

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**IPF TANILI HASTALARDA ÖKSÜRÜK İLE PROGNOZ BELİRTEÇLERİ,
YAŞAM KALİTESİ VE KOMORBİDİTE İLİŞKİSİ**

Dr. Salih KÜÇÜK

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2018

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

IPF TANILI HASTALARDA ÖKSÜRÜK İLE PROGNOZ BELİRTEÇLERİ,
YAŞAM KALİTESİ VE KOMORBİDİTE İLİŞKİSİ

Dr. Salih KÜÇÜK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İlknur BAŞYİĞİT

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Haşim BOYACI

Etik Kurul Uygunluk Onayı

Tarih:28.12.2017

Karar No:2017/18.14

KÜ GOKAEK Proje No: 201/367

2018

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, öksürük sıklık ve şiddeti artmış bulunan IPF tanılı hastalar ile öksürüğü olmayanlar arasında prognoz belirteçleri, yaşam kalitesi, depresyon, uyku bozuklukları ve reflü semptomları açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran IPF tanılı hastalar alındı. Hastalara demografik bilgilerini, hastalık süreleri ve tedavilerini içeren başlangıç değerlendirmesi yapıldı. VAS (Visual Analog Scale) skorlarına göre hastalar öksürük yakınması olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her grupta Leicester öksürük anketi, reflü semptom sorgulama anketi, Beck depresyon anketi, St. George yaşam kalitesi anketi (SGRQ) ve uyku kalitesi indeksi değerlendirilerek gruplar arasında farklılık olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Öksürüğü olan ve olmayan grup arasında yaş, cinsiyet, demografik bulgular açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Sigara kullanım öyküsünün gruplar arasında benzer olduğu görüldü. Tüm hastalarda difüzyon kapasitesinin çeşitli oranlarda azalmış olduğu izlendi. Öksürük baskın grupta Leicester Öksürük Anketi skorunun daha düşük olduğu gösterildi (Öksürük baskın grup $86\pm 24,9$ diğer grup $111\pm 18,9$). Beck Depresyon Skoruna göre her iki grupta da orta düzeyde depresyon olduğu saptandı (Öksürük baskın grup $22\pm 10,74$ diğer grup $18\pm 11,86$). Yaşam kalitesi değerlendirmesinde, öksürük baskın grupta SGRQ semptom skorunun yüksek olduğu ve etkilenmenin daha fazla olduğu gösterildi (Öksürük baskın grup $344,8$ ($270,8-487,63$) $p=0,04$). Her iki grupta da uyku kalitesinde kötüleşme olduğu tespit edildi.

Sonuç: İPF tanılı hastalarda öksürük varlığının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, uyku bozuklukları ve depresyon sıklığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalarda öksürük ve nefes darlığı başta olmak üzere semptom farkındalığını artırmanın ve semptomların palyasyonuna yönelik tedavi seçeneklerini değerlendirmenin, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu artıracakları düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak çok merkezli ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: İdiopatik pulmoner fibrozis, öksürük, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to investigate whether there was any difference with respect to prognostic markers, quality of life, depression frequencies, sleep disorders, and reflux symptoms between IPF patients with and without cough symptom.

Material-Method: Patients with IPF who were admitted to Kocaeli University Faculty of Medicine Chest Diseases Clinic were included in the study. Patients were divided into two groups according to the VAS (Visual Analog Scale) scores as cough group and without cough group following the initial evaluation including demographic information, disease duration and treatment. In each group, Leicester cough questionnaire, reflux questionnaire, Beck depression questionnaire, SGRQ (St George's quality of life questionnaire) and Sleep Quality index were evaluated to determine whether there were any differences between groups.

Results: No significant difference was observed between the groups in terms of age, gender and demographic findings. The smoking history was similar among the groups. The diffusion capacity was decreased in various degrees in all of the study population. It was shown that the Leicester Cough Questionnaire score was lower in the cough group (The cough group $86 \pm 24,9$ the other group $111 \pm 18,9$). Beck Depression Score revealed moderate level of depression in both groups (The cough group $22 \pm 10,74$ the other group $18 \pm 11,86$). SGRQ symptom score was significantly higher in the cough dominant group (The cough group $344,8$ ($270,8-487,63$) $p=0,04$). Sleep Quality deterioration was found in both groups.

Conclusion: It is found that presence of cough in patients with IPF negatively affected the quality of life and was associated with the Sleep disorders and depression. It is thought that increasing the symptom awareness, especially cough and shortness of breath in these patients and evaluating the treatment options for palliation of symptoms will increase the quality of life and compliance of treatment. Future multicentre studies including more patients are needed to address this problem.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, cough, quality of life

TEŞEKKÜR

Tez alıőmamda en yoğun zamanlarında bile benden yardım ve desteğini esirgemeyen, danıőmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlknur Baőyigit' e,

Uzmanlık yolunda her daim destekilerim, kıymetli hocalarım başta anabilim dalı baőkanımız Prof. Dr. Haşim Boyacı, Prof. Dr. Ahmet Hamdi Ilgazlı, Doç. Dr. Serap Argun Barıő' a,

Emeklilik nedeni ile aramızdan ayrılan, mesleki bakıő aımın geliőmesine katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Füsün Yıldız' a,

Asistanlık eğitim sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile yoluma ıőık tutan, mesleki becerilerimin geliőmesine katkılarda bulunan, uzman olmamda emeği geçen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesinde görev alan tüm kıymetli hocalarıma,

En zor anları birlikte paylaőtıęım, acısı ile tatlısı ile uzmanlık yolunda birlikte yürüdüğüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıőmaktan keyif aldığım hemőire ve personel arkadaşlarıma, poliklinik, bronkoskopi ve uyku birimi ekibine,

Her daim varlıklarına duacı olduğum, bu günlerime gelmemde en büyük destekçilerim annem ve babam, canım kardeőlerime,

Hayat yolculuğunda sevgi ve sabrı ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen yol arkadaşım, sevgili eőime,

Neőe kaynağım, meleğim, biricik kızıma,

Teőekkürü bir borç bilirim.

Dr. Salih Küçük

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÇİZİMLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	2
2.1.1. Tanım ve sınıflama	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patogenez ve risk Faktörleri	4
2.1.4. Klinik Bulgular	6
2.1.5. Laboratuvar İncelemeleri	7
2.1.5.1. Biyobelirteçler	7
2.1.5.2. Solunum fonksiyon testleri	7
2.1.5.3. Radyoloji	8
2.1.5.4. Bronkoskopik inceleme ve biyopsi	9
2.1.5.5. Histopatolojik inceleme	10
2.1.6. Tanı algoritmaları	12
2.1.7. Ayırıcı tanı	13
2.1.8. Tedavi	17
2.1.9. İzlem ve prognozu belirleyen parametreler	22
2.1.10. Akut alevlenme	25
2.2. Öksürük	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışma popülasyonu	30
3.2. Çalışma Planı ve Kullanılan Yöntemler	31

3.3. Çalışma Ölçümleri	31
3.3.1. Solunum Fonksiyon Testleri	31
3.3.2. Visual Analog Scale	32
3.3.3. Leicester Öksürük Anketi	32
3.3.4. Uyku, Depresyon, Reflü ve Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketleri	33
3.3.5.GAP Skoru	33
3.4. İstatistiksel analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	52
8. EKLER	59
8.1. EK-1 : Hasta başvuru kartı	58
8.2. EK-2 : Leicester öksürük anketi	61
8.3. EK-3: Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği	67
8.4. EK-4: Gastroözofageal reflü hastalığı sorgulama formu (GÖRH-S)	69
8.5. EK-5 : Beck depresyon envanteri	70
8.6. EK-6 : GAP skoru	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ALT: Alanin Aminotransferaz
6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi
ATS/ERS: American Thoracic Society/ European Respiratory Society
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
Anti-CCP: Anti Siklik Sitrülenmiş Peptid
ANA: Anti-Nükleer Antikor
AST: Aspartat Aminotransferaz
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
BAL: Bronkoalveolar Lavaj
BOOP: Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
CRP: C-Reaktif Protein
DİP: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DPAH: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
EKO: Ekokardiyografi
EBV: Epstein-Barr virüs
FGF: Fibroblast Growth Factor
FRC: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
GAP: (Gender: Cinsiyet, Age: Yaş, Physiological evaluation: Solunum testleri)
GİP: Giant Cell İnterstisyel Pnömoni
Histiyoizis-X: Langerhans Hücreli Granülomatoz
İİP: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler
İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
IL-1: İnterlökin-1
İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları
İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
KDH: Kollajen Doku Hastalıkları
KL-2: Krebsvon den Lungen-2
KL-6: Krebsvon den Lungen-6
HSP: Hipersensitivite Pnömonisi
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LÖA: Leicester Öksürük Anketi
LİP: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni

MMP-7: Matriks Metalloproteinaz-7
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MUC5B: Mucine 5B Promotor Bölgesi
PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PAİ: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
GERDQ: Reflü Sorgulama Anketi
RV: Rezidüel Volüm
RF: Romatoid Faktör
CMV: Sitomegalovirüs
SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire
SPA-SPD: Sürfaktan Protein A ve D
SPC – SPA: Sürfaktan Proteinler C-A
TERT: Telomeraz Reverse Transkriptaz
TERC: Telomeraz RNA Component
TLC: Total Akciğer Kapasitesi
TGF-beta: Transforming Growth Factor-Beta
TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör –Alfa
UİP: Usual İnterstisyel Pnömoni
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VAS: Visual Analogue Scale
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
DAD: Yaygın Alveoler Hasar
YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
FEV1: Zorlu Ekspiratuar Volüm 1. Saniye
FVC: Zorlu Vital Kapasite

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 2.1. İnterstisyel akciğer hastalıkları sınıflaması	3
Çizim 2.2. İPF patogenezi	5
Çizim 2.3. İPF tanılı bir hastaya ait akciğer grafisi ve YÇBT kesiti	8
Çizim 2.4. İPF tanı algoritması	13
Çizim 2.5. İPF’de hastalık progresyonundaki farklılıklar	23
Çizim 2.6. Öksürük tanı ve tedavi algoritması, ACCP rehberi, 2006	28
Çizim 3.1. Visual Analog Skala	32
Çizim 3.2. GAP skoru	34
Çizim 4.1. Olgulara ait demografik veriler	35
Çizim 4.2. Gruplara göre cinsiyet dağılımları	36
Çizim 4.3. Gruplara göre sigara içme alışkanlıkları	37
Çizim 4.4. Grupların ek hastalık öyküleri dağılımı	37
Çizim 4.5. Gruplara göre nefes darlığı semptomunun dağılımı	38
Çizim 4.6. Tüm popülasyonda reflü semptomlarının varlığı	39
Çizim 4.7. Gruplara göre reflü semptom varlığı	39
Çizim 4.8. Olguların tedavi protokolleri açısından dağılımı	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. İnterstisyel akciğer hastalıklarında sınıflama	2
Çizelge 2.2. İPF tanısı için HRCT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme	9
Çizelge 2.3. UIP histopatolojik sınıflaması	12
Çizelge 2.4. Yaş ve cinsiyete göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar	14
Çizelge 2.5. Anamnez verilerine göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar	14
Çizelge 2.6. Akciğer grafisi bulgularına göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar	15
Çizelge 2.7. İnterstisyel akciğer hastalıklarında nakil için yönlendirme ve listelemeye yönelik spesifik kriterler	18
Çizelge 2.8. Prognozu etkileyen faktörler	24
Çizelge 2.9. Öksürüğün süreye göre sınıflandırılması	27
Çizelge 4.1. Gruplara göre eğitim seviyesinin değerlendirilmesi	36
Çizelge 4.2. Gruplara göre mesleki maruziyet sayıları	38
Çizelge 4.3. Gruplara göre çomak parmak varlığı	40
Çizelge 4.4. Çalışmaya alınan hastaların aşı uygulamaları	40
Çizelge 4.5. Olguların steroid tedavi anamnezine göre dağılımı	41
Çizelge 4.6. Gruplar arası tedavi dağılımı	41
Çizelge 4.7. Olgulara ait solunum fonksiyon testi parametleri	42
Çizelge 4.8. Gruplar arası Leicester Öksürük, Beck Depresyon ve Pittsburgh Uyku Kalitesi Anketi sonuçları	43
Çizelge 4.9. Gruplar arası Reflü ve SGRQ Yaşam Kalitesi Anketi sonuçları	43
Çizelge 4.10. Gruplara ait GAP skoru ortalama değerleri	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF); sebebi bilinmeyen, kronik, ilerleyici bir interstisyel pnömonidir. İdiopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen tipidir. Erişkinlerde sıktır ve sadece akciğerlere sınırlıdır.

Tanı aşamasındaki zorluklar, bölgeler arası farklılıklar, gerek radyolojik ve gerekse klinik tanıların güvenilirliği gibi faktörler nedeniyle hastalığın insidansı ve prevalansı henüz tam olarak tanımlanamamıştır [1]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastalık insidansının 5/100000 olduğu saptanmıştır [2].

İPF’de ilerleyici restriktif patern, gaz alışverişinde bozulma, nefes darlığında artış, fonksiyonel kapasitede azalma, egzersiz intoleransı ve yaşam kalitesinde kötüleşmeye neden olur [3]. Hastalık prognozu kötü olup, ortalama yaşam süresi tanı konulduktan itibaren iki-beş yıldır [4]. Bununla birlikte erken dönemde başlanan tedaviler ile birlikte solunumsal fonksiyonlarda kayıp azalmakta ve beklenen yaşam süresi ve kalitesi artmaktadır [5]. Sağ kalımın uzatılması hastalığın tedavisindeki en önemli hedeflerden biri olmakla birlikte yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve komorbiditelerin yönetimi de önemli tedavi amaçları arasında yer almaktadır.

Bu hastalarda en sık görülen semptomlar ilerleyici nefes darlığı ve öksürüktür [6]. Özellikle 50 yaşın üzerinde, genellikle 6 ay ve daha uzun süredir devam eden, ilerleyici nefes darlığı şikayetleri ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Ayrıca hastaların büyük çoğunluğunda öksürük kesici ajanlara yanıtız, inatçı, kuru vasıflı, yaşam kalitesini kötü etkileyen öksürük yakınması mevcuttur [7, 8].

Nefes darlığının bu hastalarda anksiyete, depresyon gibi komorbiditelerle ve yaşam kalitesinde kötüleşme ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Öksürük varlığının da prognozu olumsuz etkilediği ileri sürülmekle birlikte bu konudaki çalışmalar yeterli değildir [6].

Bu çalışmanın amacı, öksürük sıklık ve şiddeti artmış bulunan İPF tanılı hastalar ile öksürüğü olmayanlar arasında prognoz belirteçleri, yaşam kalitesi, depresyon, uyku bozuklukları ve reflü semptomları açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

İPF; histopatolojik veya radyolojik olarak akciğerde “olağan interstisyel pnömoni” paterni ile karakterize, sebebi bilinmeyen, akciğerlerde ilerleyici fibrozis ile seyreden, irreversibl ve mortalitesi yüksek bir akciğer hastalığıdır.

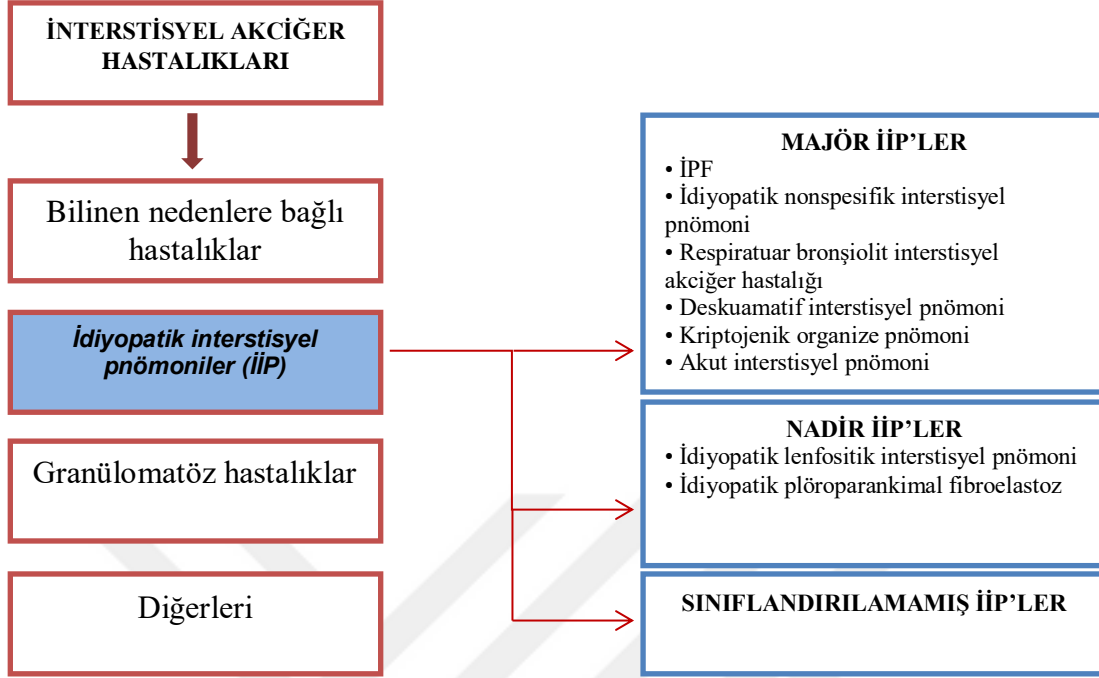
İnterstisyel akciğer hastalıklarına (İAH) genel olarak bakıldığında 100’ ün üzerinde alt başlığı olduğu görülmektedir. American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) uzlaşısı raporu, diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) olarak da bilinen bu hastalık grubu için hazırlanan önemli rehberlerden biridir [9].Radyoloji, klinik ve patoloji uzmanları tarafından multidisipliner olarak hazırlanan bu rehberde DPAH 4 ana grupta toplanmıştır (Çizelge 2.1) [9].

Çizelge 2.1: İnterstisyel akciğer hastalıklarında sınıflama

1. Nedeni bilinen İAH (ilaç, kollajen doku hastalıkları, çevresel maruziyet vb.)
2. İdiyopatik interstisyel pnömoniler
3. Granülomatöz İAH (sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi vb.)
4. Diğer İAH

Sınıflamanın ilk olarak Liebow ve Carrington tarafından yapıldığı ve hastalığın İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler (İİP) başlığı altında usual interstisyel pnömoni (UİP), bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), yaygın alveoler hasar (DAD), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve giant cell interstisyel pnömoni (GİP) olarak sınıflandırıldığı görülmektedir [10].

İİP ile ilişkili güncel sınıflama 2013’de yayınlanmış ve İİP’ ler üç başlık altında toplanmıştır (Çizim2.1) [9, 11].



Çizim 2.1. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığa ait yapılan epidemiyolojik çalışmalardaki metod farklılığı ve yapılan çalışma sayısının yetersizliği nedeni ile elde edilen sonuçlar birbirlerinden farklılık göstermektedir.

Hastalık insidansının saptanmasına yönelik önceki çalışmaların, 2002 yılından sonra tanı kriterlerinin değişmesi nedeni ile güncel rehberlere uygunluk açısından dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Bu değerlendirmelere göre hastalık insidansının 100.000’de 0.48-11.7 olduğu görülmektedir [12].

Farklı ülkelerden bildirilmiş çalışmalarda hastalığa ait insidans ve prevalansın farklı olduğu görülmektedir. Amerika’da yapılan bir çalışmada hastalık prevalansının kadın cinsiyette 100000’de 67, erkek cinsiyette ise 100000’de 81 olduğu saptanmıştır. Yunanistan’da yapılan çalışmada hastalık insidansının 100000 de 4.63, prevalansın ise 100000’de 17.3 olduğu bulunmuştur. İspanya’da yapılmış bir çalışmada ise hastalık insidansının 100000 de 3.62 olduğu bildirilmiştir [13].

Dünya geneline bakıldığında tahmini insidansın bir yılda sırası ile kadın ve erkek cinsiyette 100000’de 7.4 ve 10.7 olduğu görülmektedir [14]. Hastalık prevalansının ise 100000’de 6-20 olduğu ve bu oranın özellikle 65 yaş üzerinde arttığı görülmektedir [1].

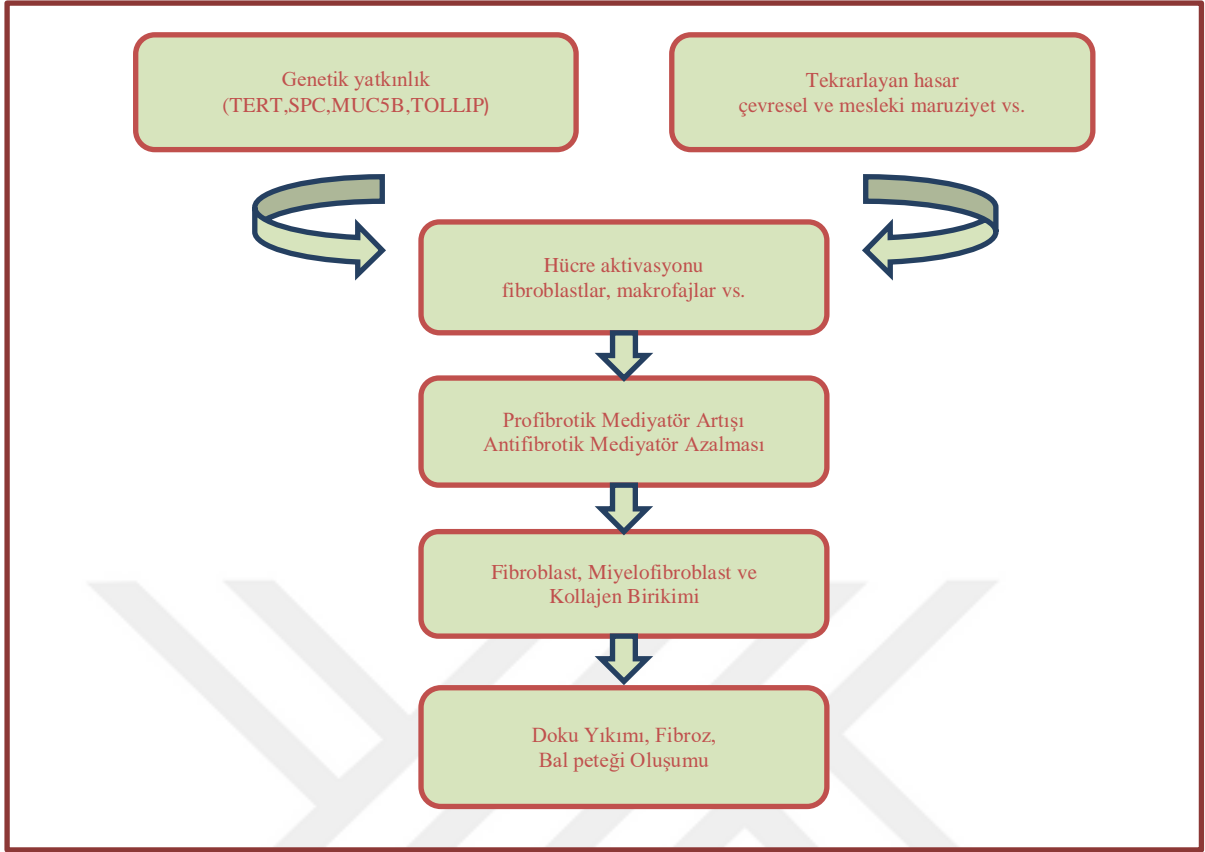
Ülkemizde hastalığın insidansının saptanmasına yönelik yapılmış olan bir çalışmaya 19 ilden 31 merkez katılmış ve DPAH tanısı almış 2245 hasta dahil edilmiştir. Genel popülasyonda DPAH insidansı 25.8/100000 saptanmıştır. Olguların %23.7'si idiopatik interstisyel pnömoniler olarak sınıflandırılmış, İPF olgularının oranının ise %19.9 olduğu görülmüştür. İAH başlığı altında sarkoidozdan sonra ikinci sıklıkta İPF'nin görüldüğü ve hastalık insidansının 100000 de 4.6 olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte 50 yaşın üzerinde erkek cinsiyette en sık görülen interstisyel akciğer hastalığının İPF olduğu belirtilmektedir [2].

2.1.3. Patogenez ve Risk Faktörleri

İPF gelişimine özel bir sebep tanımlanmaması ile birlikte, hastalığın gelişimine çeşitli faktörlerin yol açabileceği düşünülmektedir. Genetik yatkınlık, ileri yaş, sigara kullanımı, erkek cinsiyet, meslek ve çevre etkisi, gastroözefageal reflüye sekonder mikroaspirasyonlar, bakteri ve virüslerin sebep olduğu enfeksiyon hastalıkları etyolojide suçlanmaktadır.

İPF nin rastlantısal ve familyal olmak üzere iki tipi vardır. İki formun da gelişiminde çevre ve genetik etkin rol oynamaktadır. Fakat rastlantısal formunda çevrenin, familyal formunda ise genetiğin etkisi ön plandadır [15].

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile alveol epitel ve bazal membranda meydana gelen hasarlar bölgesel hücre aktivasyonuna ve sonrasında tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokin ve sitokinlerin salınımına sebep olmaktadır [16, 17]. Ön planda fibroblastların olduğu hücresel göç, diğer hücrelerin de etkilenmesi ile birlikte var olan doku zedelenmesinin devamına sebep olur. Endotel, epitel ve inflamatuvar hücrelerin salgılamış oldukları Transforming growth factor-beta (TGF-beta), Platelet drived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), Vascular endothelial growth factor (VEGF) gibi profibrojenik maddeler ile fibroblast sayısı artar. Bununla birlikte fibroblast yüzeyindeki reseptörlerin değişikliği ile miyofibroblastlara dönüşüm ve kollajenlerin sentezlenmesi uyarılır. Sentez ve yıkım arasındaki dengenin bozulması ile birlikte fazla ve düzensiz depolanmalar başlamaktadır. Bunun neticesinde gaz alışverişini sağlayan birimlerde ve kapillerin yüzeyinde anormal değişiklikler gelişmekte ve bu süreç rejenerasyon yeteneği olmayan son dönem bal peteği oluşması ile sonlanmaktadır [17, 18]. Hastalık gelişimi Çizim 2.2.'de gösterilmiştir.



Çizim 2.2. İPF patogenezi[19]

Yaşla birlikte akciğer parankiminin kendini yenileme veya apoptozis yeteneğinde azalma nedeni ile hastalık prevalansı artmaktadır. Özellikle 40 yaş altı grupta hastalık nadir iken 70 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır [1, 17, 20].

Tütün ürünlerinin kullanımı gerek familial gerekse rastlantısal İPF olgularında önemli risk faktörlerindedir ve hastaların yaklaşık 2/3'ünde sigara kullanımı vardır [21]. Sigara dumanına maruziyet sonrası alveol epitelinde öncül fibrotik gen salınımının ve TGF-beta aktivasyonunun arttığı görülmüştür [22]. Kobaylarla yapılmış olan bir deneysel çalışmada da benzer bulgular ispatlanmıştır. Bleomisin verilen ve beraberinde sigara dumanına maruz bırakılan grupta, sadece bleomisin verilen gruba göre fibroblastik hücrelerin sayısı ve fibrozis ile seyreden alanların boyutlarında önemli derecede artış gözlenmiştir [23].

Familiyal İPF'de sürfaktan proteinler C-A (SPC – SPA), Mucine 5B promotor bölgesi (MUC5B), Telomeraz reverse transkriptaz (TERT) ve telomeraz RNA component (TERC)'de gösterilmiş mutasyonların, rastlantısal İPF'li hastaların bir kısmında da gösterilmesi hastalığın genetik zeminde gelişebileceği olasılığını akla getirmektedir [24, 25].

Reflüye sekonder uzun süreli mikroaspirasyonların akciğerde fibrozis gelişimine sebep olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Astımlı hastalar ile İPF tanılı hastalardaki reflü sıklığı araştırılmış ve İPF'li olgularda %87 oranında reflü görülmüştür. Fakat vakaların sadece %47'sinin semptomatik olduğu gösterilmiş ve İPF şiddeti ile prognoz arasında korelasyon görülmemiştir [26]. Yapılan farklı çalışmalarda İPF atakları ile reflü arasında ilişki olabileceğini düşünülmüştür [27].

Çeşitli çevresel maruziyetlerinde hastalık gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. Tarım ve hayvancılık ile uğraşan, ısınmada odun kullanımı öyküsü, tekstil tozu maruziyeti olan ve kumlama-taşlama işinde çalışanlarda hastalığın normal popülasyona göre sık olduğu bildirilmiştir [28]. Hastalık gelişiminde Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), Herpes virüs, adenovirüs suçlanmış fakat net bir sonuca varılamamıştır [29].

2.1.4. Klinik Bulgular

Hastalarda en belirgin klinik yakınma eforla ilişkili nefes darlığıdır. Özellikle 50 yaşın üzerinde eforla dispne yakınması ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlak düşünülmelidir. Dispne genellikle sinsi başlar ve hastaların çoğunda 6 ay üzerinde, şiddeti giderek artan nefes darlığı vardır. Başlangıçta eforla ilişkili olan dispne hastalık ilerledikçe istirahatte de görülmektedir. Olguların büyük kısmında kuru vasıflı, anti-tüssif ilaçlara yanıt vermeyen, inatçı öksürük vardır. Hastalığın akciğerlerde sınırlı olması nedeni ile genellikle sistemik şikayetler beklenmemektedir. Ateş gibi ek sistemik yakınmalar olması durumunda kollajen doku hastalıkları(KDH), ilaç akciğeri, hipersensitivite pnömonisi gibi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir [7, 8, 30].

Dinlemekle hastaların büyük bir kısmında, özellikle her iki akciğer bazallerinde ön planda fibrotik değişikliklerin sebep olduğu 'velcro raller' duyulur. Hastada klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce de duyulabileceği gibi hastalığın ilerlemesi ile birlikte tüm inspiryum boyunca her iki akciğerin tüm alanlarında saptanabilmektedir. Kronik hipokseminin sebep olduğu çomak parmak vakaların hemen hemen yarısında görülmektedir. Klinik ve radyolojik kötüleşme ile birlikte hastalarda siyanoz, takipne ve asit, alt ekstremitelerde ve batında ödem, senkop gibi kor pulmonale bulguları görülebilmektedir [31].

2.1.5. Laboratuvar İncelemeleri

2.1.5.1. Biyobelirteçler

Hastalık tanısı, prognoz ve tedavi sonrası izlem aşamalarında biyobelirteçler önem arz etmektedir. İPF’de Krebs von den lungen-6 (KL-6), matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7), sürfaktan protein A ve D (SPA-SPD) gibi biyomarkerlar üzerinde yapılmış ve yapılmakta olan çeşitli çalışmalar olsa da günlük pratik kullanıma geçmiş herhangi bir biyomarker yoktur [32, 33].

2.1.5.2. Solunum fonksiyon testleri

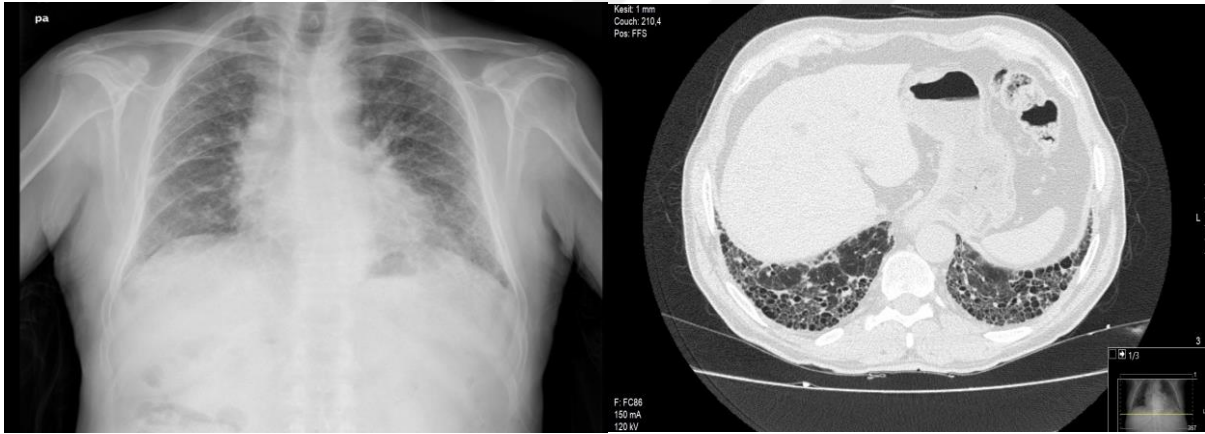
Hastaların fonksiyonel değerlendirmesinde solunum fonksiyon testleri önemli yer tutmaktadır. Hastalık tanısı, prognozun öngörülmesi, tedavi planı ve yanıtının değerlendirmesinde difüzyon testi dahil solunum fonksiyon testleri, kardiyopulmoner egzersiz testleri ve altı dakika yürüme testi (6DYT) kullanılmaktadır.

İPF’de patofizyolojisi henüz net olarak belirlenemeyen ve engellenemeyen parankimal destrüksiyon akciğer kapasitesinin azalmasına sebep olmaktadır [34]. İPF ön planda restriktif tipte solunum fonksiyon testi bozukluğuna yol açmaktadır. Fibrozis ve inflamasyonun kapiller ve alveol duvarlarında yapmış olduğu destrüksiyon sonucunda gaz alışverişinde bozulma olmaktadır. Bu sebeple hastalığın erken evrelerinde difüzyon kapasitesinde azalma tek bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bununla birlikte total akciğer kapasitesi (TLC), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve rezidüel volüm (RV) diğer bozulmuş parametreler olarak dikkat çekmektedir. Birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) gibi ekspiratuar akım hızlarında da düşme saptanmaktadır. Her iki parametrede de düşme olması nedeni ile FEV1/FVC oranı korunmakta ya da artmış bulunmaktadır [31].

Hastalığın takibi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FVC ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) kullanılması önerilmektedir. Prognoz göstergesi olarak solunum testlerinin kullanılabilirliğini araştıran çeşitli çalışmalar da yapılmıştır. FVC ve DLCO değerinin %60’ın altında olması, FVC değerlerinde bazale göre %10’luk kayıp olması, DLCO’nun beklenen değerinin %45’den düşük olması veya bir yılda %20’den fazla kaybı kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir [35-37].

2.1.5.3. Radyoloji

Radyolojik olarak ilk tercih edilen tetkik posterior-anterior (PA) akciğer grafisidir. Grafide akciğer bazali ve periferini daha çok tutan retiküler dansitelerin eşlik ettiği balpeteği görünümü ile birlikte hacim azalmaları tespit edilebilir. Özellikle erken evrelerde direk grafiler normal saptanabileceğinden yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) interstisyel akciğer hastalıklarının tanısı ve ayırıcı tanısında önemli rol oynar. İPF’de çoğunlukla traksiyon bronşektazilerinin eşlik ettiği retiküler dansiteler ve bal peteği görünümünün bulunduğu usual interstisyel pnömoni (UİP) paterni izlenmektedir. Beraberinde traksiyon bronşektazileri olsun veya olmasın bal peteği görünümü kesin UİP tanısını koymada önemli bir bulgudur. Alt lob tutulumunun belirgin olması ve subplevral alanların tutulması tanıda yol göstericidir [1, 9]. Çizim 2.3’de İPF tanısı olan hastanın direk grafi ve YÇBT görüntülerinden kesit gösterilmiştir.



Çizim 2.3. İPF tanılı bir hastaya ait akciğer grafisi ve YÇBT kesiti

Retikülasyonlara kıyasla buzlu cam alanlarının baskın olması, özellikle akciğerlerin üst ve orta zonlar ile peribronkovasküler alanların tutulumu, iki taraflı, çok sayıda kistik lezyonların olması, pnömonik infiltrasyon ve/veya konsolidasyonların varlığı, üst lob tutulumunun belirgin olduğu mikronodüler infiltrasyonların olması UİP ile uyumsuz bulgular olarak değerlendirilir.

UİP paterni sadece IPF’ye spesifik olmayıp bağ dokusu hastalıkları, ilaca bağlı akciğer hastalıkları ve çevresel maruziyete sekonder de görülebilir. Bu nedenle IPF tanısını koymak için UİP paternine neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir.

Subplevral alanların etkilendiği, özellikle alt zonların baskın olduğu, retikülasyonların olduğu, traksiyon bronşektazisi olsun veya olmasın bal peteği görünümünün bulunduğu hastalarda kesin UIP den bahsedilir ve biyopsi gerekmeksizin IPF tanısı konulabilir. YÇBT’de bal peteği görüntüsünün olmaması ancak diğer bulguların karşılanması halinde olası UIP olarak değerlendirilmekte ve biyopsi ile tanının doğrulanması ya da dışlanması gerekmektedir [1, 38-40]. Çizelge 2.3’de YÇBT ve histopatolojinin bir arada değerlendirilmesi verilmiştir.

YÇBT Paterni	Cerrahi Biyopsi Paterni	İPF tanısı
UIP	UIP Olası UIP Daha az olası UIP Sınıflandırılmayan fibroz UIP dışı	Evet Evet Evet Evet Hayır
Olası UIP	UIP Olası UIP Daha az olası UIP Sınıflandırılmayan fibroz UIP dışı	Evet Evet Multidisipliner değerlendirme Multidisipliner değerlendirme Hayır
UIP dışı	UIP Olası UIP Daha az olası UIP Sınıflandırılmayan fibroz UIP dışı	Multidisipliner değerlendirme Hayır Hayır Hayır Hayır

Çizelge 2.2. İPF tanısı için HRCT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme

2.1.5.4. Bronkoskopik inceleme ve biyopsi

İPF’de bronkoskopik lavaj örneklemesinin tanıda yeri sınırlıdır. Alınan materyallerin en belirgin özelliği nötrofil hakimiyetinin olmasıdır. Ayrıca %10’u geçmeyecek şekilde eozinofiller saptanabilmektedir [41].Bronkoalveolar lavaj (BAL) uygulaması 1980’li yıllarda tanısal amaçlı kullanılmıştır. Karakteristik özellikleri nedeni ile BAL klinik pratikte pulmoner alveolar proteinozis, maligniteler, hemoraji sendromları gibi durumlarda faydalı olmaktadır [42, 43]. BAL’ın granümatöz hastalık ayırıcı tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte fibrozis ile seyreden parankimal akciğer hastalıklarının alt tipi tayininde yetersiz olduğu belirtilmiştir. İPF’de BAL özellikle kronik hipersensitivite pnömonisi (HSP) ile ayırıcı tanıda önemlidir. Lenfosit hakimiyetinin olması durumunda (%20’nin üzerinde) tanı hipersensitivite pnömonisi lehine düşünülmelidir [44].

Klinik, radyolojik ve minimal invaziv bronkoskopik işlemlere rağmen İPF tanısı koymak bazen mümkün olmamaktadır. Doku tanısının gerekli olduğu durumlarda ilk tercih edilen yöntemlerden birisi cerrahi biyopsi olmaktadır. Hastalığın yamalı tutulumu nedeni ile transbronşiyal biyopsi ile alınan materyal yeterli olmamakta ve önerilmemektedir [44]. Son zamanlarda kriyobiyopsi ile birlikte tanı şansı artırılmaya çalışılmıştır. Fibrozis ile seyreden 69 interstisyel akciğer hastalığı şüphesi olan hastanın 68'inden kriyobiyopsi ile yeterli örnek alınmış ve 52 olguya tanı konulabildiği gösterilmiştir, 19 hastada pnömotoraks, bir hastada Fogarty balonu kullanılacak düzeyde kanama ve biyopsinin 7. gününde olan bir exitus bildirilmiştir [45]. Kriyobiyopsi ile tanı şansı artırılmış olsa da işlemin komplikasyonlar ve sonrasında yönetimi ile başa çıkılabilecek bir merkezde ve deneyimli uzmanlar tarafından yapılması gerekmektedir.

Hastalık tanısı için tranbronşiyal, kriyobiyopsi, transtorasik biyopsi gibi yöntemler kullanılsa da altın standart yöntemler torakoskopik veya torakotomi ile yapılacak cerrahi biyopsilerdir [1].

2.1.5.5. Histopatolojik inceleme

Alveolar epitelde meydana gelen hücresel hasarlar ve programlı hücre ölümü İPF patogeneğinde önemlidir. Oksidatif hasar, glutasyon azalması, TGF-beta'nın apoptozisi indüklemesi, epitel hasarında önemi olan tümör nekrozis faktör –alfa (TNF-alfa) salınımında artışın fibrozis gelişimde etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bazal membranda meydana gelen hasarlar sonucu salınan büyüme faktörleri ile fibroblastik hücrelerin göçü ve proliferasyon olarak miyofibroblastik hücrelere dönüşümü kollajen üretimi ile sonuçlanmaktadır [46].

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, TGF-beta'nın fazla salınımının pulmoner fibrozise yol açtığı bildirilmiştir. Sentezde artış ile birlikte epitel hücrelerin mezenkimal hücreler yönünde farklılaştığı gösterilmiştir [47].

Yeni damar oluşumunu indükleyen VEGF artışı, antifibrozis özellikli prostaglandin – E2 azalması, koagülasyon kaskadı bileşenlerinden Plazminojen aktivatör inhibitörlerinden (PAİ) PAİ-1 ve PAİ-2 ekspresyonu ve yine matriks yıkım inhibitörlerinden metalloproteinaz doku inhibitörlerinin artışı patogeneğinde etkisi gösterilmiş faktörlerdir [48, 49].

Genel itibari ile bakıldığında; İPF patogenezinde antioksidan faktörlerden, koagülasyon yollarına; neovaskülarizasyondan, matriksin düzenlenmesinde görevli proteinazların anormal davranışına mikro ve makro düzeyde birden fazla yolak dikkat çekmektedir [50].

İPF’de tipik histopatolojik tanı UIP paternidir. Tipik UIP aşağıda belirtilen bulgular ile birlikte.

a. Bal peteği görüntüsünün varlığı ya da yokluğunda; subplevral ve paraseptal alanların özellikle etkilendiği belirgin fibrozis mevcuttur.

b. Meydana gelen fibrozis heterojen bir görünüm sergilemektedir. Hastalık akciğer parankimini yama tarzında tutmaktadır. Fibrozis nedeni ile etkilenmiş alanların yanında sağlam akciğer dokuları da gözükmektedir. Bu görünüm mekânsal heterojenite olarak adlandırılmaktadır.

c. Daha önce fibrozis ile etkilenmiş akciğer dokusunun yanında yeni fibroblastik odakların dikkat çekmesi de zamansal diğer bir adı ile temporal heterojenite olarak adlandırılmaktadır.

d. UIP paterni diyebilmek için 3 histolojik özelliğin yanında; granülom, hyalen membranlar, yoğun inflamasyon, organize pnömoninin dışlanması gerekmektedir.

Histolojik olarak incelendiğinde, bahsi geçen bulguların tamamının varlığında kesin UIP paterni tanısı konabilir. Spesifik bölgelerde fibrozisin varlığında; zamansal veya mekânsal heterojeniteden birinin olması durumunda ‘olası UIP paterni’ ; her ikisinin de yokluğunda ‘muhtemel UIP paterni’ şeklinde sınıflandırılmaktadır [1, 39].Çizelge 2.4’de UIP’in histopatolojik sınıflaması gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. UIP histopatolojik sınıflaması [1]

Kesin UIP paterni (Tüm kriter dahil)	Olası UIP paterni	Muhtemel UIP paterni (Tüm kriter dahil)	UIP dışı patern
<ul style="list-style-type: none">• Belirgin fibrozis/çatı hasarı, ± subplevral paraseptal bal peteği akciğer• Yamasal parankimal fibrozis• Fibroblastik odak• Usual interstisyel pnömoniyi dışlayan bulgular	<ul style="list-style-type: none">• Belirgin fibrozis/çatı hasarı, ± subplevral paraseptal bal peteği akciğer• Yamasal fibrozis veya fibroblastik odak yokluğu• Usual interstisyel pnömoniyi dışlayan bulguların yokluğu• Sadece bal peteği akciğer (end stage akciğer)	<ul style="list-style-type: none">• Yamasal veya diffüz parankimal fibrozis• Diğer UIP bulgu yokluğu• Usual interstisyel pnömoniyi dışlayan bulgular	<ul style="list-style-type: none">• Hyalin membran• Organize pnömoni• Granülom• Bal peteği uzağında belirgin interstisyel inflamasyon• Bronkosentrik tutulum

2.1.6. Tanı Algoritmaları

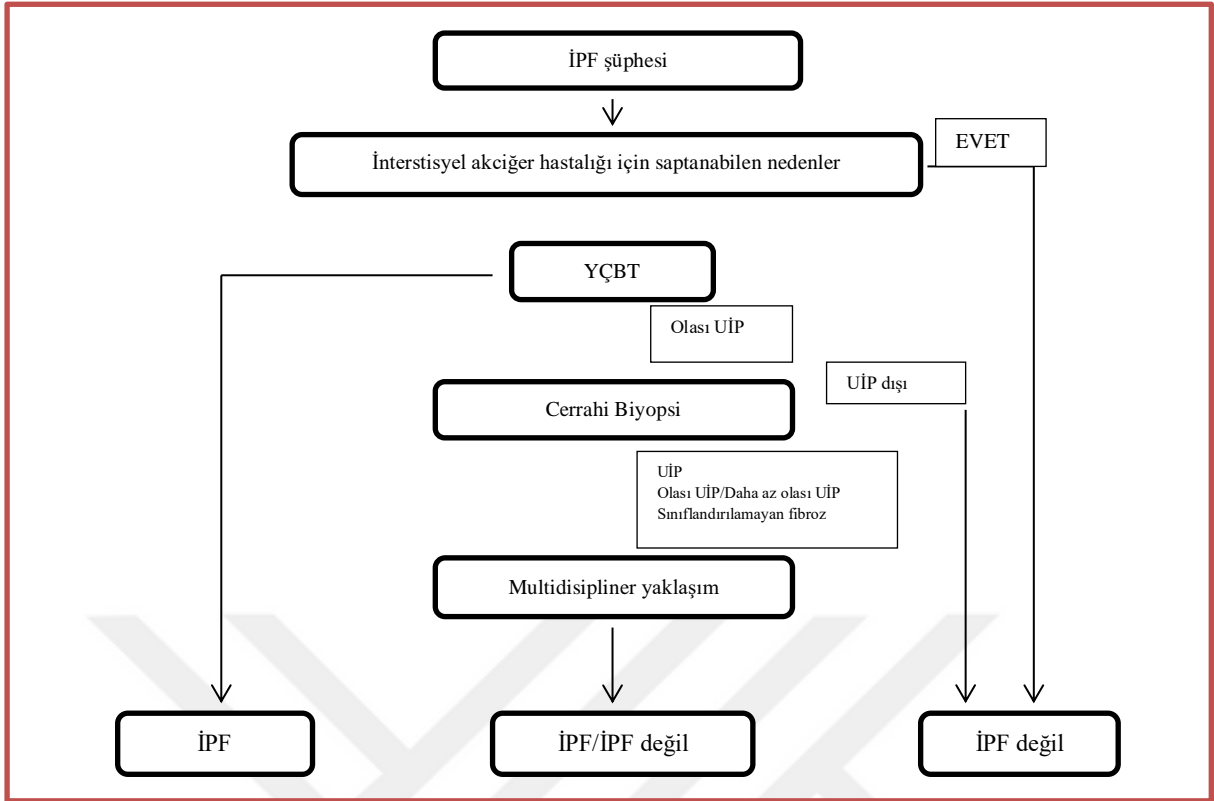
İdiopatik interstisyel pnömoniler alt başlığında en sık görüleni İPF' dir. Tanı radyolojik, klinik, histopatolojik bulgular ve interstisyel akciğer hastalığı yapabilen diğer hastalıkların dışlanması gibi ipuçları ile ve alanında uzmanlaşmış göğüs hastalıkları, radyoloji, patoloji uzmanlarının da dahil olduğu multidisipliner yaklaşım ile konulmaktadır.

Hastalığın tanısında izlenmesi gereken adımlar aşağıda belirtilmiş ve Çizim 2.4' de gösterilmiştir [1, 51-57].

Özellikle 50 yaşın üzerinde, anamnezinde sigara kullanımı ve eforla ortaya çıkan nefes darlığı olan, fizik muayenede çomak parmak ve dinlemekle her iki akciğer bazalinde velcro ralleri işitilen hastalarda İPF'den şüphelenilmelidir.

Direk göğüs grafileri yol gösterici olsa da hastalığın tanısında altın standart görüntüleme yöntemi YÇBT'dir. Bu sebeple İPF şüphesi olan her hasta tomografi ile değerlendirilmelidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı yönünden tetkik edilen hastada etyolojiye yönelik bir neden saptanması halinde İPF tanısı dışlanmış olmaktadır.



Çizim 2.4. İPF tanı algoritması[19]

YÇBT’ de UIP paterninin olması halinde, yaş ve klinik bulgular İPF ile uyumlu ve hastalığa sebep olacak herhangi bir etyoloji saptanmamış ise biyopsiye gerek duyulmaksızın hastalık tanısı koyulabilir. Eğer tomografi bulguları hastalık için tipik değil ise tanının biyopsi ile doğrulanması gerekmektedir [1, 58, 59].

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Akciğer enfeksiyonu ve malignitesi olmayan hastada;

- Dispne,
- Öksürük,
- Çekilen PA AC grafisinde iki taraflı yaygın infiltrasyonların varlığı,
- Solunum fonksiyon testinde restriksiyon ile uyumlu bulguların varlığı, difüzyon kapasitesinde azalma saptanması, istirahatte ya da eforla alveolo-arteryel gradyente artış olması,

- Histopatolojik incelemede fibrotik, enflamatuar, granülomatoz ve/veya vasküler değişikliklerin saptanması durumunda interstisyel akciğer hastalıklarından şüphelenmek gerekir.

İnterstisyel akciğer hastalıkları başlığı altında çok sayıda hastalık bulunması nedeniyle ayırıcı tanı yaklaşımında yaş, cinsiyet, ayrıntılı anamnez ve radyolojik bulgular önemlidir [60, 61]. Çizelge 2.4, 2.5 ve 2.6 de hastalıkların ayırıcı tanısında yol gösterici bulgular gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Yaş ve cinsiyete göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar[61]

İdiopatik pulmoner fibrozis	50-60 yaş erkek
Kronik eozinofilik pnömoni	Orta yaşlı kadın
Eozinofilik granüloma	Genç erkek
Lenfanjiyoleyomiyomatoz	Doğurganlık çağında kadın
Sarkoidoz	20-40 yaş erişkin
Bağ doku hastalığı	Kadın
Romatoid artrit	Erkek

Çizelge 2.5. Anamnez verilerine göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar[61]

Sigara öyküsü	Respiratuar bronşiyolitle ilişkili akciğer hastalığı Eozinofilik granüloma DIP İPF
Maruziyet öyküsü (ilaç, çevre, meslek, hobi)	İlaça bağlı akciğer hastalığı Hipersensitivite pnömonisi Pnömokonyoz
Hemoptizi	Diffüz alveolar hemoraji sendromları Lenfanjiyoleyomiyomatoz
Tekrarlayan pnömotoraks	Lenfanjiyoleyomiyomatoz Eozinofilik granüloma Histiyositozis-X (langerhans hücreli granülomatoz)
Tekrarlayan sinüzit	Granülomatozisli polianjitis
Aile öyküsü	Familyal İPF Familyalsarkoidoz Tüberoskleroz

Çizelge 2.6. Akciğer bulgularına göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar[60]

RADYOLOJİK DAĞILIM	TANI
Üst lob predominansı	Sarkoidoz Kömür işçisi pnömokonyozu Silikozis Eozinofilik pnömoni Langerhans hücreli histiyositozis Hipersensitivite pnömonisi
Alt lob predominansı	İdiopatik pulmoner fibrozis Asbest Kollajen vasküler hastalık
Periferik predominans	İdiopatik pulmoner fibrozis Kollajen vasküler hastalık Asbest Eozinofilik pnömoni Kriptojenik organize pnömoni
Santral (peribronkovasküler) predominans	Sarkoidoz Langerhans hücreli histiyositozis

İPF’ de esas bulgu UIP paterninin dökümente edilmesidir. UIP hastalığa özgül olmamakla birlikte gerek histolojik gerekse radyolojik olarak benzer görüntüyü yapacak sebepler ekarte edilmelidir [1].

İPF ile ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken hastalık NSİP’ dir. Hastalığın başlangıç yaşına bakıldığında İPF’ den daha erken yaşlarda görüldüğü dikkat çekmektedir.

Başlangıç yaşı ortalama 40-50 arasındadır ve vakaların cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir. İdiopatik olabileceği gibi bağ doku hastalıkları, ilaç reaksiyonları, hipersensitivite pnömonisi gibi hastalıklarla da birlikte görülebilmektedir. Hastalığın sigara ile ilişkisi gösterilememiştir. Hastalara çekilen YÇBT’ de bilateral akciğerlerin bazallerinin etkilendiği; buzlu cam alanların baskın olduğu retikülasyonlar ve traksiyon bronşektazileri dikkat çekmektedir. Özellikle subplevral alanların etkilenmemesi hastalığın İPF’den ayırımında önemlidir. Fibrozis hastalığın erken döneminde nadir iken, tedavisiz kalan ve ilerlemiş vakalarda görülen fibrozing NSİP ile İPF ayırımında cerrahi biyopsi gerekliliği vardır [62-64].

Özellikle sigara içen hastalarda respiratuar bronşiolit ilişkili akciğer hastalığı ve deskuamatif interstisyel pnömoni görülmektedir. RBİAH’ da çekilen YÇBT’de buzlu cam dansiteleri ile birlikte sentriasiner nodüler infiltrasyonların görülmesi önemlidir. DİP’ de ise bazal bölgelerde yamasal tarzda buzlu cam alanları ve retikülasyonlar göze çarpmaktadır. Her iki hastalık da genellikle benign seyirli olup; tedavinin temelini sigarayı bırakmak oluşturmaktadır. Bazı vakalarda steroid tedavisine iyi yanıt alınabilmektedir [65].

Ayrııcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer önemli hastalık kronik hipersensitivite pnömonisidir. Hastalık özellikle anamnezinde sigara kullanımı olmayan kadın cinsiyette sık görülmektedir. YÇBT’de akciğerlerin özellikle orta ve üst kısımları etkilenmektedir. Sınırları net ayırt edilemeyen sentrilobüler nodüllerin varlığı ile birlikte, mozaik perfüzyon defektleri ve hava hapsi olan alanların izlenmesi hipersensitivite pnömonisini düşündürmektedir. İki hastalığın ayrımı kimi zaman mümkün olmamaktadır. Spesifik ajana maruziyet öyküsü ile birlikte bu hastalarda yapılacak bronkoalveolar lavaj ve biyopsi tanının önemli basamaklarıdır. Lavaj örneğinde %20 üzerinde lenfosit sayımı tanıda yol göstericidir. Bununla birlikte alınan biyopside lenfosit hakimiyeti ve interstisyel alanda multinükleer dev hücrelerin görülmesi hipersensitivite pnömonisini düşündürmektedir [66, 67].

İlaça bağlı akciğer hastalıkları da çeşitli klinik ve radyolojik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Bu sebeple ayrııcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bleomisin, siklofosamid, karmustin gibi kemoterapi ilaçları, amiodaron gibi anti-aritmik ilaçlar, metotreksat ve sülfasalazin interstisyel akciğer hastalıkları etyolojisinde önemli ilaçlardır. İlaç alımından sonra radyolojik ve klinik bulguların ortaya çıkması; ilacın kesilmesinden sonra bulguların gerilemesi tanıda en önemli ipucudur.

Bağ doku hastalıklarında akciğer tutulumu en sık NSIP paterni şeklinde karşımıza çıksa da UIP şeklinde tutulum da sık görülmektedir. Bu sebeple ayrııcı tanıda akılda tutulmalıdır. Romatoid artrit, skleroderma gibi hastalıkların akciğer tutulumlarının radyolojik olarak İPF’den ayırt edilmesi güçtür. Bununla birlikte plevral- perikardiyal efüzyon ve/veya özefagus anormalliklerin saptanması bağ doku hastalıklarını düşündürmelidir. Fizik muayenede raynaud fenomeninin, cilt kalınlığında artışın, parmak uçlarında ülsere lezyonların görülmesi; kas kuvvet kaybının saptanması gibi bulgular kollajen doku hastalıkları lehine yorumlanmalıdır [67].

Asbestozis radyolojik olarak İPF’ ye benzese de, anamnezde asbest temasının sorgulanması (gemi işçisi, madencilik, yıkım işlerinde çalışma öyküsü) ile ayrııcı tanıya gidilebilmektedir. Beraberinde plevral yüzeyleri temsil eden alanlarda kalsifik plakların saptanması da tanıda yol göstericidir [68].

2.1.8. Tedavi

İPF' de hastalığın prognozu kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Hastalık kimi hastada progresif bir seyir gösterirken, kimi hastada daha selim seyirlidir. Tedavide tüm parametreler detaylı irdelenmeli ve primer hastalık ile birlikte komplikasyon ve komorbiditelerin de tedavileri değerlendirilmelidir. Bu sebeple tüm tedaviler kişiye özel olmalı ve multidisipliner konseylerde verilen karar neticesinde düzenlenmelidir.

Günümüz verilerine bakıldığında İPF, tam anlamıyla tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Kısa süre öncesine kadar kullanılmakta olan prednizolon, azatioprin, siklofosfamid gibi immünsüpresif ajanlar, N-asetilsistein gibi antioksidanlar, interferon-gama, imatinib, etanercept, varfarin gibi ilaçlar ve bunların kombine kullanımı ile ilgili uygulanan tedavi protokollerinin etkisi gösterilememiş ve hatta hastaya zarar verdiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir [69, 70]. Yakın zamanlı yapılmış olan bir çalışmada olası İPF nedeni ile steroid kullanılmış olan hastalar retrospektif olarak incelenmiş, çalışma sonucunda steroid alan hastalarda 6 aylık izlemde fonksiyonel vital kapasitede %5'ten fazla azalma bildirilmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda hastane yatışlarında, enfeksiyon ve mortalitede artış olduğu gösterilmiştir [71]. Bu çalışmalar kortikosteroid kullanımının İPF hastalarında uygun bir tedavi seçeneği olmadığını göstermektedir.

İPF tedavisini farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi olarak değerlendirmek mümkündür. Non-farmakolojik tedavi; pulmoner rehabilitasyon, aşılama, palyatif destek, mekanik ventilasyon, oksijen desteği ve uygun vakalarda transplantasyonu içerirken, farmakolojik tedavide ise iki yeni antifibrotik olan pirfenidon ve nintedanib yer almaktadır

***Non-farmakolojik Tedavi Yöntemleri**

-Oksijen Desteği: İPF'de genellikle prognoz kötüdür. Mevcut tedavi seçenekleri ile hastalık tamamen tedavi edilememekte ve hastalık seyrinde belli dönemden sonra oksijen desteğine gereklilik duyulmaktadır. Eforla ya da istirahat halinde hipoksemi varlığında, hastalara evde uzun süreli oksijen desteğinin sağlanması gerekmektedir. Bu konuda yapılmış yeterli çalışma olmamasına karşın yaşam kalitesinin artırılması için diğer tedaviler ile birlikte kullanılması önerilmektedir [40].

-Aşılama: İPF hastalarında grip ve pnömokok aşılarının uygulanması klinik kötüleşmeye sebep olabilecek olası enfeksiyonları önlemek açısından önemlidir.

-Pulmoner rehabilitasyon: Kronik akciğer hastalarında rehabilitasyonun yeri ve önemini gösteren çalışmalar genellikle Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (KOAH) üzerinde yapılmıştır. Fakat yapılan son çalışmalar İPF tanısı ile takip edilen hastalarda da rehabilitasyonun faydalarını göstermektedir[72-74]. İAH tanısı ile takip edilen 113 hastaya uygulanan rehabilitasyon sonrasında 6 dakika yürüme testinde ve nefes darlığı şiddetinde azalma bildirilmiştir [74].

-Mekanik ventilasyon: İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulanan interstisyel akciğer hastalığı tanısı olan hastalarda mortalite %90' ların üzerinde bildirilmiştir. Artmış mortalite riski nedeni ile İPF tanılı hastalarda invaziv mekanik ventilatör desteği son seçenek olarak kullanılmalıdır. Özellikle enfeksiyon, emboli, kardiyak yetmezlik gibi geçici sebeplerle ortaya çıkan solunum sıkıntısı durumlarında ilk seçenek non-invaziv mekanik ventilasyon olmalıdır. Klinik yanıt alınamayan hastalarda İMV desteği sağlanmalıdır[39].

-Transplantasyon: Hastalığın etkin ve kesin tedavisinin olmaması ve prognozun kötü olması nedeni ile uygun her vaka transplantasyon için değerlendirilmeli ve uygun kliniklere yönlendirilmelidir[75]. Hastaların yönlendirilme ve listelenme kriterleri Çizelge 2.7. de gösterilmiştir.

Çizelge 2.7. İnterstisyel akciğer hastalıklarında nakil için yönlendirme ve listelemeye yönelik spesifik kriterler[75]

Yönlendirme zamanı	Listeleme zamanı
*Histopatolojik veya radyolojik değerlendirmede <ul style="list-style-type: none"> • Usual interstisyel pnömoni (UİP) veya • Fibrozing non spesifik interstisyel pnömoni (NSIP) saptanması 	*Altı aylık takipte FVC'de \geq %10 düşüş
*Akciğer fonksiyonlarında: FVC < %80, DLCO < %40	*Altı aylık takipte DLCO'da \geq % 15 düşüş
*Akciğer hastalığına bağlı dispne veya fonksiyonel kısıtlılık.	*Altı dakika yürüme testi: <ul style="list-style-type: none"> • Desatürasyon < %88 veya • Yürüme mesafesi < 250 m veya • Altı aylık takipte yürüme mesafesindeki düşüş > 50 m
*Oksijen desteği gerekmesi	*Pulmoner hipertansiyon: <ul style="list-style-type: none"> • Sağ kalp kateterizasyonu veya • Ekokardiyografide
*İnflamatuvar İAH için medikal tedaviye rağmen dispnede, oksijen ihtiyacında ve/veya akciğer fonksiyonlarında düzelme olmaması	*Hastane yatışı: <ul style="list-style-type: none"> • Solunum yetmezliği veya • Pnömotoraks veya • Akut alevlenme ile

***Farmakolojik Tedavi**

İdiopatik pulmoner fibrozis hastalığında henüz küratif bir tedavi seçeneği bulunamamıştır. Güncel medikal tedavilere bakıldığında pirfenidon ve nintedanib pulmoner parankimal fibrozisin progresyonunu önlemeye yönelik kullanılan iki ajandır. Bu ilaçlar hastalığın tedavisinden çok fonksiyonel kaybın azaltılması, hastalık progresyonunu yavaşlatılması ve mortalitede kısmi azalmaya yönelik yararlar sağlamaktadır [70].

Hastalık tanısı koyulmuş, SFT parametlerine göre ağır hastalığı olmayan, pirfenidon ve nintedanib kullanımına kontrendike bir durumu olmayan hastalara bu konuda deneyimi olan merkezlerde konusunda uzman hekimler tarafından medikal tedavi başlanması ve düzenli takip edilmesi önerilmektedir[1].

Güncel bilgiler ışığında iki ilaç arasında seçim yapılması noktasında yeterli veri yoktur. İki ilaç arasında seçim yapılması hasta ve hekim tercihine bağlıdır. Burada en önemli parametreyi ilaç yan etkisi oluşturmaktadır. İlaç seçiminde nintedanib için karaciğer fonksiyon testi bozukluğu ve diyare; pirfenidon içinse bulantı-kusma ve döküntü göz önünde bulundurulmalıdır. Her iki ilaç hakkında detaylı bilgilerden aşağıda bahsedilmiştir.

Nintedanib :

Bir tirozin-kinaz inhibitörü olan nintedanib, antifibrotik etkisini Platelet-derive Growth Factor, Fibroblast Growth Factor ve Vasculer Endotelial Growth Factor üzerinden göstermektedir. Büyüme faktörlerinin inhibisyonu ile birlikte ekstraselüler matriks üretimini ve fibroblastların proliferasyonunu önlemekte; bunun sonucunda da fibrozisin progresyonunu yavaşlatmaktadır [76]. Mevcut bilgilerle değerlendirildiğinde ilacın asıl faydası solunum fonksiyon kaybında yavaşlamadır [77].

Bununla birlikte çalışmalarda, ilk akut alevlenmeye kadar geçen sürenin ilaç kullananlarda daha uzun olduğu ortaya konmuştur.

Bir faz 2 çalışma olan TOMORROW çalışmasında 432 İPF hastası dahil edilmiş ve klinik anlamlı sonuçlar gösterilmiştir. Hastalar 4 farklı nintedanib dozu ve plasebo grubu olarak bölünmüştür, 150 mg günde iki doz şeklinde verilen grupta plasebo koluna göre anlamlı düzeyde pulmoner fonksiyon kaybının az olduğu ve bu hastalarda alevlenme sayısının daha az olduğu gösterilmiştir [78].

TOMORROW çalışması sonrası yapılan iki faz 3 çalışmasının sonuçları da benzer şekilde solunum fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterir niteliktedir [77]. INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 çalışmalarına nintedanib ve plasebo gruplarında toplam 1066 hasta dahil edilmiştir. INPULSIS-1 çalışmasının sonuçlarına bakıldığında nintedanib kullanan grupta tedavi almayan gruba göre yıllık FVC'de 125.3 ml daha az kayıp olduğu gösterilmiştir. Fakat ilk atağa kadar geçen sürede her iki grup arasında farklılık olmadığı gözlemlenmiştir.

Benzer şekilde INPULSIS-2 çalışmasında tedavi almayan grupta tedavi alan gruba göre yıllık FVC kaybının 93.7 ml daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte tedavi alan grupta plasebo grubuna göre ilk atağa kadar geçen sürenin istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu gösterilmiştir.

Diğer bir tirozin-kinaz inhibitörü olan imatinib ile yapılmış olan ve 119 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar 96 hafta boyunca izlenmiş fakat tedavi alan grupta plasebo grubuna göre solunum fonksiyon testi, difüzyon kapasitesi sonuçları ve sağkalım üzerine anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir [79].

Nintedanib oral yolla günde iki kez kullanılan ve büyük çoğunluğu safra yoluyla atılan bir tirozin-kinaz inhibitörüdür. İlaç metabolizması ve atılımında safra önemli rol oynadığından hastalar karaciğer fonksiyon testleri açısından yakın izlenmelidir [80]. Özellikle ilaca başlamadan önce hastalardan bazal alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeyleri bakılmalıdır; hastalar tedavi başladıktan sonra belirli aralıklarla kontrole çağırılmalı ve enzim düzeyleri kontrol edilmelidir. Bilinen karaciğer hastalığı olan hastalarda tedavide farklı bir ajan düşünülmelidir. Ayrıca takipleri esnasında karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptanan hastalarda ya doz azaltılmasına gidilmeli ya da ilaç kesilmelidir.

Hafif ve orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç doz ayarlamasına gerek olmadığı gösterilmiştir fakat şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yeterli çalışma yapılmamıştır [80].

Metabolizmasında Glikoprotein-P ve CYP3A4 önemli olduğundan ilaç etkileşimi akılda tutulmalıdır. Özellikle antikoagülan kullanımı olan hastalarda kanama riski açısından dikkatli olunmalıdır.

İlacı bağı en sık yan etki diyaredir. Bununla birlikte karın ağrısı, bulantı-kusma ve karaciğer fonksiyon testi bozuklukları da yan etkiler arasındadır [77, 80]. İshal genellikle anti-diyaretik ilaçlarla kontrol altına alınabilse de bazen dozun azaltılması (100 mg oral 2*1) veya ilacın kesilmesi gerekmektedir.

Pirfenidon :

Pirfenidon etkisinin TGF-Beta üzerinden olduğu düşünölmektedir. İlaç TGF-Beta inhibisyonu ile birlikte fibroblastik hücrelerin miyofibroblast yönünde dönüşümünü ve fibroblast proliferasyonunu engellemektedir [81].

İlaç etkinliği ile ilgili ilk çalışma Japonlar tarafından yapılmıştır. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör, prospektif yapılmış olan çalışmaya dahil edilen hastaların boy ve kilolarına uygun dozda (1800 mg/gün) ilaç uygulanmış ve sonuçlar plasebo grubu ile kıyaslanmıştır [82]. Çalışmanın sonucunda ilaç alan grupta vital kapasitedeki kaybın ve alevlenmelerin plasebo grubuna göre daha az olduğu gösterilmiştir.

Pirfenidonun İPF' de kullanımı ile ilgili yapılmış olan ASCEND çalışmasında 555 hasta pirfenidon ve plasebo alacak şekilde randomize edilmiş ve hastalar 52 hafta boyunca izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda pirfenidon alan grupta FVC kaybının plasebo grubuna kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir. Nefes darlığı semptomunda iyileşme bildirilmezken; pirfenidon alan grupta 6 dakika yürüme mesafesindeki azalmanın daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sağkalım süresinin ilaç alan grupta daha uzun olduğu bildirilmiştir [82].

Bu konuda yapılmış olan diğer iki önemli çalışma CAPACITY 004 ve 006' dır [83]. CAPACITY 004 çalışmasına 435 hasta dahil edilmiş, hastalar pirfenidon 2403 mg/gün, 1197 mg/gün ve plasebo grubu olarak ayrılmış iken CAPACITY 006 çalışmasına ise 344 hasta alınmış ve 2403 mg/gün pirfenidon ile plasebo grubu karşılaştırılmıştır. 72 haftalık takip sonucunda her iki çalışmanın ortak sonuçlarına bakıldığında 2403 mg/gün pirfenidon alan grupta FVC kaybının daha az olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte difüzyon testi ölçümleri, nefes darlığı, egzersiz sırasında saturasyon düşüklüğü ve tomografi bulguları arasında anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir [83].

Pirfenidon günde 3 defa 267 mg (1 kapsül) oral kapsül olarak başlanır. Bir hafta sonra günde 3 defa 534 mg (2 kapsül) kapsüle ve 3. haftanın başından itibaren etkin doz olan 2403 mg/güne (801 mg kapsül 3*3 olacak şekilde) çıkılır [84].

İlaça bağı en sık görülen yan etkiler cilt ve gastrointestinal sistemde görülmektedir. Döküntü, fotosensitivite, bulantı, diyare, batında rahatsızlık hissi en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Bununla birlikte kaşıntı, baş ağrısı, halsizlik, kabızlık da ilaç kullanımına bağlı görülebilen yan etkilerdendir. İlaçların yemekler ile birlikte alınması ile gastrointestinal yan etkiler azaltılabilir[84, 85].

İlaç kullanımı ile birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde ilacın kesilmesine yol açabilecek yükselmeler görülebilmektedir. Bu sebeple ilk olarak ilaca başlamadan bazal karaciğer testlerine (AST, ALT, bilirubin düzeyleri) bakılmalıdır. Hastalara olası yan etkilerin takibi açısından ilk 6 ay ayda bir defa olmak üzere ve sonrasında 3 ayda bir düzenli karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır[84].

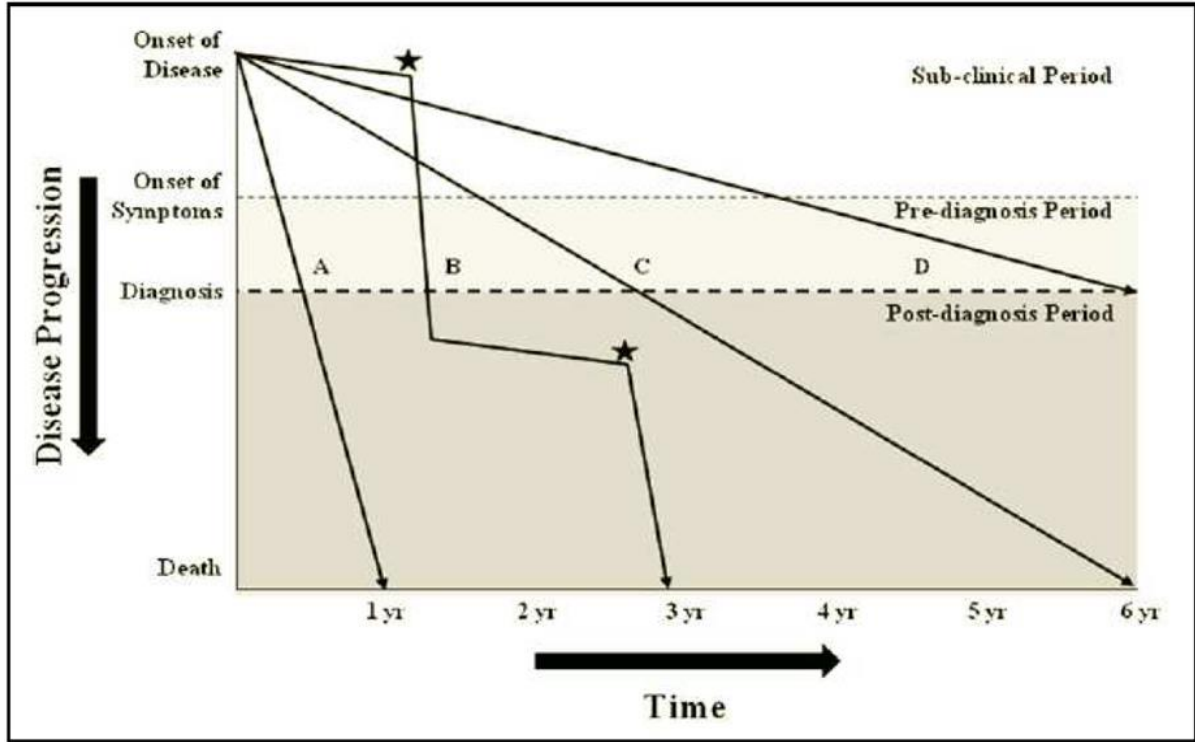
2.1.9. İzlem ve Prognozu Belirleyen Parametreler

İPF, mortalitesi yüksek, yaygın fibrozis ile seyreden bir akciğer hastalığıdır. Altmış beş yaş üzerinde her 1000 kişiden birinin İPF den etkilenmesi öngörülmektedir [1]. Yapılan bir çalışmada her yıl Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 50.000 kişinin hastalıktan etkilendiği gösterilmiştir [86]. Her ne kadar görülme sıklığının az olduğu düşünülüyorsa da mide, beyin ve testis tümörü görülme sıklığı ile benzerdir [87].

İPF, ortalama yaşam süresinin 2 ila 5 yıl arasında olduğu gösterilen, 5 kişiden sadece birinde beklenen yaşam süresinin 5 yıldan uzun olduğu mortal seyirli bir hastalıktır [1].

Klasik tabloda yavaş seyirli ilerleyici solunum yetmezliği ile giden bir hastalık olarak bilirse de solunumsal fonksiyon kaybının hızlı olduğu, alevlenmelerle seyreden, kısmen stabil seyreden değişik özellikte alt grupları tanımlanmıştır (Çizim 2.5) [1]. Günümüz verileri ışığında bakıldığında hastalık progresyonuna göre tedavi protokolleri farklı olmasa da İPF tanılı hastaların klinik, radyolojik ve solunumsal fonksiyonlarının takibinin beklenen sağkalım, hasta ve hastalık izlemleri, organ nakli için değerlendirme ve yönlendirme gibi parametrelerin değerlendirilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir [88].

İPF tanısı konulan hastalar belli sürelerle alanında uzman hekimler tarafından takip edilmelidir. Prognoz tayininde kullanılacak ve tedavi yönlendirmesi yapabilecek tek bir test bulunmamaktadır [89]. Bu sebeple hastaların demografik özellikleri, radyolojik, klinik, solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi gibi birden çok parametre ile değerlendirilmesi önerilmektedir.



Çizim 2.5.İPF’de hastalık progresyonundaki farklılıklar

İPF tanısı konulan hastalarda tedavi veya tedavisiz izlem kararı alınabilir, her iki durumda da uzmanlaşmış merkezlerde çeşitli takip parametrelerinin belli aralıklarla kontrol edilmesi gereklidir. Tedaviye başlanmadan önce hastalardan FVC ve DLCO içerecek şekilde solunum fonksiyon testi, yürüme mesafesi ve saptanan en düşük saturasyon değerini içerecek şekilde 6 dakika yürüme testi, kan gazı incelemesi, bazal hematolojik (hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP)), biyokimyasal (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri) ve sistemik hastalık tutulumu açısından Anti-nükleer antikor (ANA), Romatoid faktör (RF), Anti siklik sitrüllemiş peptid (Anti-CCP) gibi kan tetkikleri, akciğer grafisi, YÇBT, ekokardiyografi (EKO) istenmelidir. Tedavi altında izlenen hastalar en az 3 ayda bir, ağır fonksiyonel kayıp, ciddi fibrozis veya komorbiditeler nedeni ile tedavi verilemeyen hastalar 3-6 ay süre ile rutin takibe alınmalıdır.

Tedavi alan hastaların karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere solunum fonksiyon testleri ve yürüme testleri yapılmalıdır. Alevlenme ve klinik kötüleşme halinde hasta detaylı bir şekilde değerlendirilmeli bazal testlerin yanında klinik gereklilik halinde ileri incelemeler yapılmalıdır. Altta yatan ve kliniği kötüleştiren akut pulmoner emboli gibi vasküler patolojiler düşünüldüğünde BT-anjio gibi ek tetkikler yapılmalıdır [90-97].

Takip ve izlemde prognozun daha kötü olduğunu gösteren bulgular Çizelge 2.8 de gösterilmiştir [97-99].

1.YAŞ	<ul style="list-style-type: none"> • 50 yaş üzeri hastalar
2.CİNSİYET	<ul style="list-style-type: none"> • Erkek cinsiyet
3.SİĞARA KULLANIMI	<ul style="list-style-type: none"> • Maruziyet miktarı ve süresi
4.SEMPTOMATİK HASTA	<ul style="list-style-type: none"> • Dispne şiddetinde artış - mMRC skorunda artış • Öksürük şiddet ve sıklığı
5.FİZİK MUAYENE	<ul style="list-style-type: none"> • Çomak parmak varlığı
6.VÜCUT KİTLE ENDEKSİ	<ul style="list-style-type: none"> • <25 kg/m²
7.EK HASTALIK	<ul style="list-style-type: none"> • Akciğer malignitesi • Eşlik eden kardiyak hastalık • Pulmoner hipertansiyon
8.AKUT ALEVLENME	<ul style="list-style-type: none"> • İPF akut alevlenmesi ya da araya giren ek patolojiler
9. GÖRÜNTÜLEME	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrozis yaygınlığı
10.PATOLOJİ	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrozis yaygınlığı
11.SFT BULGULARI	<ul style="list-style-type: none"> • Başlangıç FVC değeri (<%50) • Başlangıç DLCO değeri (<%35) • Takip FVC değeri (altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de ≥ %10 kayıp) • Takip DLCO değeri (altı aydan daha uzun bir sürede DLCO'da ≥ %15 azalma)
12.6DAKİKA YÜRÜME TESTİ BULGULARI	<ul style="list-style-type: none"> • Başlangıç değeri (<250 metre) • Takip değeri (6 ayda 50 metre ve üzerinde kayıp) • Satürasyon değeri (egzersiz sonrası satürasyonun<%90 olması)

Çizelge 2.8.Prognozu etkileyen faktörler

İnsan vücudu tarafından üretilen, kan veya idrar, tükürük gibi vücut sıvılarında saptanabilen ve spesifik bir süreci, durumu veya hastalığın tanı ve teşhisinde kullanılan maddelere biyobelirteç ya da biyomarker denilmektedir. İdeal bir marker çeşitli özellikleri karşılamalıdır [100].

- Ölçülebilen düzeyde hastalık varlığında anormal derecede yüksek bulunmalıdır.
- Hastalık olmadığı durumlarda düzeyi yüksek saptanmamalıdır.

- Hastalık prognozu ve riskleri noktasında yönlendirici olmalıdır.
- Hastalığın evrelemesi ile birlikte düzeyi yönlendirici olmalıdır.
- Hastalık ile ilgili olası durumları önceden saptamada yol gösterici olmalıdır
(hastalığın nüksü gibi).
- Maliyet etkin, ulaşılabilir ve tekrarlanabilir nitelikte olmalıdır.

İPF için tanı ve izlemde kullanılacak çeşitli biyobelirteçler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Fakat güncel bilgiler ışığında yukarıda belirtilen kriterleri karşılayan hastalığa spesifik herhangi bir belirteç bulunamamıştır.

Tip-2 pnömosit hücreler tarafından üretilen KL-6 (Krebsvon den Lungen-6) ve KL-2 (Krebsvon den Lungen-2), sürfaktan proteini olan SP-A (sürfaktan protein-A)ve SP-D (sürfaktan protein-D), MMP-7 (matrix metalloproteinaz-7), Osteopontin, YKL-40 proteini, Club cell protein 16 (CC16) gibi belirteçler bakılmış ve üzerinde çalışmalar yapılmıştır [101-107].

İPF ve biyobelirteçler konusunda çok fazla sayıda çalışma yapılmış olsa da henüz uygun bir belirteç bulunamamıştır ve ideal bir biyobelirtecin özellikleri göz önüne alındığında bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İPF' de hastalık progresyonu ve mortalitesini öngörmeye çeşitli skorlama sistemleri yapılmıştır. Bunlar içerisinde Gender/G (Cinsiyet) - Age/A (Yaş) – Physiology Variables/P (Fiziyojik değerlendirme) modeli basit değerler ile mortaliteyi belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir [93].

2.1.10. Akut Alevlenme

İPF' de hastalık seyri kişiden kişiye göre farklılık göstermektedir bu nedenle hastalık progresyonunu önceden tahmin etmek güçtür. Kimi hastada hastalık daha yavaş seyirli iken kimi hastada agresif seyir gösterebilmektedir [108]. Akut alevlenmeler hastalarda ani klinik kötüleşme ile karşımıza çıkmakta ve mortalitenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır [109].

İPF akut alevlenme tanısı için üzerinde ortak kaniya varılmış kriterler olmasa da tanısında yol gösterici önemli bazı noktalar bildirilmiştir. Buna göre; daha önce tanısı konulmuş İPF hastalığı olan ya da yeni tanı alan, yeni ortaya çıkan veya kısa süre içinde kötüleşen nefes darlığı yakınması olan, BT' de yeni saptanan yaygın buzlu cam veya konsolide alanlar saptanan ve kardiyak yetmezlik ve enfeksiyon gibi bu bulgulara neden olabilecek patolojilerin dışlandığı hastada akut alevlenme düşünülmelidir [110].

Akut alevlenme etyolojisinde ortaya konmuş kesin bir neden yoktur. Etkenin saptanamadığı enfeksiyöz sebepler, kullanılan interferon gibi medikal tedaviler, reflüye sekonder mikroaspirasyonlara bağlı alveolar hasar, biyopsi, rezeksiyon gibi cerrahi girişimsel işlemler etyolojide suçlanmıştır [111-114].

Akut alevlenmelerin tedavisi konusunda ortaya koyulmuş bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte akut alevlenme düşünülen hastalar erken dönemde hastaneye yatırılmalı ve tedavi en kısa sürede başlanılmalıdır. Hastaneye yatırılan hastalara oksijen desteği sağlanmalı ve gereklilik halinde non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Yeterli kanıt olmasa da bu hastalara 0.5-1 gr/gün intravenöz metil prednizolon 3 gün süre ile (pulse) uygulanmalı ve sonrasında doz azaltılarak kesilmelidir. Etiyolojide suçlanan reflüye sekonder mikroaspirasyonlar göz önüne alındığında bu hastalara anti-reflü tedavi verilmelidir. Enfeksiyöz sebepler dikkate alındığında bu hastalara başlangıçta ampirik olmakla beraber klinik gereklilik halinde virüsler ve fırsatçı patojenlerde düşünülerek geniş spektrumlu tedaviler verilmesi önerilmektedir [115]. Ayrıca bu hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının olası zararları-reaksiyonları, artan maliyetler, antibiyotik direnci ve yol açtığı fırsatçı enfeksiyonların insidansında artış nedeni ile prokalsitonin değerlerine bakılarak tedavinin düzenlenebileceği görüşü ileri sürülmüştür.

Bu konuda yapılan bir çalışmada IPF alevlenme tanısı konan hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruptaki hastalara prokalsitonin düzeylerine bakılarak, diğer gruba ise lökosit sayısı gibi laboratuvar tetkiklerine göre tedavi verilmiştir. Çalışmanın sonucunda prokalsitonin bakılarak tedavi verilen grupta antibiyotik kullanım süresinin diğer gruba oranla anlamlı derecede daha kısa olduğu gösterilmiştir [116].

2.2. Öksürük

Öksürük, solunum sistemine zararlı partiküllerin girişini engelleyen ve solunum sisteminde oluşan sekresyonların solunum yolları ve akciğerlerden uzaklaştırılmasını sağlayan vücudun savunma mekanizmalarından biridir. Glottise karşı oluşturulmuş ekspiratuar bir manevradır. Hızlı ve derin olmak üzere inspirasyonu takiben glottis kapanır. Bununla birlikte abdomen ve torakal kasların kasılması; akciğere basınç artışı olarak yansır. Eş zamanlı subglottiste basınç yükselmesi meydana gelir. Basınç artışının devam etmesi ile glottis birden açılır ve hava patlayıcı vasıfta dışarı çıkar ve kişiye özgül öksürük sesi oluşur.

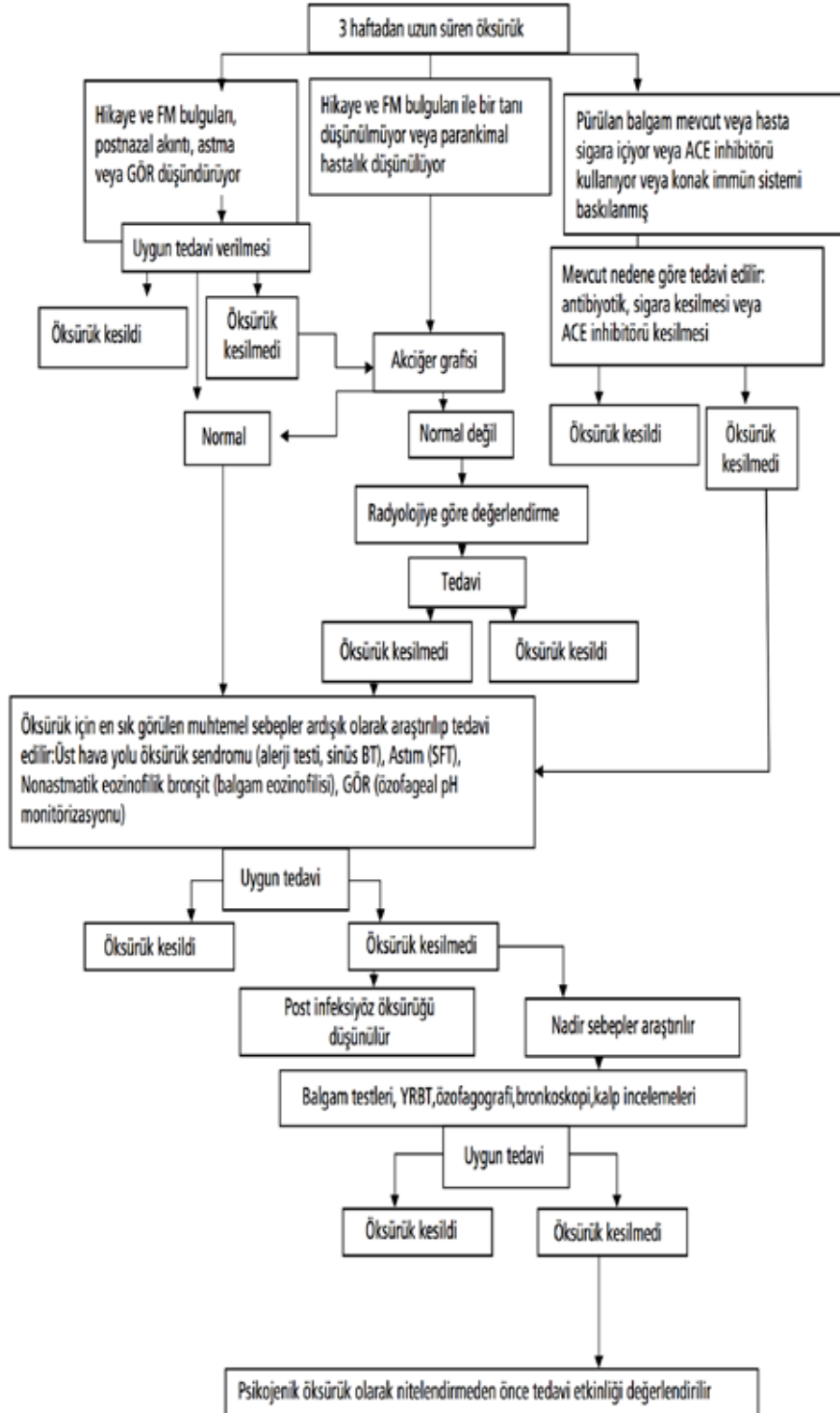
Öksürük; afferent ve efferent nöral yolların, hava yollarının ve kas sisteminin de içinde olduğu kompleks bir döngü ile oluşmaktadır [117].

Öksürüğe ait balgamlı ya da kuru vasıflı, sürekli ya da aralıklı, akut-subakut-kronik gibi çeşitli sınıflamalar bulunmaktadır. Öksürüğün akut-subakut-kronik olmak üzere süre ve etyolojisine yönelik bilgiler çizelge 2.9. da belirtilmiştir [117, 118].

	SÜRE	ETYOLOJİ
AKUT	3 haftadan kısa	Nezle, grip, pnömoni, sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli
SUBAKUT	3-8 hafta arası	Post infeksiyöz, sinüzit, allerjen veya iritan maruziyeti
KRONİK	8 haftadan uzun	Astım, üst solunum yoluna bağlı öksürük, gastroözefageal reflü hastalığı, laringo faringeal reflü, non-astmatik eozinofilik bronşit, ACE inhibitörleri, kronik idiyopatik öksürük, mesleki nedenlere bağlı kronik öksürük, kronik psikojenik öksürük, kronik akciğer hastalıklarına bağlı öksürük, nadir nedenler

Çizelge 2.9. Öksürüğün süreye göre sınıflandırılması

Kronik öksürüğe yaklaşım ve ayırıcı tanıda kullanılması gereken basamaklar Çizim 2.6 da özetlenmiştir [118].



Çizim 2.6. Öksürük tanı ve tedavi algoritması, ACCP rehberi, 2006.

İPF hastalarının büyük çoğunluğunda tanı anında öksürük semptomu vardır. Öksürüğün mekanizmasında ise periferik öksürük reseptörlerinin gerek mekanik gerekse de kimyasal yollar ile indüklenmesidir. Mekanik yolla uyarılma fibrozisin sebep olduğu yapısal distorsiyonun sonucudur. Kimyasal yolla uyarılmanın patogeneğinde ise inflamasyon yatmaktadır. Nitekim hem balgamda hem de bronş lavaj sıvısında inflamatuvar biyobelirteçlerin yüksek olması bu hipotezi destekler niteliktedir [119, 120]. Bununla birlikte mukus üretimi ve mevcut mukusun temizlenmesi de öksürüğün mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Bununla ilgili olarak havayollarındaki müsin kodlayan MUC5B gen polimorfizmi hastalığın gelişimi ve şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [121].

İPF hastalarında öksürük genellikle kuru vasıflıdır, egzersiz ile tetiklenir ve genellikle de tedaviye yanıtıdır. Öksürük öyküsünde sigara kullanımı olmayan ve ileri evre hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Prognostik belirteçlerinden biri olan öksürük mortaliteyi ve transplanta gidecek süreyi göstermede yararlıdır [6].

Öksürük İPF hastalarında görülen önemli semptomlardan biri olması nedeni ile hastalık dışı öksürük sebeplerinin de bu hastalarda bilinmesi önem arz etmektedir. Yapılmış olan bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında öksürüğün hastalık dışı nedene bağlı olduğu gösterilmiştir. Gastro-özefageal reflü, öksürük varyant astım, üst hava yolu öksürük sendromu ve ilaç kullanımının bu hastalarda öksürüğe yol açabileceği bildirilmiştir [122].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Şubat 2017 – Temmuz 2017 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, İPF tanısı almış, rutin kontrol için gelen 20 hasta dahil edildi. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı(KÜ GOKAEK Proje No: 201/367). Çalışmaya alınması planlanan hastalara çalışmanın amacı ve yöntemlerini anlatan bilgilendirme formu okutuldu ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaş üstü olmak
2. Klinik, radyolojik ve/veya patolojik olarak IPF tanısı almış olmak
3. Son üç ay içerisinde IPF atağı geçirmemiş olmak
4. Son bir ay içerisinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş olmak
5. Öksürük nedeni olabilecek ACE inhibitörü, beta bloker gibi ilaçları kullanmamış veya en az bir ay önce kesmiş olmak
6. Antiasit, proton pompası inhibitörü, H2 reseptör blokeri gibi ilaçları kullanmamış veya son üç aydır kullanmıyor olmak
7. Herhangi bir antitussif ilaç kullanımı olmamak
8. Evde uzun süreli oksijen tedavisi gereksinimi olmamak
9. Eşlik eden astım ve KOAH gibi hava yolu hastalığı bulunmamak
10. Araştırmaya katılmayı kabul etmek

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

1. Son üç ay içerisinde IPF atağı geçirmiş olmak
2. Son bir ay içerisinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak
3. Antitussif ilaç kullanmak
4. Antiasit, proton pompası inhibitörü, H2 reseptör blokeri kullanmak
5. Eşlik eden KOAH, astım gibi hava yolu hastalığı olmak
6. Eşlik eden malignitesi olmak

3.2. Çalışma Planı ve Kullanılan Yöntemler

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim seviyesi, sigara alışkanlığı, ek hastalık öyküsü, mesleki maruziyetleri, aile öyküsü, semptom sorgulaması, aşı uygulamaları, uygulanmış tanıtıcı ve tedavi işlemleri) ve antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi) değerlendirildi. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, çomak parmak ve fibrotik ral varlığı başta olmak üzere patolojik bulgular kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın boyun karesine (kg/m^2) oranı ile hesaplandı.

Hastaların demografik bilgilerini, hastalık süreleri ve tedavilerini içeren başlangıç değerlendirmesini takiben öksürük şiddetlerini değerlendirmek üzere Visual Analogue Scale (VAS) uygulandı (Resim 3). Bu skalada 40 mm ve aşağısını işaretleyen hastalar öksürük yakınması olmayan, 40 mm üstünü işaretleyenler ise öksürük yakınması olan hastalar olarak değerlendirildi.

Her iki grupta Leicester Öksürük Anketi (LÖA), reflü semptom sorgulama anketi, Beck depresyon anketi, St. George's yaşam kalitesi anketi ve uyku kalitesi indeksi değerlendirilerek gruplar arasında farklılık olup olmadığı incelendi. Ayrıca IPF hastalarında prognoz belirteci olarak kullanılan GAP skorları (Gender: Cinsiyet, Age: Yaş, Physiological evaluation: Solunum testleri) hesaplanarak, öksürük varlığı ile prognostik belirteçler arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Spirometri ve karbon monoksit difüzyon testi değerleri için hastaların kontrol başvuruları sırasında yapılmış olan veriler kullanıldı.

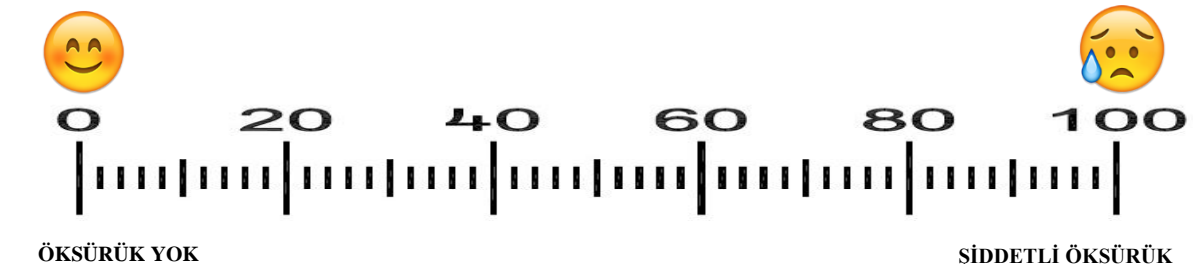
3.3. Çalışma Ölçümleri

3.3.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Çalışmada, solunum fonksiyon testi, ZAN marka (Germany) solunum fonksiyon testi cihazı ile "American Thoracic Society" kriterlerine göre uygulandı. Spirometri günlük olarak flowsensör ile otomatik kalibre edildi. Test öncesinde her katılımcıya testin yapılışı anlatıldı. Katılımcılar 15 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda en az 3 test yapıldı. Kabul edilebilir 3 manevranın (En iyi iki FVC ve FEV₁ ölçümü arasındaki farkın ≤ 200 mL olması) sağlanması için test en fazla 8 kez tekrarlandı. Buna rağmen geçerli manevra elde edilemediğinde ya da hasta yorulduğunda test sonlandırıldı. Solunum fonksiyon testinde FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ile DLCO parametreleri değerlendirildi.

3.3.2. Visual Analog Scale

Şiddeti sayısal olarak ölçülemeyen öksürük, ağrı gibi yakınmaların değerlendirilmesi açısından kullanılan VAS skalası için 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazıldı ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istendi (Çizim 3.1). Öksürüğün hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın öksürük şiddetini belirlemek için kullanıldı, klinik anlamlı öksürük varlığı için sınır değer 40 mm olarak kabul edildi.



Çizim 3.1 : Visual Analog Skala

3.3.3. Leicester Öksürük Anketi

Leicester öksürük anketi (Ek-1); kronik öksürüğün yaşam kalitesi üzerinde etkisini araştırmaya yönelik geliştirilmiş kısa, uygulaması kolay, geçerliliği olan bir ankettir [123]. Fiziksel, psikolojik ve sosyal olmak üzere 3 alan ve 19 konuyu içermektedir. Bu ankette hastalar soruları kendileri yanıtlar; kendilerine sorun olarak belirlediği konuları seçer ve onlara atfedilen öneme göre sıralar. Konular klinik mantık kullanılarak alanlara ayrılmıştır. Yedi birimli Likert ölçeği değerlendirmek için kullanılır. Yüksek puan daha iyi sağlık durumunu gösterir. Toplam puan 3 alanın (fiziksel, psikolojik ve sosyal alan) toplamıdır. LÖA'nin diğer yaşam-kalitesi anketleri ve öksürüğün ağırlık düzeyi ölçümlerine kıyasla geçerlilik değerlendirmesi daha yaygındır [123].

3.3.4. Uyku, Depresyon, Reflü ve Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketleri

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Ek-2), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir [124]. Sorulara 0 ile 3 arasında puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini göstermektedir. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilir. Sonrada 7 komponentin puanları toplanır. Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) (Ek-3); depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve güdüselle belirtileri ölçmek üzere geliştirilmiş 21 sorudan oluşan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Her sorunun puanı 0-4 arasında değişmekte olup ölçeğin toplam puanı 0-63 arasında değişebilmektedir. Yirmi bir ve üzerindeki puanlar orta şiddette ya da ağır depresyonun varlığına işaret etmektedir [125].

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (Ek-4) ; hastalık şiddetinin daha geniş ve duyarlı saptanması için geliştirilmiş bir ankettir [126]. Hastalığın yaşam kalitesi üzerine olan etkileri semptom, aktivite ve etki olmak üzere 3 bölümde incelenmektedir. SGRQ 76 sorudan oluşmaktadır. Sıfır ile 100 puan arasında bir skalası vardır. Sıfır mükemmel sağlık durumunu, 100 ise en kötü hastalık durumunu ifade etmektedir.

Reflü sorgulama anketi (GERDQ) (Ek-5); reflü olasılığı olanlarda 6 başlık altında son bir hafta içerisinde olan semptom sıklığının skorlamasını yapmakta kullanılmaktadır [127]. GERDQ anketinde son bir haftadaki semptom sıklığı sorgulanmıştır. Her soruya verilen puanlar toplanıp toplam skor elde edilmektedir (0-18). Ayrıca 5 ve 6 sorulardan elde edilen puan toplamı impakt skorudur (0-6). İmpakt skorunun 3 veya daha fazla olması kişinin reflüden çok etkilendiğini göstermektedir [128].

3.3.5 GAP Skoru

GAP indeksi; hastanın cinsiyeti, yaşı ve fizyolojik parametrelerinin birlikte kullanıldığı ve İPF hastalarında mortaliteyi öngörmede kullanılan klinik skorlamadır [93]. Çizim 3.2' de GAP skoru (Gender: Cinsiyet, Age: Yaş, Physiological evaluation: Solunum testleri) parametreleri ve puanlamaya ait karşılıkları gösterilmiştir.

GAP SKORU		SKOR
<i>CİNSİYET</i>	ERKEK	1
	KADIN	0
<i>YAŞ</i>	60 YAŞ VE ALTI	0
	60 – 65	1
	65 YAŞ ÜSTÜ	2
<i>FVC DEĞERİ</i>	%75 ÜSTÜ	0
	%75 - %50	1
	%50 ALTI	2
<i>DLCO DEĞERİ</i>	%55 ÜZERİ	0
	%55 - % 36	1
	%35 VE ALTI	2
	DLCO YAPAMADI	3

Çizim 3.2. GAP skoru

3.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.th - 75.th persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız gruplarda t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ile, kategorik değişkenler için Fisher Exact kıkare ve Monte Carlo kıkare testi ile test edildi. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

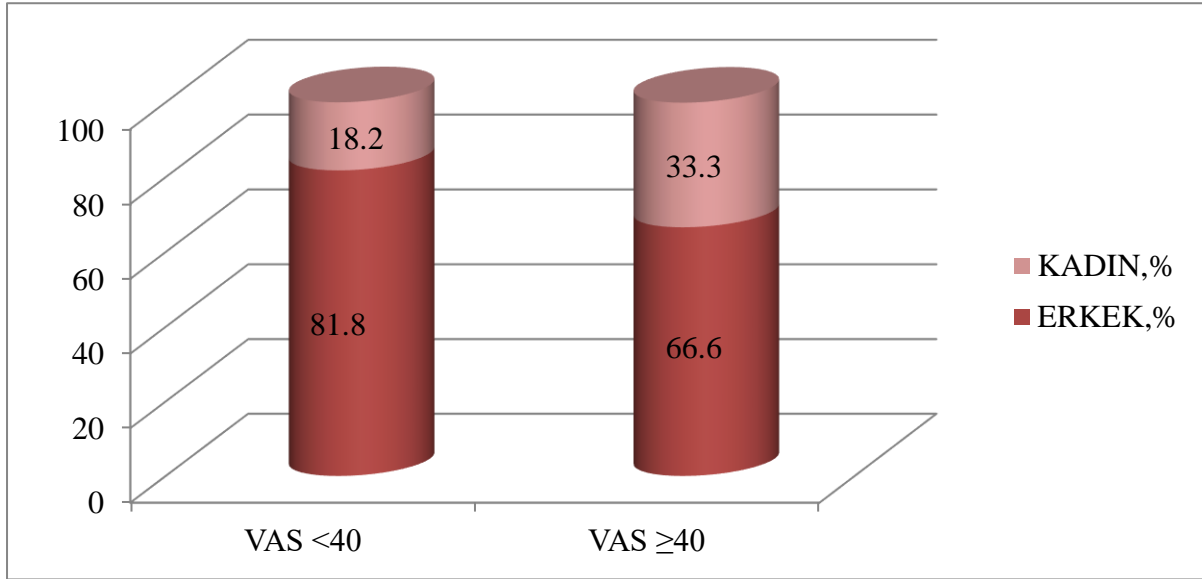
4. BULGULAR

Çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 5'i (%25) kadın, 15'i (%75) erkek olmak üzere toplam 20 olgu alındı. İPF tanısı ile takipte olan hastalara uygulanan Visual Analog Skala sonrası VAS skoru 40'ın altında olan hastalar öksürük negatif grup; 40 ve üzeri skoru olan grup öksürük pozitif grup olarak ayrıldı. 20 hastanın 11'inde öksürük belirgin iken, diğer grupta semptom az ya da hiç yoktu. Olgulara ait demografik bilgiler ve solunum testi parametreleri Çizim 4.1' de gösterilmiştir.

OLGULARA AİT DEMOGRAFİK VERİLER	ORTALAMA ± STANDART SAPMA
YAŞ, yıl	69,4 ± 6,4
BOY, cm	167,4 ± 9,4
AĞIRLIK, kg	75,2 ± 12,2
VÜCUT KİTLE ENDEKSİ, kg/m ²	26,95 ± 4,419
ODA HAVASI SATURASYON, %	93,60 ± 3,283
FEV ₁ , L	1,91 ± 0,56
FEV ₁ , %	70,87 ± 17,21
FVC, L	2,17 ± 0,67
FVC, %	64,44 ± 16,6
FEV ₁ /FVC, %	86,94 ± 7,79
DLCO, %	39,28 ± 12,84

Çizim 4.1. Olgulara ait demografik veriler

Gruplara göre cinsiyet dağılımları benzerdi (Çizim 4.2.).



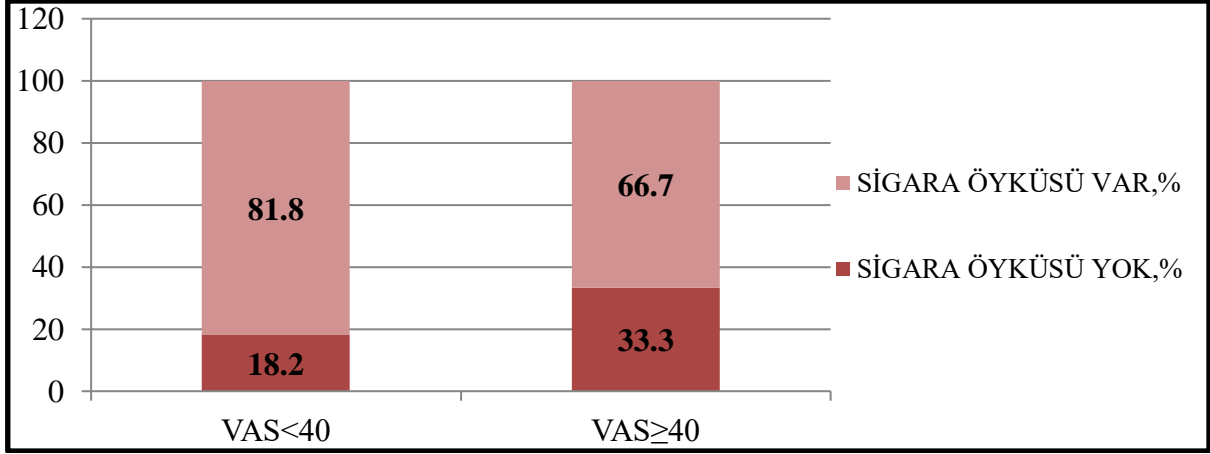
Çizim 4.2. Gruplara göre cinsiyet dağılımları, %

Çalışmaya katılan tüm olguların %70'i ilköğretim, %10'u ise ortaokul ve üzeri eğitim düzeyinde idi. Gruplara göre eğitim seviyesi dağılımları Çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Gruplara göre eğitim seviyesinin değerlendirilmesi, n (%)

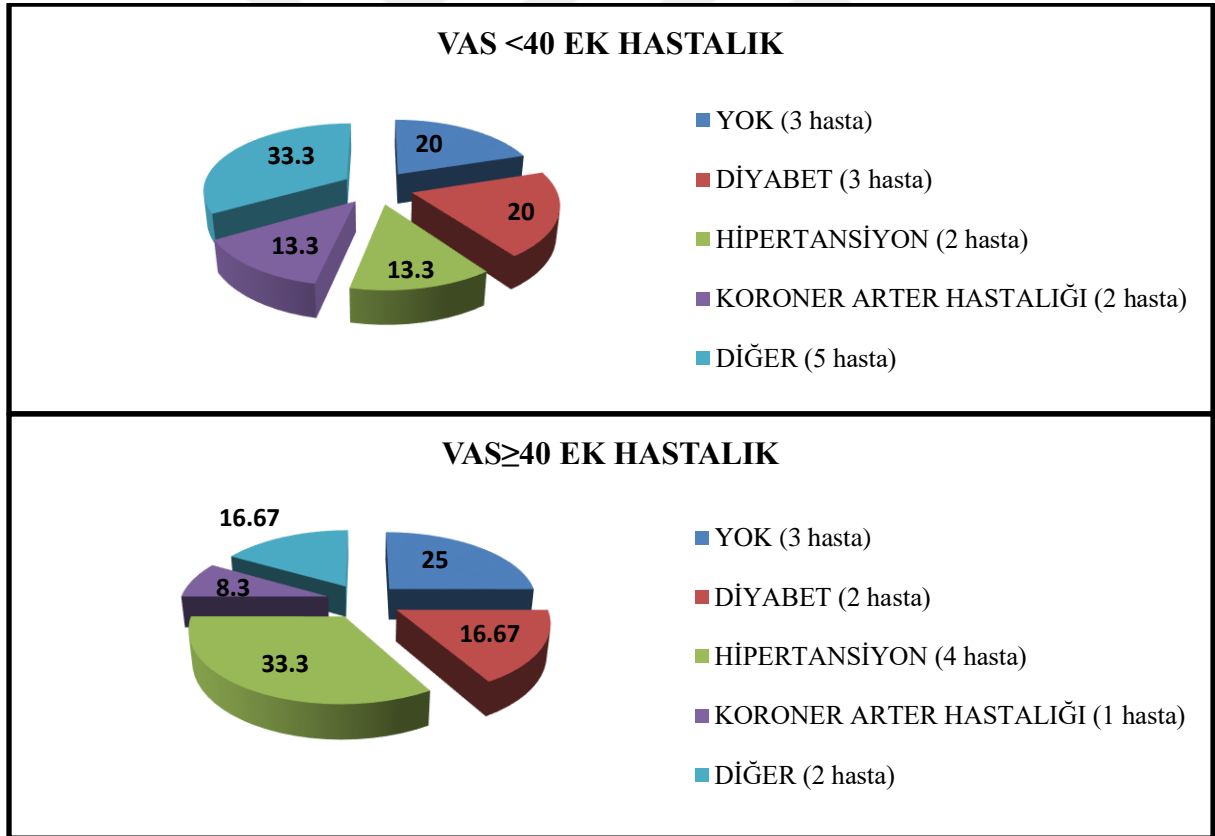
EĞİTİM SEVİYESİ	VAS<40	VAS ≥40	TOPLAM
Okur yazar, n(%)	1 (%5)	3 (%15)	4 (%20)
İlkokul, n(%)	8 (%40)	6 (%30)	14 (%70)
Lise, n(%)	1 (%5)	0 (%0)	1 (%5)
Üniversite, n(%)	1(%5)	0 (%0)	1 (%5)

Çalışmaya katılan hastaların sigara içme alışkanlığına bakıldığında grupta 15 kişinin(%75) daha önce sigara kullandığı ve bıraktığı, 5 kişinin ise (%25) öyküsünde sigara kullanımının olmadığı görüldü. Aktif sigara içen hasta yoktu. Gruplar arasında sigara kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,6$). Gruplara göre sigara içme oranları Çizim 4.3'de gösterilmiştir.



Çizim 4.3. Gruplara göre sigara içme alışkanlıkları, %

14 hastada ek hastalık tespit edildi. En sık izlenen ek hastalıklar diyabet ve hipertansiyondu. Grupların İPF dışı ek hastalık öykülerine ait veriler Çizim 4.4'de gösterilmiştir.



Çizim 4.4. Grupların ek hastalık öyküleri dağılımı, %

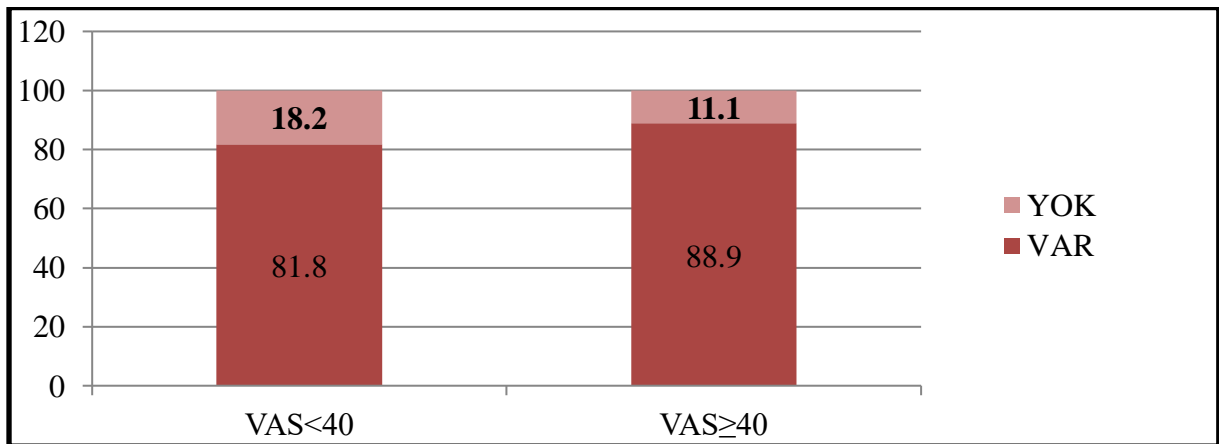
Hastalar interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili mesleki maruziyet öyküsü açısından değerlendirildi. Anamnezinde sigara kullanımı olmayan 3 hastada mesleki maruziyet olmadığı, 1 hastada asbest, 1 hastada ise kömür tozu ile birlikte ağaç tozu maruziyeti olduğu görüldü. Grupların mesleki maruziyet öyküleri ve sayılarına ilişkin veriler Çizelge 4.2’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2.Gruplara göre mesleki maruziyet sayıları, n

MESLEKİ MARUZİYET	VAS <40	VAS ≥40
ASBEST	2	1
SİLİKA	0	0
KÖMÜR TOZU	1	2
METAL TOZU	2	0
AĞAÇ TOZU	2	2
BOYA/KİMYASAL MADDE	3	2
KUŞ	0	0
KÜF	0	0
MARUZİYET YOK	5	4

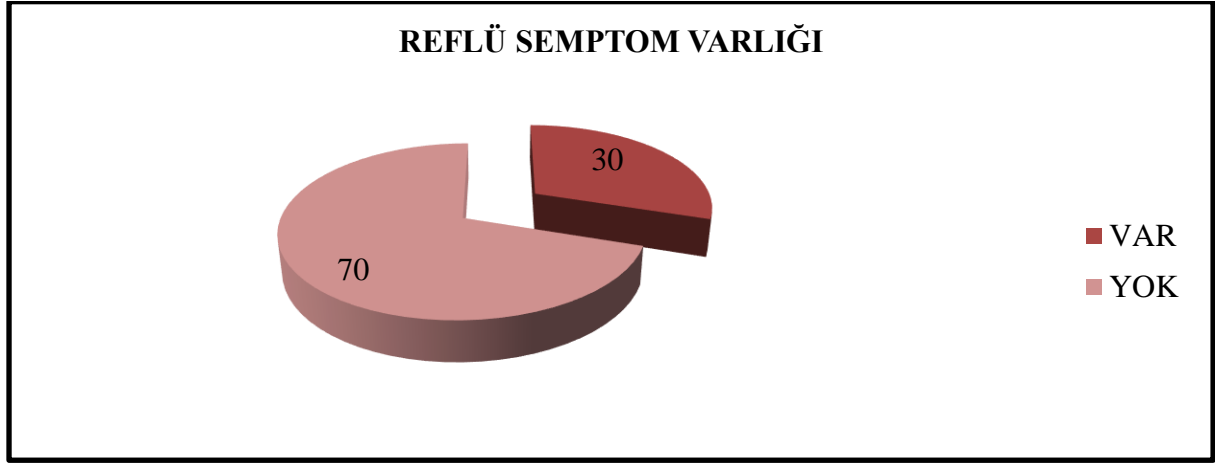
Ailede IPF öyküsü 20 hastadan bir tanesinde mevcut olup genetik değerlendirme yapılamadı.

Hastaların 17’sinde (% 85) nefes darlığı mevcut olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,0). Gruplara göre nefes darlığı semptomunun dağılımını Çizim 4.5’de gösterilmiştir.

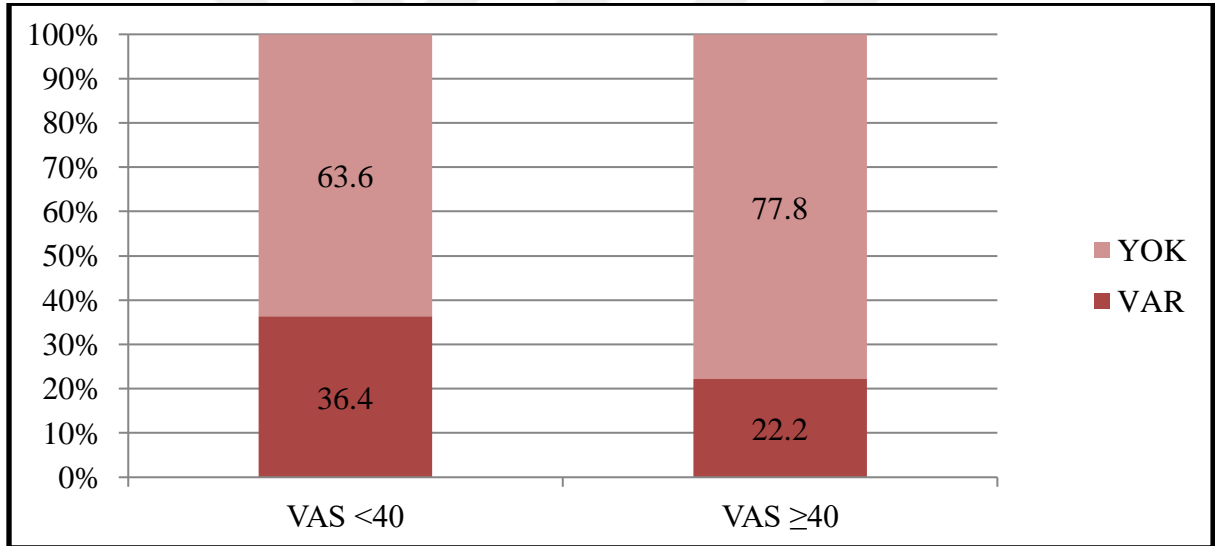


Çizim 4.5. Gruplara göre nefes darlığı semptomunun dağılımını, %

Reflü semptomları olup olmadığı hastalara sorulduğunda, hastaların %30'unda (6 hasta) reflü semptomu olduğu görüldü (Çizim 4.6.). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Çizim 4.7.) (p=0,6).



Çizim 4.6. Tüm popülasyonda reflü semptomlarının varlığı,%



Çizim 4.7. Gruplara göre reflü semptom varlığı,%

Olguların fizik muayenelerinde tüm hastalarda bilateral velcro raller işitildi. Çomak parmak 7 hastada (%35) tespit edildi. Çomak parmak varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,64). Gruplara göre olguların dağılımı Çizelge 4.3'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Gruplara göre çomak parmak varlığı

ÇOMAK PARMAK	VAS<40	VAS≥40	TOPLAM
VAR	3 (%15)	4 (%20)	7 (%35)
YOK	8 (%40)	5 (%25)	13 (%65)

mMRC skorlaması sonucunda olguların büyük çoğunluğunun skorunun mMRC 2 ve üzerinde olduğu; her iki grupta skorların benzer olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan hastaların yarısına daha önce aşı uygulanmıştı. Olgulara bir yıl önceki influenza ve pnömokok aşı uygulamaları soruldu. Aşı uygulamaları Çizelge 4.4’de gösterilmiştir. Gruplar arasında her iki aşı içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (influenza için p=0,6, pnömokok için p=0,3).

Çizelge 4.4. Çalışmaya alınan hastaların aşı uygulamaları, n, %

AŞI	İNFLUENZA	İNFLUENZA	PNÖMOKOK	PNÖMOKOK
	(+)	(-)	(+)	(-)
SAYI, %	7 (%35)	13 (%65)	5 (%25)	15 (%75)

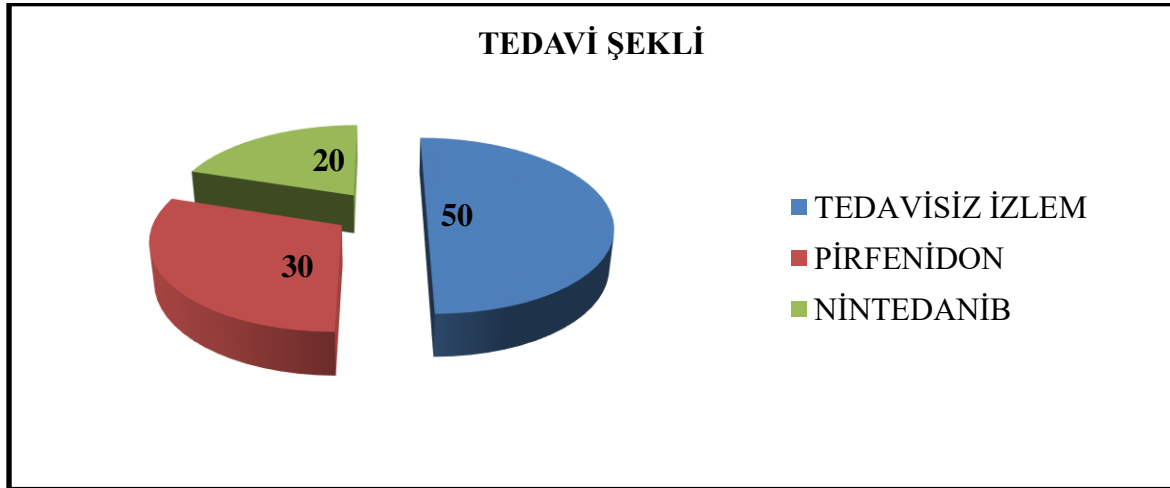
Tanısal aşamada hastalara uygulanan işlemler sorgulandığında 12 hastaya (%60) bronkoskopi yapıldığı ve 4 hastaya açık akciğer biyopsisi ile tanı koyulduğu görüldü.

Daha önce steroid kullanım oranlarına bakıldığında; olguların %20’sinin daha önce steroid tedavisi aldığı görüldü. Steroid kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Çizelge 4.5.) (p=1,00).

Olguların almakta olduğu tedaviler açısından değerlendirildiğinde; hastaların %50’sinin (10 hasta) tedavisiz izlendiği, %30’unun (6 hasta) Pirfenidon kullandığı, %20’sinin (4 hasta) ise Nintedanib tedavisi aldığı görüldü (Çizim 4.10.). Gruplar arasında almış oldukları tedavi açısından anlamlı farklılık olmadığı izlendi (Çizelge 4.6) (p=0,7).

Çizelge 4.5. Olguların steroid tedavi anamnezine göre dağılımı

		VAS<40	VAS≥40
ÖYKÜDE STEROİD KULLANIMI VAR	n	2	2
	%	18,2	22,2
ÖYKÜDE STEROİD KULLANIMI YOK	n	9	7
	%	81,8	77,8



Çizim 4.8. Olguların tedavi protokolleri açısından dağılımı, %

Çizelge 4.6. Gruplar arası tedavi dağılımı, n, %

TEDAVİ		VAS<40	VAS≥40	TOPLAM
TEDAVİSİZ İZLEM	SAYI	5	5	10
	YÜZDE	%45,5	%55,6	%50
PİR FenİDON	SAYI	3	3	6
	YÜZDE	%27,3	%33,3	%30
NİNTEDANİB	SAYI	3	1	4
	YÜZDE	27,3	11,1	%20
TOPLAM	SAYI	11	9	20
	YÜZDE	%100	%100	%100

Çalışmaya alınan hastaların sadece bir tanesinin pulmoner rehabilitasyon programına dahil edildiği ve sadece bir tanesine akciğer nakli önerildiği görüldü.

VAS skoruna göre (Grup-1 VAS<40, Grup-2 VAS≥40) iki gruba ayrılan hastaların tümüne Leicester Öksürük Anketi, Gastroözefageal Reflü Anketi, Pittsburgh Uyku Kalitesi Anketi, St. George Solunum Anketi (SGRQ) ve Beck Depresyon Anketi uygulandı.

Solunum fonksiyon testi bulgularına bakıldığında; VAS≥40 olan hastalarda DLCO, FVC ve FEV1 değerleri diğer gruba göre daha düşük olmakla birlikte farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Olguların SFT bulguları Çizelge 4.7’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Olgulara ait solunum fonksiyon testi parametreleri

SFT BULGULARI	VAS<40	VAS≥40	p
FVC, L	2,24 ± 0,75	2,08 ± 0,58	0,6
FVC, %	66,17 ± 20,3	62,31 ± 11,43	0,6
FEV₁, L	1,98 ± 0,65	1,83 ± 0,44	0,5
FEV₁, %	71,43 ± 20,81	70,19 ± 12,68	0,9
FEV₁/FVC, %	87,80 ± 7,86	85,87 ± 8,03	0,6
DLCO, %	43,01 ± 15,39	34,73 ± 7,27	0,2

VAS skoru 40’ın altında olan grupta Leicester Öksürük Anketi puanı daha yüksek bulundu (Öksürük baskın grup 86±24,9 - diğer grup 111±18,9) ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0,02). VAS skoru ile Leicester Öksürük Anketinin korele olduğu görüldü. VAS≥40 olan grupta Beck depresyon skorlarının orta-ağır depresyon ile uyumlu olduğu izlendi. Fakat anket puanlarının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,4). Pittsburgh Uyku Kalitesi Anketi ortalamaları her iki grupta da kötü uyku kalitesi ile uyumlu bulunmakla birlikte VAS≥40 olan grupta diğer gruba göre daha yüksek tespit edildi. Fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,1).

Her iki grubun Leicester Öksürük, Beck Depresyon ve Pittsburgh Uyku Kalitesi Anketi sonuçları Çizelge 4.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8.Gruplar arası Leicester Öksürük, Beck Depresyon ve Pittsburgh Uyku Kalitesi Anketi sonuçları

	VAS<40	VAS≥40	p
LEICESTER ÖKSÜRÜK ANKETİ	111,63 ± 18,87	86,11 ± 24,87	0,02
BECK DEPRESYON ANKETİ	18 ± 11,86	22 ± 10,74	0,4
PİTSBURGH UYKU KALİTESİ ANKETİ	5,81 ± 6,27	10 ± 4,74	0,1

Hastalara uygulanan reflü sorgulama ve SGRQ yaşam kalitesi anketi sonuçları Çizelge 4.9’ da belirtilmiştir. Gruplar arasında reflü anket puanları ve SGRQ aktivite, etki ve toplam skorlar açısından fark izlenmezken SGRQ anketinin semptom skorunda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,04).

Çizelge 4.9. Olguların reflü ve SGRQ yaşam kalitesi anketi sonuçları

	Medyan (25.-75. persentil)	p değeri
REFLÜ ANKETİ	2,5 (0- 9,75)	0,9
SGRQ AKTİVİTE	874,1 (465,82-956,7)	0,8
SGRQ ETKİ	872,6 (412,65 – 1299,15)	0,5
SGRQ SEMPTOM	344,8 (270,8 – 487,63)	0,04
SGRQ TOPLAM	2106,5 (1214,85 – 2683,33)	0,6

Gruplar arasında GAP skorları açısından anlamlı farklılık izlenmedi. $VAS \geq 40$ olan grupta 9 hastadan 2' sinde, $VAS < 40$ olan grupta ise 11 hastadan 2' sinde difüzyon testine kooperasyon sağlanamadığı için GAP skoru hesaplaması yapılamadı. GAP skoru hesaplanan hastalara ait veriler Çizelge 4.10' da verilmiştir.

Çizelge 4.10. Gruplara ait GAP skoru değerleri ve hastalık evreleri

GAP SKORU SONUÇ			
EVRE (PUAN)	1 (0-3)	2 (4-5)	3 (6-8)
ÖKSÜRÜK POZİTİF GRUP	1	3	3
ÖKSÜRÜK NEGATİF GRUP	3	3	3

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada İPF hastalarında öksürük varlığının Leicester Öksürük Anketi ve SGRQ Yaşam Kalitesi Anketinin semptom bölümü ile korele olduğu bulunmuştur. Öksürük olan grupta solunum fonksiyonları daha düşük, Beck depresyon skorları daha yüksek ve uyku kalitesi daha düşük olmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel anlam taşıyan düzeye ulaşmamıştır.

İnterstisyel akciğer hastalıkları, basit inflamasyondan fibrozise kadar çeşitli derecelerde akciğer parankim ve hava yollarını etkileyen birçok hastalıktan oluşmaktadır. İlaçların, çevresel ve mesleki faktörlerin etkilediği, kollajen doku hastalıkları gibi sebebi bilinen grubun yanında etyolojisinde kesin bir faktörün ortaya konmadığı idiyopatik interstisyel pnömoniler olarak adlandırılan grup yer almaktadır. Bu grup içerisinde İPF en sık görülen alt gruptur [62]. Hastalarda en sık semptomlar nefes darlığı ve kuru vasıflı öksürük olmaktadır [1]. Birçok hasta göğüs hastalıkları kliniğine öksürük ile başvurmakta ve %70-85 hastada tanı anında öksürük vardır [129].

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. Çalışmamızda hastaların %80’inde farklı derecelerde öksürük olduğu görülmüştür. Öksürük genellikle tedaviye yanıt vermemekte ve hastalarda yaşam kalitesini kötü etkilemektedir [130].

Öksürük hastalığın progresyonunda tek başına bir belirteç olarak kullanılabilme ve transplantasyon veya mortaliteyi belirlemede yol gösterici olabilmektedir [6]. Öksürük toplumda sık görülen bir semptom olduğundan İPF hastalarında hastalıktan bağımsız öksürük nedeni olabilecek patolojilerin ortaya konması da önem taşımaktadır. Yapılmış olan bir çalışmada hastaların yarısında öksürüğe sebep olabilecek ek patolojiler saptanmıştır. En sık gözlenenler reflü, öksürük varyant astım, üst hava yolu öksürük sendromu ve ilaçlar olarak bildirilmiştir [122]. Bu çalışmaya öksürük nedeni olabilecek ek hastalığı, ilaç kullanım öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir. Bununla birlikte hastaların %30’ u (6 hasta) semptom sorgulaması sırasında reflü yakınmalarının olduğunu ifade etmiş fakat gruplar arasında bu açıdan fark bulunmamıştır.

Leicester öksürük anketi; kronik öksürüğün yaşam kalitesi üzerinde etkisini araştırmaya yönelik geliştirilmiş kısa, uygulaması kolay, geçerliliği olan bir ankettir [123]. 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 VAS skoru ile LÖA' nin bu hastalarda öksürük sıklığını saptamada etkin olduğu gösterilmiştir [130]. Ülkemizde Havlucu ve arkadaşları tarafından 100 hasta ile validasyonu yapılmış, dilimizde geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir[131]. Çalışmamızda hastalar öksürük varlığı açısından VAS skoruna göre iki gruba ayrılmış ve gruplar arasında Leicester Öksürük Anket puanlarının anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur. 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. Hasta tarafından uygulanabilen, uygulaması kolay ve kısa bir anket olan bu anketin öksürük değerlendirilmesi için kullanılmasının bu semptomun ciddiyeti açısından ek bilgi sağlayacağı ve hekimin öksürük semptomu farkındalığını artırarak semptom palyasyonunda dolayısıyla hastanın yaşam kalitesi belirteçlerinde iyileşmeye yol açacağı düşünülmektedir.

Gastro-özefageal reflü, İPF hastalarında normal popülasyona nazaran daha sık görülmektedir [113]. Reflünün sebep olduğu mikroaspirasyonlar ile hastalık gelişimi arasında ilişki olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında reflüye sekonder eroziv özefajitin pulmoner fibrozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [132]. Ayrıca reflü bildirilen hastalara uygulanan funduplikasyon operasyonundan sonra reflünün tedavi edildiği; bununla birlikte İPF prognozunun yavaşladığı gösterilmiştir[133]. Etki mekanizması henüz ortaya konmuş olmasa da, PPI kullanan hastalarda pulmoner fonksiyonlarının stabil seyrettiğini, atak sayısının azaldığını ve sağ kalımın uzadığını bildiren yayınlar mevcuttur [113, 134]. Bununla birlikte yakın zamanda 624 hasta ile yapılan bir çalışmada İPF'de PPI kullanımının hastalığın gidişatını etkilemediği aksine bu hastalarda akciğer enfeksiyonu sıklığında artışa neden olduğu bildirilmiştir [135]. Bu çalışmaya reflü tedavisinin öksürük yakınmasını etkileyebileceği düşüncesiyle anti-reflü tedavi kullanan hastalar dahil edilmemiştir. İPF hastaları ile yapılan diğer çalışmada özefagus pH monitorizasyonu ile hastaların %80-90'ında reflü saptanmış fakat bu hastaların sadece %25-50'sinde semptom olduğu görülmüştür [136].

İPF tanılı 40 hastanın ve 50 gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada, hastaların tükürük ve bronş lavaj sıvılarında safra asiti ve pepsin araştırılmış; İPF tanılı hastaların bronş lavajında ve tükürük sıvılarındaki safra asiti ve pepsin düzeylerinin; sağlıklı bireylerinkinden anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir (İPF hastaları bronş lavajı: safra asiti : %62 – pepsin düzeyi: %67, tükürük: safra asiti : %61 – pepsin düzeyi: %68; Sağlıklı bireyler bronş lavajı: safra asiti : %25 – pepsin düzeyi: %25, tükürük; safra asiti : %33–pepsin düzeyi: %36) [137]. Çalışmamızda reflü varlığı açısından pH monitorizasyonu yapılmamıştır. Kliniğimizde İPF tanılı hastalara rutin olarak anti-asit tedavi verilmemektedir. Bununla birlikte semptom sorgulaması sırasında reflü semptomu olduğunu ifade eden hastalar bu açıdan değerlendirilmiş ve uygun tedavi planlanmıştır. Reflü semptom sorgusunun yanı sıra reflü anket skorları açısından da öksürük yakınması olan ve olmayan hastalar arasında bir farklılık izlenmemiştir. Bu nedenle öksürük olan grupta semptom sıklığının reflü varlığı ile açıklanamayacağı düşünülmektedir.

Nefes darlığı ile beraberinde fonksiyonel kapasite ve egzersiz kapasitesinde azalma yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmaların neticesinde yaşam kalitesini en çok bozan faktörün nefes darlığı semptomu olduğu gösterilmiştir [5, 138]. Yapılan bir çalışmada dispne hissi ile yaşam kalitesinin bozulduğu ve depresif semptomların görüldüğü bildirilmiştir [139]. St. George's Respiratory Questionnaire; hastalık şiddetinin daha geniş ve duyarlı saptanması için geliştirilmiş bir ankettir. Hastalığın yaşam kalitesi üzerine olan etkileri semptom, aktivite ve etki olmak üzere 3 bölümde incelenmektedir. Çalışmamızda öksürük olan grupta SGRQ anketinin semptom skorunun diğer gruba öre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. İPF hastalığına özgül geliştirilmiş yaşam kalitesi anketi yoktur. Çalışmamızda bir kontrol grubu olmamakla birlikte öksürük varlığı ve SGRQ semptom skoru ilişkisinin ortaya konması SGRQ anketinin İPF hastalarında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İPF tanısı ile takip edilen hastalarda panik, kaygı ve korkunun sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastalarda depresyon ve anksiyete ile ilişkili yapılan çalışmalarda Hastane Anksiyete Depresyon (HADS) skalasının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir [140, 141]. Uzun dönemde nefes darlığı ve öksürük varlığı ile birlikte klinik kötüleşme halinde hastalarda anksiyete ve depresyonun arttığı gösterilmiştir.

Avustralya’ da 102 katılımcı ile yapılan bir çalışmada hastalar başlangıç ve takipte (12±3) Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği değerlendirmesine tabi tutulmuş, 20 hastada (%21) uzun dönem anksiyete olduğu ve bunların %75’ inin anksiyolitik tedavi almadığı görülmüştür. Uzamış anksiyetenin başlangıçtaki nefes darlığı derecesi, ek oksijene ihtiyaç, ek komorbidite ve şiddetli öksürük ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %13’ündatakipte HADS skorunda kötüleşen anksiyete ilişkili değişiklik saptanmış ve bu kötüleşme 12 aylık takipte öksürük şiddetinde ve nefes darlığında artışa bağlanmıştır. On dört hastada uzamış depresyon tespit edilmiş ve çok değişkenli analizde başlangıç öksürük şiddetindeki artışın depresyon için bağımsız bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Başlangıca göre takiplerde öksürük şiddetinde 10 mm’lik artışın olmasının uzun dönem depresyon riskini %45 oranında artırdığı bildirilmiştir [142]. Çalışmamızda her iki grupta da ortalama Beck Depresyon Skalası sonucu 19.8 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde çalışmaya alınan İPF tanılı hastalarda orta düzeyde depresyon olduğu saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmasa da öksürük semptomu olan grupta depresyon skorlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Özellikle semptom şiddeti artmış olan İPF tanılı hastalarda depresyon ve anksiyete sorgulamasının hastaların tedavi uyumunu artırmak açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

İPF’de mortalite ve morbidite yüksektir ve ortalama sağ kalım 2.3 ile 3.5 yıl arasındadır. Klinik seyir ve prognoz bireyler arasında farklılık gösterebilir [88]. Bu durum prognozu tahmin etmede ve tedavi planlanmasında zorluklara neden olmaktadır. Bu sebeple yaş, cinsiyet, radyolojik değerlendirme, öksürük gibi prognostik faktörler kullanılarak hastalığın klinik seyri öngörülmeye çalışılmıştır [143]. Ley ve arkadaşları tarafından 2012 yılında hastalık prognozunu öngörmede 4 parametrelili GAP skoru (Gender: Cinsiyet, Age: Yaş, Physiological evaluation: Solunum testleri) geliştirilmiştir [93]. 1262 hastanın dahil edildiği çalışmada (Evre-1 760 hasta, Evre-2 455 hasta ve Evre-3 47 hasta) Grup-3’teki hastaların sağkalımının Grup-1 ve Grup-2’ye kıyasla belirgin düşük olduğu gözlenmiş. GAP skoru kullanılarak yapılan 54 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada Evre-3 hastalarda Pulmoner HT sıklığının arttığı ve mMRC skorunda 1 yılda değişkenliğin daha fazla olduğu gösterilmiştir [144].

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

İkinci olarak hastaların bir kısmının antifibrotik tedavi kullanıyor olmasının öksürük sıklığını etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Fakat hastaların yarısının tedavi almıyor olması ve kullanılan tedavi açısından gruplar arasında fark olmaması nedeniyle tedavinin çalışma bulgularını anlamlı etkilemediği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, İPF tanılı hastalarda öksürük varlığının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, uyku bozuklukları ve depresyon sıklığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. İPF gibi kronik ve ilerleyici bir hastalıkta temel tedavi hedefi hastalık progresyonunun yavaşlatılmasıdır. Bu amaçla kullanılan antifibrotik tedavilerin öksürük semptom kontrolüne etkisi ortaya konamamıştır. Bu hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek için öksürük ve nefes darlığı başta olmak üzere semptom farkındalığını artırmanın ve semptomların palyasyonuna yönelik tedavi seçeneklerini değerlendirmenin, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu artıracakları düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak çok merkezli ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İPF sebebi bilinmeyen, prognozu kötü, akciğerde ilerleyici fibrozis ile seyreden kronik bir hastalıktır. Genellikle ileri yaş erkek cinsiyeti etkilemektedir ve ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalans 100000 de 5 olarak bulunmuştur. Hastalarda en sık semptomlar kuru öksürük ve nefes darlığıdır. Ortaya konulmuş spesifik bir neden olmaması ve sağ kalımın tanı konulduktan sonra 3-5 yıl olması nedeni ile erken tanı ve tedavi açısından önemli bir hastalıktır. Bu çalışmada İPF tanılı hastalarda öksürüğün yaşam kalitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmamız ve literatür bilgilerinin ışığında;

- Öksürüğü olan ve olmayan grup arasında yaş, cinsiyet, demografik bulgular açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Eğitim seviyesinin tüm popülasyon göz önüne alındığında okur yazar ve ilkokul mezunu olduğu saptanmıştır
- Sigara kullanım öyküsünün gruplar arasında benzer olduğu gösterilmiştir. Etyolojide sigaranın önemi göz önüne alındığında çalışmamızda hastaların %75'inde sigara maruziyetinin olduğu dikkat çekmektedir.
- Hastaların %85'inde nefes darlığı ve %80'inde öksürük semptomu olduğu görülmüştür.
- Hastalığın takip ve izleminde solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi önem arz etmektedir. Çalışmaya alınan ve solunum testi, difüzyon testine koopere olan tüm hastalarda difüzyon kapasitesinin çeşitli oranlarda azalmış olduğu izlenmiştir.
- Öksürük anamnezi sorgulanıp VAS skalasına göre hastalar 2 gruba ayrıldığında öksürük baskın grupta Leicester Öksürük Anketi skorunun daha düşük olduğu gösterilmiştir.
- Beck Depresyon Skoru ile değerlendirildiğinde her iki grupta da orta düzeyde depresyon olduğu saptanmıştır. Öksürük olan grupta anket skorları daha yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır.
- Hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi açısından uygulanan SGRQ anketi sonucunda öksürük baskın grupta semptom skorunun yüksek olduğu ve etkilenmenin daha fazla olduğu gösterilmiştir.
- Her iki grupta da uyku kalitesinde kötüleşme olduğu tespit edilmiş, öksürük baskın grupta daha yüksek skorlar elde edilmekle birlikte fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

- İPF tanısı ile takip edilen hastaların en sık başvuru semptomlarından biri olan öksürüğün bu hastalarda yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmak adına uzun süreli, geniş olgu sayılı ve çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Raghu G., Collard H. R., Egan J. J. ve diğerleri, *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(6): p. 788-824.
2. Musellim B., Okumus G., Uzaslan E. ve diğerleri, *Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey*. Clin Respir J, 2014. **8**(1): p. 55-62.
3. *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): p. 646-64.
4. Meltzer E. B., Noble P. W., *Idiopathic pulmonary fibrosis*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 8.
5. Glaspole I. N., Chapman S. A., Cooper W. A. ve diğerleri, *Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the Australian IPF Registry*. Respirology, 2017. **22**(5): p. 950-956.
6. Ryerson C. J., Abbritti M., Ley B. ve diğerleri, *Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis*. Respirology, 2011. **16**(6): p. 969-75.
7. Oldham J. M., Noth I., *Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral*. Respir Med, 2014. **108**(6): p. 819-29.
8. Collard H. R., Tino G., Noble P. W. ve diğerleri, *Patient experiences with pulmonary fibrosis*. Respir Med, 2007. **101**(6): p. 1350-4.
9. Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. ve diğerleri, *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(2): p. e3-19.
10. Katzenstein A. L., Myers J. L., *Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria*. Am J Surg Pathol, 2000. **24**(1): p. 1-3.
11. Raghunath S., Rajagopalan S., Karwoski R. A. ve diğerleri, *Quantitative stratification of diffuse parenchymal lung diseases*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e93229.
12. Hutchinson J., Fogarty A., Hubbard R. ve diğerleri, *Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review*. Eur Respir J, 2015. **46**(3): p. 795-806.
13. Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A. ve diğerleri, *Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece*. Respir Med, 2009. **103**(8): p. 1122-9.
14. Kim D. S., Collard H. R., King T. E., Jr., *Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(4): p. 285-92.
15. Kropski J. A., Blackwell T. S., Loyd J. E., *The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2015. **45**(6): p. 1717-27.
16. Tang Y. W., Johnson J. E., Browning P. J. ve diğerleri, *Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(6): p. 2633-40.
17. Wolters P. J., Collard H. R., Jones K. D., *Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis*. Annu Rev Pathol, 2014. **9**: p. 157-79.
18. Funke M., Geiser T., *Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now!* Swiss Med Wkly, 2015. **145**: p. w14139.
19. Okumuş G.N., Bingöl Z. (Ed), *Türk Toraks Derneği İdiopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu, Patogenez ve Risk Faktörleri*. 2018.
20. Coultas D. B., Zumwalt R. E., Black W. C. ve diğerleri, *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(4): p. 967-72.
21. Miyake Y., Sasaki S., Yokoyama T. ve diğerleri, *Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan*. Ann Occup Hyg, 2005. **49**(3): p. 259-65.
22. Checa M., Hagood J. S., Velazquez-Cruz R. ve diğerleri, *Cigarette smoke enhances the expression of profibrotic molecules in alveolar epithelial cells*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0150383.
23. Cisneros-Lira J., Gaxiola M., Ramos C. ve diğerleri, *Cigarette smoke exposure potentiates bleomycin-induced lung fibrosis in guinea pigs*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003. **285**(4): p. L949-56.
24. Noth I., Zhang Y., Ma S. F. ve diğerleri, *Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(4): p. 309-317.
25. Peljto A. L., Zhang Y., Fingerlin T. E. ve diğerleri, *Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. JAMA, 2013. **309**(21): p. 2232-9.
26. Raghu G., Freudenberger T. D., Yang S. ve diğerleri, *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 136-42.
27. Fahim A., Dettmar P. W., Morice A. H. ve diğerleri, *Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study*. Medicina (Kaunas), 2011. **47**(4): p. 200-5.

28. Baumgartner K. B., Samet J. M., Coultas D. B. ve diğerleri, *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study*. Collaborating Centers. Am J Epidemiol, 2000. **152**(4): p. 307-15.
29. Naik P. K., Moore B. B., *Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis*. Expert Rev Respir Med, 2010. **4**(6): p. 759-71.
30. Martinez F. J., Chisholm A., Collard H. R. ve diğerleri, *The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches*. Lancet Respir Med, 2017. **5**(1): p. 61-71.
31. Tabak L., İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Genel Yaklaşım. Özlü T, Metintaş M., Karadağ M, Kaya A. (Ed) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. 2011
32. Guiot J., Moermans C., Henket M. ve diğerleri, *Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Lung, 2017. **195**(3): p. 273-280.
33. Ley B., Brown K. K., Collard H. R., *Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014. **307**(9): p. L681-91.
34. Lama V. N., Martinez F. J., *Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases*. Clin Chest Med, 2004. **25**(3): p. 435-53, v.
35. Jazek V F. C., Michaljenic A, Jezkova L. , *The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis*. Bull Eur Physiopatol Respir, 1980: p. 711-20.
36. Tabak L. Parankim Hastalıklarında Solunum Fonksiyon Testleri. In: Solunum Fonksiyon Testleri, Saryal S, Ulubay G (eds). Aves Yayıncılık, Ankara 2012; 185-90
37. Miki K., Maekura R., Hiraga T. ve diğerleri, *Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Med, 2003. **97**(5): p. 482-90.
38. Cottin V., Crestani B., Valeyre D. ve diğerleri, *Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines*. Eur Respir Rev, 2014. **23**(132): p. 193-214.
39. Funke-Chambour M., Azzola A., Adler D. ve diğerleri, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment*. Respiration, 2017. **93**(5): p. 363-378.
40. Robalo Cordeiro C., Campos P., Carvalho L. ve diğerleri, *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 Patologica*. Rev Port Pneumol (2006), 2016. **22**(2): p. 112-22.
41. Brix N., Rasmussen F., Poletti V. ve diğerleri, *Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Med Case Rep, 2016. **19**: p. 61-4.
42. *Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL*. Eur Respir J, 1990. **3**(8): p. 937-76.
43. Wells A. U., *The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease*. Eur Respir Rev, 2010. **19**(117): p. 237-41.
44. Kebbe J., Abdo T., *Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy*. J Thorac Dis, 2017. **9**(Suppl 10): p. S996-S1010.
45. Ravaglia C., Bonifazi M., Wells A. U. ve diğerleri, *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): p. 215-27.
46. Noble P. W., Homer R. J., *Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis*. Clin Chest Med, 2004. **25**(4): p. 749-58, vii.
47. Meltzer EB, Noble PW. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (eds). Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th edition. New York: Mc Graw Hill; 2008.1143-60.
48. Simler N. R., Brenchley P. E., Horrocks A. W. ve diğerleri, *Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia*. Thorax, 2004. **59**(7): p. 581-5.
49. Rogliani P., Mura M., Assunta Porretta M. ve diğerleri, *New perspectives in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Ther Adv Respir Dis, 2008. **2**(2): p. 75-93.
50. Maher T. M., Wells A. U., Laurent G. J., *Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms?* Eur Respir J, 2007. **30**(5): p. 835-9.
51. Chung J. H., Lynch D. A., *The value of a multidisciplinary approach to the diagnosis of usual interstitial pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis: radiology, pathology, and clinical correlation*. AJR Am J Roentgenol, 2016. **206**(3): p. 463-71.
52. Esposito D. B., Lanes S., Donneyong M. ve diğerleri, *Idiopathic pulmonary fibrosis in united states automated claims. Incidence, prevalence, and algorithm validation*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(10): p. 1200-7.

53. Flaherty K. R., King T. E., Jr., Raghu G. ve diğerleri, *Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis?* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(8): p. 904-10.
54. Lynch D. A., Godwin J. D., Safrin S. ve diğerleri, *High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(4): p. 488-93.
55. Pezzuto G., Claroni G., Puxeddu E. ve diğerleri, *Structured multidisciplinary discussion of HRCT scans for IPF/UIP diagnosis may result in indefinite outcomes.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2015. **32**(1): p. 32-6.
56. Souza C. A., Muller N. L., Lee K. S. ve diğerleri, *Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients.* AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(4): p. 995-9.
57. Wells A. U., *Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis.* Eur Respir Rev, 2013. **22**(128): p. 158-62.
58. Flaherty K. R., Thwaite E. L., Kazerooni E. A. ve diğerleri, *Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications.* Thorax, 2003. **58**(2): p. 143-8.
59. Sumikawa H., Johkoh T., Colby T. V. ve diğerleri, *Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival.* Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(4): p. 433-9.
60. Lynch D. A., *interstitial lung disease.* Eur Respir Monograph 2000: p. 29-54.
61. Kayacan O., *diffüz interstisyel akciğer hastalıklarına yaklaşım.* Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2004. **52**(3): p. 285-299.
62. American Thoracic S., European Respiratory S., *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 277-304.
63. Kinder B. W., Collard H. R., Koth L. ve diğerleri, *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?* Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(7): p. 691-7.
64. Romagnoli M., Nannini C., Piciocchi S. ve diğerleri, *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders?* Eur Respir J, 2011. **38**(2): p. 384-91.
65. Vassallo R., Ryu J. H., *Smoking-related interstitial lung diseases.* Clin Chest Med, 2012. **33**(1): p. 165-78.
66. Salisbury M. L., Myers J. L., Belloli E. A. ve diğerleri, *Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go.* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(6): p. 690-699.
67. Travis W. D., Costabel U., Hansell D. M. ve diğerleri, *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(6): p. 733-48.
68. O'Reilly K. M., McLaughlin A. M., Beckett W. S. ve diğerleri, *Asbestos-related lung disease.* Am Fam Physician, 2007. **75**(5): p. 683-8.
69. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N., Raghu G., Anstrom K. J. ve diğerleri, *Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis.* N Engl J Med, 2012. **366**(21): p. 1968-77.
70. Raghu G., *Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years.* Eur Respir J, 2017. **50**(4).
71. Wiertz I. A., Wuyts W. A., van Moorsel C. H. M. ve diğerleri, *Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis.* Respiriology, 2018. **23**(3): p. 311-317.
72. Ferreira A., Garvey C., Connors G. L. ve diğerleri, *Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response.* Chest, 2009. **135**(2): p. 442-447.
73. Holland A. E., Hill C. J., Conron M. ve diğerleri, *Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease.* Thorax, 2008. **63**(6): p. 549-54.
74. Nishiyama O., Kondoh Y., Kimura T. ve diğerleri, *Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Respiriology, 2008. **13**(3): p. 394-9.
75. Dr. Remzi BAĞ D. E. K., *İdiopatik Pulmoner Fibrozis.* 2017: p. 77.
76. Wollin L., Wex E., Pautsch A. ve diğerleri, *Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.* Eur Respir J, 2015. **45**(5): p. 1434-45.
77. Richeldi L., du Bois R. M., Raghu G. ve diğerleri, *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.* N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2071-82.
78. Richeldi L., Costabel U., Selman M. ve diğerleri, *Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis.* N Engl J Med, 2011. **365**(12): p. 1079-87.

79. Daniels C. E., Lasky J. A., Limper A. H. ve diğerleri, *Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(6): p. 604-10.
80. *Nintedanib*. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM461143.pdf>
81. Conte E., Gili E., Fagone E. ve diğerleri, *Effect of pirfenidone on proliferation, TGF-beta-induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts*. Eur J Pharm Sci, 2014. **58**: p. 13-9.
82. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. ve diğerleri, *Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2010. **35**(4): p. 821-9.
83. Noble P. W., Albera C., Bradford W. Z. ve diğerleri, *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*. Lancet, 2011. **377**(9779): p. 1760-9.
84. *Pirfenidone*. (US Food and Drug Administration (FDA) approved product information.). <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM573096.pdf>
85. Valeyre D., Albera C., Bradford W. Z. ve diğerleri, *Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respirology, 2014. **19**(5): p. 740-7.
86. Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. ve diğerleri, *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(7): p. 810-6.
87. *International Agency for Research on Cancer*. Cancer incidence in five continents [cited 2016 Oct 1]; Available from: http://www.iarc.fr/en/publicati-ons/pdfsonline/epi/sp164/CI5volX_Full.pdf.
88. Ley B., Collard H. R., King T. E., Jr., *Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(4): p. 431-40.
89. Ley B., Bradford W. Z., Vittinghoff E. ve diğerleri, *Predictors of mortality poorly predict common measures of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(6): p. 711-8.
90. du Bois R. M., Weycker D., Albera C. ve diğerleri, *Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(4): p. 459-66.
91. du Bois R. M., Weycker D., Albera C. ve diğerleri, *Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(9): p. 1231-7.
92. Ley B., Bradford W. Z., Weycker D. ve diğerleri, *Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2015. **45**(5): p. 1374-81.
93. Ley B., Ryerson C. J., Vittinghoff E. ve diğerleri, *A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis*. Ann Intern Med, 2012. **156**(10): p. 684-91.
94. Mura M., Porretta M. A., Bargagli E. ve diğerleri, *Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study*. Eur Respir J, 2012. **40**(1): p. 101-9.
95. Nathan S. D., du Bois R. M., Albera C. ve diğerleri, *Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Med, 2015. **109**(7): p. 914-22.
96. Swigris J. J., Wamboldt F. S., Behr J. ve diğerleri, *The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference*. Thorax, 2010. **65**(2): p. 173-7.
97. Wells A. U., Desai S. R., Rubens M. B. ve diğerleri, *Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(7): p. 962-9.
98. King T. E., Jr., Toozé J. A., Schwarz M. I. ve diğerleri, *Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(7): p. 1171-81.
99. Mejia M., Carrillo G., Rojas-Serrano J. ve diğerleri, *Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2009. **136**(1): p. 10-15.
100. Kohno N., Awaya Y., Oyama T. ve diğerleri, *KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease*. Am Rev Respir Dis, 1993. **148**(3): p. 637-42.
101. Buendia-Roldan I., Ruiz V., Sierra P. ve diğerleri, *Increased expression of CC16 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. PLoS One, 2016. **11**(12): p. e0168552.
102. Fujishima S., Shiomi T., Yamashita S. ve diğerleri, *Production and activation of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin 1) in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Arch Pathol Lab Med, 2010. **134**(8): p. 1136-42.

103. Sarıaydın M S. U. S., *İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında prognoz belirteçleri var mı ?*. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 2014. **2**: p. 327-332.
104. Takahashi F., Takahashi K., Okazaki T. ve diğerleri, *Role of osteopontin in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001. **24**(3): p. 264-71.
105. Tzouveleakis A., Kouliatsis G., Anevlavis S. ve diğerleri, *Serum biomarkers in interstitial lung diseases*. Respir Res, 2005. **6**: p. 78.
106. Vuorinen K., Myllarniemi M., Lammi L. ve diğerleri, *Elevated matrilysin levels in bronchoalveolar lavage fluid do not distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from other interstitial lung diseases*. APMIS, 2007. **115**(8): p. 969-75.
107. Wakamatsu K., Nagata N., Kumazoe H. ve diğerleri, *Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Investig, 2017. **55**(1): p. 16-23.
108. Fujimoto H., Kobayashi T., Azuma A., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis*. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2015. **9**(Suppl 1): p. 179-185.
109. Ryerson C. J., Cottin V., Brown K. K. ve diğerleri, *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm*. Eur Respir J, 2015. **46**(2): p. 512-20.
110. Collard H. R., Ryerson C. J., Corte T. J. ve diğerleri, *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(3): p. 265-75.
111. Bando M., Ohno S., Hosono T. ve diğerleri, *Risk of Acute Exacerbation After Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease*. J Bronchology Interv Pulmonol, 2009. **16**(4): p. 229-35.
112. Kim D. S., Park J. H., Park B. K. ve diğerleri, *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features*. Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 143-50.
113. Raghu G., Yang S. T., Spada C. ve diğerleri, *Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series*. Chest, 2006. **129**(3): p. 794-800.
114. Selman M., *A dark side of interferon-gamma in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis?* Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(7): p. 945-6.
115. Inchingolo R., Condoluci C., Smargiassi A. ve diğerleri, *Are newly launched pharmacotherapies efficacious in treating idiopathic pulmonary fibrosis? Or is there still more work to be done?* Expert Opin Pharmacother, 2017. **18**(15): p. 1583-1594.
116. Ding J., Chen Z., Feng K., *Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis*. Int J Med Sci, 2013. **10**(7): p. 903-7.
117. Irwin R. S., Boulet L. P., Cloutier M. M. ve diğerleri, *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians*. Chest, 1998. **114**(2 Suppl Managing): p. 133S-181S.
118. Pratter M. R., *Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2006. **129**(1 Suppl): p. 72S-74S.
119. Birring S. S., Parker D., McKenna S. ve diğerleri, *Sputum eosinophilia in idiopathic pulmonary fibrosis*. Inflamm Res, 2005. **54**(2): p. 51-6.
120. Veeraraghavan S., Latsi P. I., Wells A. U. ve diğerleri, *BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia*. Eur Respir J, 2003. **22**(2): p. 239-44.
121. Scholand M. B., Wolff R., Crossno P. F. ve diğerleri, *Severity of cough in idiopathic pulmonary fibrosis is associated with MUC5B genotype*. Cough, 2014. **10**: p. 3.
122. Madison J. M., Irwin R. S., *Chronic cough in adults with interstitial lung disease*. Curr Opin Pulm Med, 2005. **11**(5): p. 412-6.
123. Birring S. S., Prudon B., Carr A. J. ve diğerleri, *Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ)*. Thorax, 2003. **58**(4): p. 339-43.
124. Buysse D. J., Hall M. L., Strollo P. J. ve diğerleri, *Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample*. J Clin Sleep Med, 2008. **4**(6): p. 563-71.
125. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M. ve diğerleri, *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
126. Jones P. W., Quirk F. H., Baveystock C. M. ve diğerleri, *A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(6): p. 1321-7.
127. Ponce J., Garrigues V., Agreus L. ve diğerleri, *Structured management strategy based on the Gastro-oesophageal Reflux Disease (GERD) Questionnaire (GerdQ) vs. usual primary care for GERD: pooled analysis of five cluster-randomised European studies*. Int J Clin Pract, 2012. **66**(9): p. 897-905.
128. Jones R., Coyne K., Wiklund I., *The gastro-oesophageal reflux disease impact scale: a patient management tool for primary care*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **25**(12): p. 1451-9.

129. Crystal R. G., Fulmer J. D., Roberts W. C. ve diğerleri, *Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects*. Ann Intern Med, 1976. **85**(6): p. 769-88.
130. Key A. L., Holt K., Hamilton A. ve diğerleri, *Objective cough frequency in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Cough, 2010. **6**: p. 4.
131. Kurhan F., Goktalay T., Havlucu Y. ve diğerleri, *The validity and reliability of the Turkish version of the Leicester Cough Questionnaire in COPD patients*. Turk J Med Sci, 2018. **48**(4): p. 811-816.
132. el-Serag H. B., Sonnenberg A., *Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans*. Gastroenterology, 1997. **113**(3): p. 755-60.
133. Linden P. A., Gilbert R. J., Yeap B. Y. ve diğerleri, *Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(2): p. 438-46.
134. Lee J. S., Ryu J. H., Elicker B. M. ve diğerleri, *Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(12): p. 1390-4.
135. Ghebre Y. T., Raghu G., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Novel Concepts of Proton Pump Inhibitors as Antifibrotic Drugs*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(12): p. 1345-52.
136. Tobin R. W., Pope C. E., 2nd, Pellegrini C. A. ve diğerleri, *Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(6): p. 1804-8.
137. Savarino E., Carbone R., Marabotto E. ve diğerleri, *Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients*. Eur Respir J, 2013. **42**(5): p. 1322-31.
138. Martinez T. Y., Pereira C. A., dos Santos M. L. ve diğerleri, *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): p. 1627-32.
139. De Vries J., Kessels B. L., Drent M., *Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients*. Eur Respir J, 2001. **17**(5): p. 954-61.
140. Naji N. A., Connor M. C., Donnelly S. C. ve diğerleri, *Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease*. J Cardiopulm Rehabil, 2006. **26**(4): p. 237-43.
141. Tzanakis N., Samiou M., Lambiri I. ve diğerleri, *Evaluation of health-related quality-of-life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests*. Eur J Intern Med, 2005. **16**(2): p. 105-112.
142. Glaspole I. N., Watson A. L., Allan H. ve diğerleri, *Determinants and outcomes of prolonged anxiety and depression in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2017. **50**(2).
143. Rozanski C., Mura M., *Multi-dimensional indices to stage idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2014. **31**(1): p. 8-18.
144. Kishaba T., Shimaoka Y., Fukuyama H. ve diğerleri, *Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with gender, age, and physiology staging at Okinawa Chubu Hospital*. J Thorac Dis, 2015. **7**(5): p. 843-9.

8. EKLER

EK-1 : Hasta başvuru kartı

- ADI SOYADI:
- TC KİMLİK NO:
- YAŞ:
- CİNSİYET
 - 1. ERKEK (1):
 - 2. KADIN (2) :
- MESLEK: İLETİŞİM BİLGİLERİ :
- EĞİTİM SEVİYESİ :
 - 1. OKUR YAZAR (1)
 - 2. İLKOKUL (2)
 - 3. ORTAOKUL (3)
 - 4. LİSE (4)
 - 5. ÜNİVERSİTE (5)
 - 6. YÜKSEK LİSANS (6)
- BOY: AĞIRLIK:
- VÜCUT KİTLE ENDEKSİ :
- SİGARA
 - 1. EVET (1):
 - 2. HAYIR (2):
 - 3. BIRAKMIŞ (3):
 - 4. PASİF İÇİCİLİK:
- EK HASTALIK ÖYKÜSÜ :
 - 1. YOK(1)
 - 2. DİYABET(2)
 - 3. HİPERTANSİYON(3)
 - 4. KORONER ARTER HASTALIĞI(4)
 - 5. KALP YETMEZLİĞİ(5)
 - 6. UYKU APNE SENDROMU(6)
 - 7. DEPRESYON(7)
 - 8. DİĞER(8)

• MESLEKİ MARUZİYET

1. ASBEST
2. SİLİKA
3. KÖMÜR TOZU
4. METAL TOZU
5. AĞAÇ TOZU
6. BOYA/KİMYASAL MADDE
7. KUŞ
8. KÜF
9. DİĞERLERİ

• AİLE ÖYKÜSÜ

- VAR (1) YOK(2)
- DİSPNE : VAR(1) YOK(2)
- ÖKSÜRÜK: VAR(1) YOK(2)
- ÇOMAK PARMAK: VAR(1) YOK(2)
- REFLÜ SEMPTOMLARI: VAR(1) YOK(2)
- mMRC DİSPNE SKORU :

• ODA HAVASI SATURASYON:

• SOLUNUM FONKSİYON TESTİ BULGULARI

1. FEV1: LİTRE: YÜZDE(%):
2. FVC: LİTRE: YÜZDE(%):
3. FEV1/FVC: YÜZDE(%):
4. DLCO: YÜZDE(%):

• AŞI UYGULAMASI

1. INFLUENZA(1) : VAR(1) YOK(2)
 2. PNÖMOKOK(2) : VAR(1) YOK(2)
 3. UYGULAMA YOK (3) :
- BRONKOSKOPİ : YAPILDI (1): YAPILMADI (2):
- AKCİĞER BİYOPSİ: YAPILDI (1): YAPILMADI (2):
- UZUN SÜRELİ OKSİJEN TEDAVİSİ: VAR (1): YOK(2):

- STEROID TEDAVİSİ ALDI MI : EVET (1): HAYIR(2):
- TEDAVİ :
 - TEDAVİSİZ İZLEM(1)
 - PİR FenİDON(2)
 - NİNTEDANİB(3)
 - N-ASETİL SİSTEİN(4)
 - AZATİOPÜRİN(5)
 - VARFARİN(6)
 - NİMV(7)
- PULMONER REHABİLİTASYON UYGULAMASI:
VAR (1): YOK(2):
- AC NAKLİ ÖNERİLDİ Mİ?: EVET (1): HAYIR(2):
- HASTA MUAYENE BULGULARI :

EK-2 : Leicester öksürük anketi

Bu anket öksürüğünüzün yaşamınız değişik yönleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için düzenlenmiştir. Tüm soruları cevaplamaya çalışın ve size en uygun şıkkı işaretleyin.

A. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüz sonucunda göğüs veya karın ağrınız oldu mu?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

B. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüze eşlik eden balgamdan dolayı rahatsız oldunuz mu?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

C. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüzden dolayı yorgun hissettiniz mi?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

D. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüzü kontrol altında olduğunı hissettiniz mi?

1. Hiçbir zaman
2. Nadiren
3. Ara sıra
4. Bazen
5. Sıklıkla
6. Çoğu zaman
7. Her zaman

E. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüz yüzünden mahcup hissettiniz mi?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

F. Son iki hafta içerisinde öksürüğümün dolayı endişeli hissettim.

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

G. Son iki hafta içerisinde öksürüğüm işimi ve günlük işlerimi etkiledi.

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen

5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

H. Son iki hafta içerisinde öksürüğüm tüm sosyal hayatımı etkiledi.

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

İ. Son iki hafta içerisinde boya ve kokular öksürmeme neden oldu.

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

J. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüz uykunuzu etkiledi mi?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

K. Son iki hafta içerisinde gün içerisinde öksürük nöbetleriniz oldu mu?

1. Günün her anında
2. Günün çoğunda
3. Gün içinde birçok kez
4. Gün içinde bazen
5. Gün içinde arasıra
6. Nadiren
7. Hiç

L. Son iki hafta içerisinde öksürüğümden dolayı sinirli biri oldum.

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

M. Son iki hafta içerisinde öksürüğümden dolayı bıkkın hissettim.

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

N. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüzden dolayı kısık ses meydana geldi mi?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen

5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

O. Son iki hafta içerisinde kendinizi enerjik hissettiniz mi?

1. Hiçbir zaman
2. Nadiren
3. Ara sıra
4. Bazen
5. Sıklıkla
6. Çoğu zaman
7. Her zaman

P. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüzün ciddi bir hastalığın habercisi olduğundan endişe ettiniz mi?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

R. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüz yüzünden yakınınızdaki kişilerin sizin hasta olduğunuzu düşündükleri endişesine kapıldınız mı?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

S. Son iki hafta içerisinde öksürüğünüzden dolayı telefon konuşmanız veya karşılıklı konuşmalarınızda kesinti oldu mu?

1. Her seferinde
2. Çoğu seferde
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

T. Son iki hafta içerisinde öksürüğümün dolayı eşimin, ailemin ve arkadaşlarımla rahatsızlık duyduklarımı hissettim.

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Sıklıkla
4. Bazen
5. Ara sıra
6. Nadiren
7. Hiçbir zaman

EK-3: Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?.....
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?.....
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?.....
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?.....

5.Geçen ay içinde kötü uyudum çünkü...	Hiç yok (0)	Haftada 1 den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
a)30 dk içinde uykuya dalamadım				
b)Uygunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım				
c)Banyoyu kullanmak zorunda kaldım				
d)Rahat nefes alamadım				
e)Şiddetli horladım veya öksürdüm				
f)Soğuk hissettim				
g)Sıcak hissettim				
h)Kötü rüya gördüm				
I)Ağrım oldu				
j)Diğer nedenler				

6.geçen ay içinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız?	Hiç yok (0)	Haftada1 den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
7. geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanırken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?				
8. geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik çektiniz?				
9. Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için yorumunuz.	Çok iyi (0)	Oldukça iyi (1)	Oldukça kötü (2)	Çok kötü (3)

EK-4: Gastroözofageal reflü hastalığı sorgulama formu (GÖRH-S)

Sorular	Son bir hafta içindeki semptom sıklığı			
	0 gün	1 gün	2-3 gün	4-7 gün
1. Hangi sıklıkla göğüs kemiğinizin arkasında yanma hissettiniz (mide yanması)?	0	1	2	3
2. Hangi sıklıkla boğaz ya da ağzınıza acı/ekşi su-yemek gelmesi oldu?	0	1	2	3
3. Hangi sıklıkla mide ağrınız oldu?	3	2	1	0
4. Hangi sıklıkla bulantınız oldu?	3	2	1	0
5. Hangi sıklıkla göğüste yanma ya da ağza yiyecek-su gelmesi nedeniyle uyandırdınız?	0	1	2	3
6. Hangi sıklıkla mide yanması ve/veya ağza yiyecek-su gelmesi nedeniyle doktorunuzun verdiği ilaçlar dışında ilave ilaç kullandınız (Talcid, Gaviscon, Rennie vs)	0	1	2	3

- Son bir haftadaki semptom sıklığı sorgulanmaktadır.
- Her soru için verilen puanlar toplanarak Toplam skor elde edilir (0-18).
Ayrıca 5 ve 6 sorulardan elde edilen puan toplamı Impakt skorudur (0-6).
- Impakt skorunun 3 veya daha fazla olması kişinin reflüden çok etkilendiğini gösterir.

GÖRH-S skor değerlendirilmesi

Toplam skor	Impakt skor (Soru 5-6)	Olasılık
0-2		Reflü olasılığı düşük
3-7		Reflü olasılığı düşük
8-10	<3 ≥3	Reflü olasılığı yüksek Reflüden çok etkilenen
11-18	<3 ≥3	Reflü olasılığı yüksek Reflüden çok etkilenen

EK-5 : Beck depresyon envanteri

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz.

Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir.

Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1-0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2-0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarıyım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3-0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4-0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

5-0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6-0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7-0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.

8-0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

9-0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10-0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11-0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

12-0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

13-0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

14-0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

15-0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

16-0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17-0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18-0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

19-0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

20-0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Saęlıęım beni endiřelendirdięi için bařka Őeyleri dūřünmek zorlařıyor.
3. Saęlıęım hakkında o kadar endiřeliyim ki bařka hiçbir Őey dūřünemiyorum.

21-0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilginde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla Şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi Toplam

- Minimal depresyon 0-9
- Hafif depresyon 10-16
- Orta depresyon 17-29
- Şiddetli depresyon 30-63

EK-6 : GAP skoru

GAP SKORU			SKOR
CİNSİYET	ERKEK	1	
	KADIN	0	
YAŞ	60 YAŞ VE ALTI	0	
	60 – 65	1	
	65 YAŞ ÜSTÜ	2	
FVC DEĞERİ	%75 ÜSTÜ	0	
	%75 - %50	1	
	%50 ALTI	2	
DLCO DEĞERİ	%55 ÜZERİ	0	
	%55 - % 36	1	
	%35 VE ALTI	2	
	DLCO YAPAMADI	3	

GAP SKORU SONUÇ			
EVRE	1	2	3
PUAN	0-3	4-5	6-8
MORTALİTE			
1 YILLIK	5.6	16.2	39.2
2 YILLIK	10.9	29.9	62.1
3 YILLIK	16.3	42.1	76.8