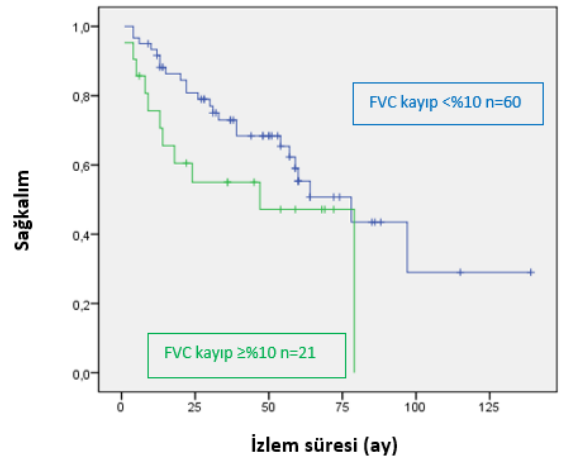
Şekil-2. Olguların 50 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırılmasıyla oluşturulan sağkalım eğrisi



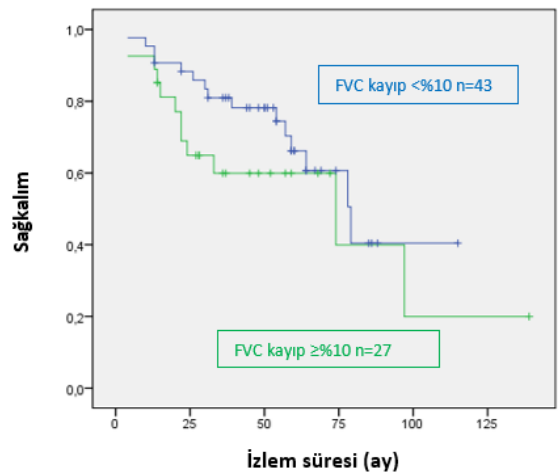
Şekil-3. Olguların SPAB düzeylerinin normal veya yüksek olmasına göre oluşturulan genel sağkalım eğrisi



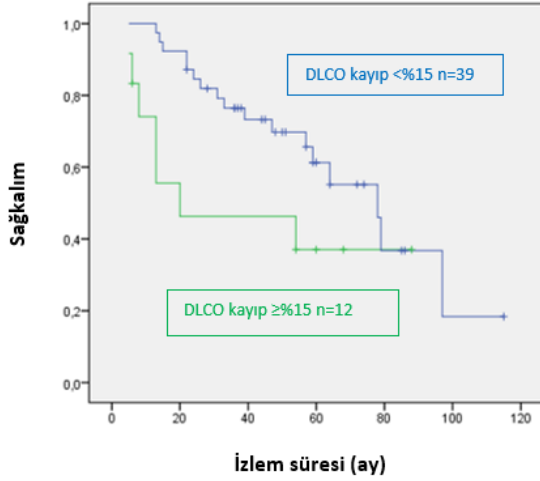
Şekil-4. Olguların SPAB düzeylerinin normal veya yüksek olmasına göre EKO sonrası sağkalım eğrisi



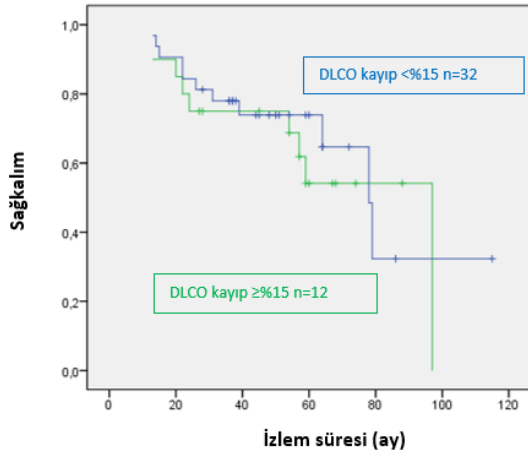
Şekil-5. Altı aylık FVC kaybının %10'un üzerinde olup olmamasına göre oluşturulan sağkalım eğrisi.



Şekil-6. On iki aylık FVC kaybının %10'un üzerinde olup olmamasına göre oluşturulan sağkalım eğrisi



Şekil-7. Altı aylık DLCO kaybının %15'in üzerinde olup olmamasına göre oluşturulan sağkalım eğrisi.



Şekil-8. On iki aylık DLCO kaybının %15'in üzerinde olup olmamasına göre oluşturulan sağkalım eğrisi.

Sistolik Pulmoner Arter Basıncı: Hastaların 52'sine (%55,3) IPF tanısı sonrasında en az bir kere EKO yapılmıştır ve SPAB'nin 36 mmHg'nın üzerinde olduğu değerler yüksek kabul edilmiştir. Bu değer Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Pulmoner Hipertansiyon Rehberi'ne göre belirlenmiştir, EKO yapılan olguların %64,2'sinin SPAB düzeyi normalken %34,8'inin ise yüksek saptanmıştır.

Sağkalım analizlerinde, EKO'da SPAB düzeyi normal saptanan olguların EKO sonrası ortalama sağkalım süresi 26,3±16,4 ayken, SPAB düzeyi 36 mmHg'nın üzerinde saptanan olguların EKO sonrası ortalama sağkalım süresi 5,6±6,1 ay saptanmıştır ($p<0,001$). Anlamlılık yalnızca EKO

sonrasında değil genel sağkalımda da gözlenmiştir ($p=0,006$, Şekil-3 ve 4).

Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinde Zamana Bağlı Değişim: Olguların FVC kayıpları yüzde olarak ele alındığında, başlangıç FVC değerinin %10'unu ilk altı ay içerisinde kaybeden 21 olgu ile bu kaybı yaşamamış olan 60 olgunun sağkalımları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,10$). Benzer şekilde başlangıç FVC değerinin %10'unu ilk yıl içerisinde kaybeden 27 olgunun sağkalımları bu kaybı yaşamamış olan 43 olgudan farklılık göstermemiştir ($p=0,22$). DLCO takibi bulunan 51 olgudan 12'sinin başlangıç DLCO değerinin izlemin ilk altı ayında %15'ini kaybettiği saptanmış ve bu kaybı yaşamamış olan olgularla aralarında anlamlı sağkalım farkı gözlenmemiştir ($p=0,06$). Bir yıllık DLCO takibi yapılan 44 olgunun ise 12'si başlangıç DLCO değerinin %15'ini ilk yıl içinde kaybetmiş olup bu kaybı yaşamamış olgularla aralarında anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır ($p=0,62$). Altı aylık ve bir yıllık FVC kaybının %10'un üzerinde olup olmamasına göre oluşturulan sağkalım eğrileri Şekil-5 ve 6'da, aynı sürelerde DLCO'da %15'in üzerinde kayıp olup olmamasına göre oluşturulmuş sağkalım eğrileri ise Şekil-7 ve 8'de yer almaktadır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda IPF'de prognozu belirleyen parametrelerin 50 yaşın altında tanı almak ve SPAB'nin yüksek saptanması olduğu belirlenmiştir, 50 yaş altı grubun prognozu solunum fonksiyonlarındaki değişimle ilişkisiz, SPAB yüksekliği ise DLCO/VA ile ilişkili bulunmuştur.

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların prognozlarını öngörmek amacıyla yapılan çalışmalarda yaş sıkça irdelenmiş ve farklı sonuçlara ulaşılmıştır. IPF tanısı için ortalama yaşın 66 civarında olduğu meta analiz çalışmalarında gözlemlenmiştir (1, 3), Çalışma popülasyonumuzun ortalama yaşı 62,5±10,7 yıl olup en yaşlı olgu 83 yaşında, en genç olgu ise 17 yaşında bir ailesel IPF hastasıdır. İleri yaş hastalığı olarak kabul edilen IPF'de, hasta yaşı ne kadar ileri ise prognozun o kadar kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, 50 yaşından önce tanı alan grubun prognozunun daha kötü olduğunu saptayan araştırmalar da mevcuttur (3, 15, 16). Çalışmamızda ise yaşın genel sağkalımla veya

izlemdeki solunum fonksiyon testleri kayıplarıyla ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Ancak 50 yaşın altında tanı alan olgu grubunun sağkalımının anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlenmiştir, Klinik olarak hastalığın hızlı seyrettiği bu genç olgu grubunun transplantasyona zamanında yönlendirilmesi önemlidir.

Erkek cinsiyette daha sık gözlenen bir hastalık olan IPF ile ilgili bazı çalışmalarda kadınların sağkalım avantajına sahip olduğu yönünde bulgular mevcuttur (1, 13, 15). Çalışmamızda erkek olgular çoğunluğu oluşturmakla beraber sağkalım açısından kadın olgulardan anlamlı bir farkları bulunmamıştır. Erkek ve kadın olguların solunum fonksiyonlarının yüzde cinsinden kayıpları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, cinsiyetler arası fark olmadığı görülmüştür. Mutlak değerlerdeki erkekler lehine olan istatistiksel anlamlı farklılıkların, cinsiyetler arası vücut yüzey alanı farklılıklarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Sigara içen popülasyonda IPF'nin daha sık gözlemlendiği bilinmektedir (15-17). Çalışmamızda popülasyonun %54,2'ünde sigara öyküsü mevcuttur. Ortalama sigara tüketimi 33,7±17 paket-yılı gibi yüksek bir oranda saptanmış, sigara öyküsü olanların büyük oranda erkek olgulardan oluştuğu gözlenmiştir (%96). Çalışmamızda sigara öyküsünün sağkalım, izlemdeki FVC, DLCO ve DLCO/VA'da yüzde olarak kayıplar üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Ayrıca sigara ve cinsiyetin pulmoner hipertansiyonun dolaylı bir göstergesi kabul edilen SPAB düzeylerinin normal veya yüksek bulunmasıyla da ilişkili olmadığı saptanmıştır. Sigara kullanmış olan grubun başlangıç FEV1 ve FVC mutlak değerlerindeki anlamlı yüksekliğin yine cinsiyetler arası vücut yüzey alanı farklılıklarına bağlı olduğu, sigara içen grupta FEV1/FVC'nin içmeyen gruba göre anlamlı düşük olmasının ise sigara içimiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Olguların altı aylık ve bir yıllık SFT parametreleri incelendiğinde, bazal FVC ve DLCO değerlerinin sırasıyla %10 ve %15'ini ilk altı ve on iki ay içerisinde kaybeden olguların sağkalımlarının bu kaybı yaşamayanlarla farklı olmadığı görülmüştür.

Fibrotik akciğer hastalıklarında, akciğerlerdeki parankimal ve vasküler yeniden şekillenmenin, pulmoner hipertansiyonun bu grup hastada sıkça gözlenmesini açıklayan mekanizma olduğu düşünülmektedir (18). Pulmoner arteriyel hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalıklarında

fonksiyonel kapasitenin kötüleşmesine katkı sağlamaktadır. Pulmoner hipertansiyon tanısı ancak sağ kalp kateterizasyonu yapılarak ortalama pulmoner arter basıncı ölçümüyle konmaktadır. Fakat invaziv bir işlem olması nedeni ile tarama çalışmalarında öncelikle EKO yapılarak SPAB düzeyi ve pulmoner hipertansiyonun sağ kalp üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Pulmoner Hipertansiyon Rehberi'ne göre EKO'da SPAB değerinin 36 mmHg'nın üzerinde olduğu değerler yüksek kabul edilmiştir (19). Bu değerler üzerinde ve klinik bulgular varlığında sağ kalp kateterizasyonu gündeme gelmektedir. Sağ kalp kateterizasyonu, invaziv olması ve IPF'ye sekonder saptanan pulmoner hipertansiyonun etkin bir tedavisinin olmaması nedeni ile rutinde kullanılan pratik bir yöntem değildir.

Sağkalım analizlerinde, EKO'da SPAB düzeyi normal olan olguların EKO sonrası ortalama sağkalım sürelerinin, SPAB yüksek olan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Olguların başlangıçta ya da izlemin herhangi bir zamanında yapılan EKO sonucunda yüksek SPAB düzeyi saptanması prognozun kötü olabileceği konusunda uyarıcı olmalıdır. Nathan ve arkadaşlarının 110 IPF tanılı hastaya EKO ve sağ kalp kateterizasyonu yaptıkları çalışmada; EKO ile ölçülen SPAB değerinin, IPF'de pulmoner hipertansiyon değerlendirmesi için tek başına yeterli bir test olmasa da SFT ve 6 DYT gibi parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde klinisyenlere risk sınıflandırmasında yardımcı olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (20).

Solunum fonksiyon testi parametreleri ile SPAB arasındaki ilişki incelendiğinde; SPAB yüksekliğinin FVC ve DLCO değişimi ile ilişkisiz, DLCO/VA ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Restriktif akciğer hastalıklarında DLCO/VA normal olabilir ya da artabilir (21). Pulmoner hipertansiyonda ise DLCO/VA'nın düşmesi beklenir. Çalışmamızda SPAB düzeyi yüksek olan olguların normal saptananlara göre DLCO/VA düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Peelen ve arkadaşlarının IPF'yi de içeren primer fibrotik akciğer hastaları ile FVC, DLCO ve DLCO/VA değişimleri üzerinden yaptıkları sağkalım analizi çalışmasında; altı aylık izlemde DLCO/VA'da %10'luk azalma ve on iki aylık izlemde FVC'de %10'luk azalma saptanan olguların prognozlarının belirgin düşük olduğunu saptamışlardır (22). DLCO'daki %15 ve üzerinde olan değişimde ise bu prognoz farklılığını

gözlememişlerdir. Olgulardan DLCO/VA değerlerinde düşme gözlenenlerin sağkalımlarının kötü olmasını vasküler inflamasyon, düz kas hücre proliferasyonu, vasküler yeniden yapılanma ve anjiyogenik disfonksiyonun sonucu artan pulmoner arteriyel basınçla açıklamışlardır.

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

Çalışmamızın zayıf yönü retrospektif olmasıdır. Sağkalım araştırmalarının prospektif olması, olguların vizit aralıklarının düzenli olmasına ve klinik kötüleşmeye kadar olan zamanının daha net belirlenmesine olanak sağlayabilir.

SONUÇ

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların prognozları hakkında fikir sahibi olmak, hastaya uygulanan tedavilerin başarısı, transplantasyon için değerlendirilmesi ve listeye alınma zamanı ile ilgili hekime önemli bilgiler verebilir. IPF hastalarında, SFT'de FVC ve DLCO yanı sıra DLCO/VA değerine de dikkat etmek ve düşme gözlenen hastalara sistolik pulmoner arter basıncı değerini saptamak adına ekokardiyografi planlamak uygun bir yaklaşım olabilir. Ayrıca 50 yaşın altında tanı alan hastaların prognozlarının ileri yaşta tanı alanlara göre kötü olabileceğinin göz önünde bulundurulması izlemde klinisyen için faydalı olabilir.

Çıkar çatışması: Yazarların çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynakça

1. American Thoracic Society, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Diagnosis and treatment, International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-64.
2. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J et al, Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am Journal of Respir Crit Care Med 2006; 174: 810-6.
3. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al, Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK, Thorax 2006; 61: 980-5.
4. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al, Hellenic Interstitial Lung Diseases Group, Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece, Respir Med 2009; 103: 1122-9.
5. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al, Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis, Scoring system and survival model, Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1171-81.
6. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al, Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis, Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 832-7.
7. Iommi M, Faragalli A, Bonifazi M, et al, Prognosis and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Era of Antifibrotic Therapy in Italy: Evidence from a Longitudinal Population Study Based on Healthcare Utilization Databases, Int J Environ Res Public Health, 2022; 19: 16689.
8. Mogulkoc N, Martin HB, Bishop PW et al, Pulmonary Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Referral for Lung Transplantation, Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 103-8.
9. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management, Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824.
10. Ley B, Collard H, King T Jr, Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 431-40.
11. Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R, Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, Are they helpful for predicting outcome? Chest 1997; 111: 51-57.
12. Nalysnyk L, Ruzafa J, Rotella P, et al, Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature, Eur Respir Rev 2012; 21: 355-61.
13. Han MK, Murray S, Fell CD, et al, Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis, Eur Respir J 2008; 31: 1183-8.
14. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al, Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension, Chest 2009; 136: 10-15.
15. Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T et al, Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis: elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases, Pathol Res Pract 2007; 203: 575-85.

16. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al, Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension, *Chest* 2009; 136: 10-15.
17. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, et al, Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review, *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
18. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al, Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 2005; 128: 2393-9.
19. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al, Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-537.
20. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al, Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis, *Respir Med*, 2008; 102: 1305–10.
21. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia: The Prognostic Value of Longitudinal Functional Trends *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-7.
22. Peelen L, Wells AU, Prijs M, et al, Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: Mortality is linked to a decline in gas transfer *Respirology* 2010; 15: 1233-43.