

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA PULMONER
VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Zeynep DOĞRUL

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA PULMONER
VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Zeynep DOĞRUL

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. M. Sinan ERĐİNEL

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr Zeynep DOĞRUL'a ait 'İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Vasküler Değişiklikler' adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:07/02/2012

Jüri Başkanı	Prof. Dr. M. Sinan ERGİNEL Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Füsun ALATAŞ Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Hüseyin YILDIRIM Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih veSayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tez danıőman hocam Prof. Dr. M. Sinan ERGİNEL'e, tez çalıőmam boyunca verileri toplamamda ve uygulanacak girişimsel iőlemlerde bana yardımcı olan Doç. Dr. Hüseyn YILDIRIM'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren hocalarım Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ'a, Prof. Dr. Emel KURT'a, Prof. Dr. Füsun ALATAŞ'a, Prof. Dr. İrfan UÇGUN'a, Yrd. Doç. Dr. Gütülü AK'a, verilerin analizinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a teşekkür ederim.

ÖZET

Doğrul, Z. İnterstisyel akciğer hastalıklarında pulmoner vasküler değişiklikler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Pulmoner hipertansiyon (PH), interstisyel akciğer hastalığına (İAH) sahip hastalarda sık görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı; interstisyel akciğer hastalığına sahip olgularda pulmoner hipertansiyon sıklığını ve bu komplikasyon varlığını invaziv işlem gerektirmeksizin öngörebilecek belirteçleri saptamaktır. Bu amaçla interstisyel akciğer hastalığı tanısı konan olgularda meydana gelen pulmoner hipertansiyon ile difüzyon testi, 6 dakika yürüme testi gibi fonksiyonel değerlendirmeler ile ortalama pulmoner arter basınçları arasındaki korelasyon araştırıldı. Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış 30 olgu çalışmaya alındı. Tüm hastalarda klinik ve demografik özellikler, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı ile 6 dakika yürüme testi sonuçları ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) sonuçları prospektif olarak elde edildi. Pulmoner arter basınçları sağ kalp kateterizasyonu ile saptandı. Sonuçlar, PH olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldı. Olguların 14'ünde (%46.6) PH saptandı. Pulmoner hipertansiyon tespit edilen grupta daha kısa 6DYT mesafesi (415 ± 41 m & 260 ± 95 m), test sırasında daha fazla oksijen desatürasyonu ($\%12,44 \pm 5,46$ & $\%7,12 \pm 3,48$), daha düşük beklenen $\%FEV_1$ ($52 \pm 13,2$ & $73,5 \pm 12,43$), daha düşük beklenen $\%FVC$ ($49 \pm 13,95$ & $67 \pm 11,56$), daha düşük beklenen $\%DLCO$ ($38,8 \pm 13,7$ & $65,3 \pm 11,23$) değerleri saptandı. Sonuç olarak solunum fonksiyon testlerinde ve egzersiz kapasitelerinde düşüş saptanan İAH tanılı olgular, klinik olarak da şüphe duyuluyorsa pulmoner hipertansiyon yönünden araştırılmalı ve gerek görülürse sağ kalp kateterizasyonu ile tanı kesinleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp kateterizasyonu, altı dakika yürüme mesafesi, oksijen desatürasyonu, solunum fonksiyon testi.

ABSTRACT

Doğrul, Z. Pulmonary vasculer changes in interstitial lung disease.Eskişehir Osmangazi Univesity Faculty of Medicine Chest Department, Eskişehir 2011.

Pulmonary hypertension (PH) is commonly seen in patients with interstitial lung disease (ILD), and is associated with a worse prognosis. The aim of this study was to determine the prevalence of PH in patients with ILD and identify the markers that may predict this complication without invasive procedures. For this purpose, the correlation between mean pulmonary artery pressures and diffusion test, functional assessments, such as 6-minute walk test, was investigated. The study group included 30 patients who were diagnosed interstitial lung disease between February 2010 and February 2011. Demographic and clinical characteristics, physiological studies, six-minute-walking test and high resolution computered tomography results were prospectively collected, and compared between patients with and without PH. Pulmonary hypertension was defined by right heart catheterization and results were compared between patients with PH and with non-PH. The study cohort consisted of 30 patients, of whom 14 patients (46.6%) had PH. When compared with non-PH subjects, patients with PH exhibited lower six-minutes-walk distance (415 ± 41 m vs. 260 ± 95 m, $p < 0.001$), increased oxygen desaturation during six-minutes-walk test (12.44 ± 5.46 & 7.12 ± 3.48), and decreased percentage of predicted FVC% (49 ± 13.95 & 67 ± 11.56), percentage of predicted FEV₁% (52 ± 13.2 & 73.5 ± 12.43), and percentage of predicted DLCO% (38.8 ± 13.7 & 65.3 ± 11.23). As a result, if there is a doubt about the decrease of pulmonary function tests and exercise capacity, patients with ILD have to be investigated for pulmonary hypertension.

Key Words: Interstitial lung disease, pulmonary hypertension, right heart catheterization, six-minutes walk distance, oxygen desaturation, pulmonary functional tests.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	3
2.2.Pulmoner Hipertansiyon	10
2.3.Sağ Kalp Kateterizasyonu	18
2.4.Altı Dakika Yürüme Testi	20
2.5.Difüzyonlu Solunum Testi	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Angiotensin converting enzim
ANCA	Anti nötrofil stoplazmik antikor
ATS	Amerikan Toraks Derneği
BNP	Brain natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre azotu
CO	Karbonmonoksit
CTGF	Kollajen doku büyüme faktörü
CVP	Santral venöz basınç
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ERS	Avrupa Solunum Derneği
ET	Endotelin
FEV ₁	1. saniye zorlu ekspiratuar volüm
FVC	Zorlu vital kapasite
Hb	Hemoglobin
HCO ₃	Bikarbonat
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
İPF	İdiopatik pulmoner fibrozis
KCO	Karbonmonoksit difüzyon katsayısı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LLN	Normalin alt limiti
NYHA	New York Kalp Derneği
PaCO ₂	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO ₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PAP	Pulmoner arter basıncı
PCWP	Pulmoner kapiller uç basıncı
PH	Pulmoner hipertansiyon
RAP	Sağ atrium basıncı
RVP	Sağ ventrikül basıncı

Sat/SaO ₂	Arteriyel oksijen satürasyonu
SFT	Solunum fonksiyon testi
SLE	Sistemik lupus eritromatozis
TGF	Tansforme edici büyüme faktörü
VA	Alveoler volum
VATS	Video eşliğinde torakoskopik cerrahi
YRBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
6DYT	6 dakika yürüme testi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. İnterstisyel akciğer tanılı bir hastanın YRBT'sindeki buzlu cam alanları ve traksiyon bronşektazileri	6
2.2. Nonspesifik interstisyel pnömoni tanılı bir hastanın transbronşiyal biyopsisi.	8
2.3. İnterstisyel akciğer hastalıklarında tanı algoritması	9
2.4. Pulmoner hipertansiyon sınıflaması	11
2.5. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve pulmoner hipertansiyonun pulmoner fibroproliferasyon ve vaskülarizasyona yol açan ortak mekanizmaları	16
2.6. İPF ve pulmoner hipertansiyon saptanan bir hastanın YRBT'sindeki parankim bulguları ve pulmoner arter çaplarındaki genişleme	17
2.7. Sağ kalp kateterizasyonunda elde edilen basınç eğrileri	19
2.8. ATS/ERS kriterlerine göre difüzyon testlerinin yorumlanması	25
2.9. Çalışmaya dahil ettiğimiz ve İPF tanısı ile takip edilen bir hastanın kliniğimizde yapılan difüzyonlu SFT örneği	26
4.1. ROC analizi – 6DYT mesafesi, desatürasyon, beklenen %FEV ₁ , beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO değerleri için özgüllük ve duyarlılık değerleri	35

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. İnterstisyel akciğer hastalıklarının sınıflandırılması	4
4.1. Pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan gruptaki tanı dağılımı	31
4.2. Pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan gruptaki cinsiyet dağılımı	31
4.3. Çalışmaya alınan hasta özellikleri	32
4.4. Sağ kalp kateterizasyon sonuçları	32
4.5. Gruplar arasında solunum fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması	33
4.6. Gruplar arasında 6 dakika yürüme testi mesafesi ve test sırasındaki desatürasyonların karşılaştırılması	34
4.7. 6DYT mesafesi, desatürasyon, beklenen %FEV ₁ , beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO değerleri için özgüllük ve duyarlılık değerleri	34
4.8. Elde edilen değişkenlerin multiple logistic regresyon analizi	36
4.9. Gruplar arasındaki YRBT bulgularının karşılaştırılması	36

1.GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), ortak fonksiyonel karakteristikleri (restriktif fizyoloji ve bozulmuş gaz alış-verişi) ve sonuçta geri dönüşümsüz fibrozisle sonuçlanan ortak yolakları ile heterojen bir hastalık grubunu oluştururlar. Ancak farklı antiteler arasında inflamasyon, granülom oluşumu ve fibroproliferasyon açısından geniş değişkenlik göstermektedir. İnterstisyel akciğer hastalıkları bağlamında pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimi ise, çeşitli İAH'ların iyi bilinen bir komplikasyonudur, ancak üzerinde kapsamlı çalışmalar yapılmamıştır. Pulmoner fibrozisin yeni patogenetik kavramları, PH gelişiminde sorumlu olan patogenetik mekanizmalar ile ilginç ortak yönlere sahiptir (1).

Klinik olarak PH, aynı zamanda İAH için de karakteristik semptomlar olan dispne, yorgunluk ve egzersiz sınırlaması oluşturabilir. Sonuçta İAH olan olgularda sağ kalp yetmezliği bulguları gelişinceye kadar PH fark edilmeyebilir. Ayrıca pulmoner arteriyel hipertansiyonun spesifik ve etkili tedavisi son zamanlarda kullanıma girmiştir ve beraberinde pulmoner hipertansiyonu olan İAH olgularının belirlenmesi zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Son dekat içinde prostasiklin analogları, endotelin (ET) reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi, pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda, pulmoner hemodinamiklerin ve egzersiz kapasitesinin artırılması için spesifik farmakolojik önlemlere olanak tanıyan çeşitli spesifik yolaklar tanımlanmıştır. Sonuç olarak, İAH'nın doğal seyri içinde PH'un rolüne ve spesifik tedavilerin potansiyel faydalarına dikkat çekilmiştir. Pulmoner vaskülarizasyon üzerinde fibroproliferasyonun etkisi ve diğer taraftan pulmoner fibrozis üzerinde anjiogenezin etkisi, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) gibi İAH'nın patogenezi bağlamında tartışılmakta olup, İAH'larının etyoloji ve patogenezinde vasküler biyolojiye daha esaslı bir rol yüklemektedir (2).

Altı dakika yürüme testi (6DYT) uygulaması kolay, iyi tolere edilebilir ve günlük aktiviteleri iyi yansıtan bir testtir. Altı dakika yürüme testi, submaksimal fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. Solunum fonksiyon testleri (SFT), genellikle PH'un değerlendirilmesine katkıda bulunmamaktadır. Ancak İAH olan hastalar, tek nefes metodu (DLCO) ile ölçülen karbon monoksit transfer faktörünün gösterdiği difüzyon kapasitesindeki şiddetli düşüş ile ilişkili normale yakın akciğer hacimleri göstermektedir. Nispeten iyi korunmuş akciğer

hacimlerinin yanında DLCO değerlerinin tutarsız şekilde çok düşük olması yüksek PH olasılığı ile ilişkilidir (1).

Bu çalışmanın amacı; interstisyel akciğer hastalığına sahip olgularda pulmoner hipertansiyon sıklığını ve bu komplikasyonvarlığını invaziv işlem gerektirmeksizin öngörebilecek belirteçleri saptamaktır. Bu amaçla interstisyel akciğer hastalığı tanısı konan olgularda meydana gelen pulmoner hipertansiyon ile difüzyon testi, 6 dakika yürüme testi gibi fonksiyonel değerlendirmeler ile ortalama pulmoner arter basınçları arasındaki korelasyon araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İnterstisyel akciğer hastalıkları sebebi bilinen veya bilinmeyen birçok etkenin akciğer parankiminde inflamasyon ve fibrozise yol açması sonucu ortaya çıkan, benzer klinik ve radyolojik bulgulara yol açan bir hastalık grubudur. Bilinen veya bilinmeyen birçok etkenin akciğer parankiminde inflamasyon ve fibrozisle seyreden değişikliklere yol açması sonucu oluşan, benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren yaklaşık 200 kadar hastalık grubunu oluşturur. Patofizyolojik olarak parankimal hasar, dolaşım veya inhalasyonla akciğer interstisyel alanına ulaşan etkenin tetiklemesi sonucu oluşur. Etken ortamdaki uzaklaşırsa tamamen rezolüsyon olabileceği gibi pek çok hastalık grubunda inflamasyon progresyon gösterir ve fibrozis ile sonuçlanır (3).

2.1.1.Sınıflandırma

İnterstisyum, alveol yüzeyini döşeyenepitel ile pulmoner vasküler endotel arasında sadece gaz değişimi değil aynı zamanda sıvı ve hücre değişiminin gerçekleştiği bir geçiş bölgesidir. Bu nedenle bu bölgenin patolojileri, ekstresek kaynaklı olabileceği gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda olduğu intrinsek kaynaklı da olabilir. İnterstisyel akciğer hastalıkları, 2002 yılında Amerikan Toraks Derneği / Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) ortak konsensus raporuna göre sınıflandırılmıştır (Bkz. Tablo 2.1).

Tablo 2.1. İnterstisyel akciğer hastalıklarının sınıflandırılması (3)

I-Kalıtıl Hastalıklara Bağlı	Tuberoskleroz, Neimann-Pick hastalığı, Nörofibromatozis vb.
II-Bağ Doku Hastalıklarına Bağlı	Romatoid artrit, SLE, Skleroderma, Sjögren sendromu, Mixt bağ doku hastalığı vb.
III-İlaç Kullanımı İle İlgili	Amiodarone, Nitrofurantoin, Bleomycin, Metotrexate vb
IV-Granulamatöz Hastalıklar	Sarkoidoz, Berilyozis vb.
V-Mesleksel ve Çevresel Nedenlere Bağlı	Silikozis, Asbestozis, Hipersensitivite Pnömonisi vb.
VI-Özgün Hastalıklar	Lenfangiomyomatozis, Histiyositozis-X, Pulmoner Alveoler Proteinozis vb
VII-İdiopatik İnterstisyel Pnömoniler	1)İdiopatik Pulmoner Fibrozis, 2)Nonspesifik İnterstisyel Pnömonitis, 3)Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni, 4)Akut İnterstisyel Pnömoni, 5)Lenfositik İnterstisyel Pnömoni, 6)Respiratuar Bronşiolit-İnterstisyel Akciğer Hastalığı, 7)Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni.

2.1.2.Patofizyoloji

İnterstisyel akciğer hastalığında patolojik değişiklik, genel anlamıyla akciğerparankiminde oluşur. Akciğerin ikiinterstisyel bağ dokusu kompartmanı vardır: parankimal interstisyum (alveol duvarı ya daalveol septumu) ve gevşek bağ dokusu(peribronkovasküler doku, interlobuler septalar ve viseralplevra). Parankimal interstisyum alveol epitel hücresi ve endotel hücresi ve bunların ortakolarak oturdukları bazal membrandan ve bunların arasında kalan bağ dokusundan oluşur (4).

İnterstisyumda, kollajen, elastin, retikülin gibi bağ dokusu elemanları ve ekstraselüler matriksvardır. Glikozaminoglikan matriks, proteoglikan, glikoprotein gibi polisakkaridmoleküllerinden oluşan bir karışımı ve fibronektin, laminin gibi nonkollajenöz proteinleri içerir.Bağ dokusu aralığında, mast hücresi, fibroblast, miyelofibroblast, makrofaj ve plazmahücrelerinden oluşan az sayıda interstisyel hücre de bulunur (5).İdyopatik olanlar başta olmak üzere bu hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Parankimal hasar, etkenin inhalasyon veya sistemik

dolaşım ile interstisyuma ulaşmasıyla önce alveol epitelinden başlar. İnterstisyumda inflamatuvar hücre infiltrasyonu oluşur. Sonraki evrelerde inflamasyon alveoler boşluğa ilerler. Etken ortadan kalkınca veya tedavi ile bu hasar kısmen veya tamamen rezolüsyona uğrayabileceği gibi progresyon gösterip fibrozis de meydana gelebilir (6).

2.1.3.Klinik

Eforla artan dispne ve öksürük, akciğer grafisinde bilateral interstiyel tutulum, solunum fonksiyon testlerinde restriktif kayıp ve difüzyon kaybı, histopatolojik olarak parankimde fibrozis ve inflamasyon çoğunlukla saptanır (4).

Hipersensitivite pnömonisi , akut interstiyel pnömoni gibi tablolarda akut klinik gözlenirken, sarkoidoz, idiopatik pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda ise kronik seyir izlenir. Kalıtsal hastalıklar erken yaşlarda semptom oluştururken, idiopatik pulmoner fibrozis daha ileri yaşlarda izlenir. Pnömonkonyozlar daha çok erkek cinsiyette, bağ doku hastalıklarına bağlı akciğer tutulumu daha çok kadın cinsiyette görülmektedir.Hastaların mesleki özellikleri ve çevresel maruziyetleri detaylı sorgulanması, kollajen doku hastalığının sorgulanması, ilaç kullanım öyküsü, aile anamnezinin doğru alınması ve beraberinde başka semptom ve bulgularının olması tanıyı kolaylaştırmaktadır (2).

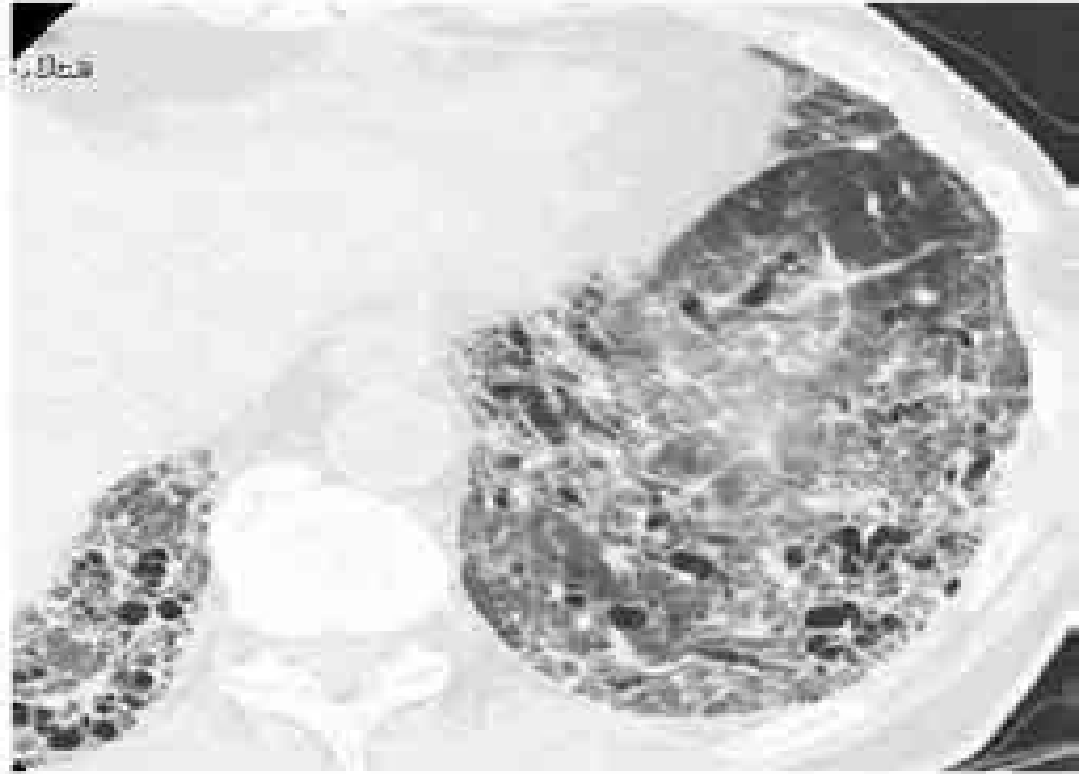
Fizik muayenede altta yatan primer hastalığa ait tipik bulguların saptanmasının yanı sıra, inspiyum sonunda duyulan, öksürmekle ve pozisyonla karakter değiştirmeyen velcro ralleri duyulması tipiktir. Yine hipoksemiye bağlı siyanoz, çomak parmak, altta yatan hastalığa bağlı eritema nodozum, vaskülitik lezyonlar, telenjektaziler, raş, eklem deformiteleri vb. izlenebilir. İleri dönem olgularda kor pulmonale gelişimine bağlı olarak kardiyak muayene bulguları, hepatomegali, periferik ödem vb saptanır (6).

2.1.4.Radyolojik İnceleme

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) incelemeleri, standart akciğer grafilerine göre tanı ve ayırıcı tanı açısından daha üstündür (7).

Buzlu cam görünümü, interlobüler septal kalınlaşmalar, parankimal nodüller, mediastinal lenf nodları, traksiyon bronşektazileri, bal peteği görünümü en sık rastlanan bulgulardır (Bkz. Şekil 2.1). Silikozis, ankilozan spondilitin akciğer

tutulumu, histiyositozis-X daha çok üst zonları tutarken, asbestozis, idiopatik pulmoner fibrozis daha çok üst zonları tutar (8).



Şekil 2.1. İnterstisyel akciğer tanılı bir hastanın YRBT'sindeki buzlu camalanları ve traksiyon bronşektazileri (7).

2.1.5.Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar testleri nadiren tek başlarına tanı koydurucudur. Çoğu inflamatuvar patoloji olduğu için hafif anemi, sedimentasyon hızı yüksekliği, hafif C-reaktif protein yüksekliği görülebilir. Bağ doku hastalıkları veya vaskülit gibi böbrek tutulumu yapabilen tablolarda kan üre azotu veya kreatinin yüksekliği, hematüri, proteinüri, idrar sediment anomalileri vb. saptanabilir. Sarkoidoz ve malignitelere serum kalsiyum seviyesi artmış saptanabilir. Sarkoidoz olgularında serum anjotensin converting enzim (ACE) düzeyi yüksekliği, vaskülitlerde anti nötrofil stoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği, bağ doku hastalıklarının akciğer tutulumunda kollajen doku markerlarının yüksekliği bulunabilir (9).

Arteriyel kan gazları başlangıçta istirahat halinde normal olabilir. Zamanla

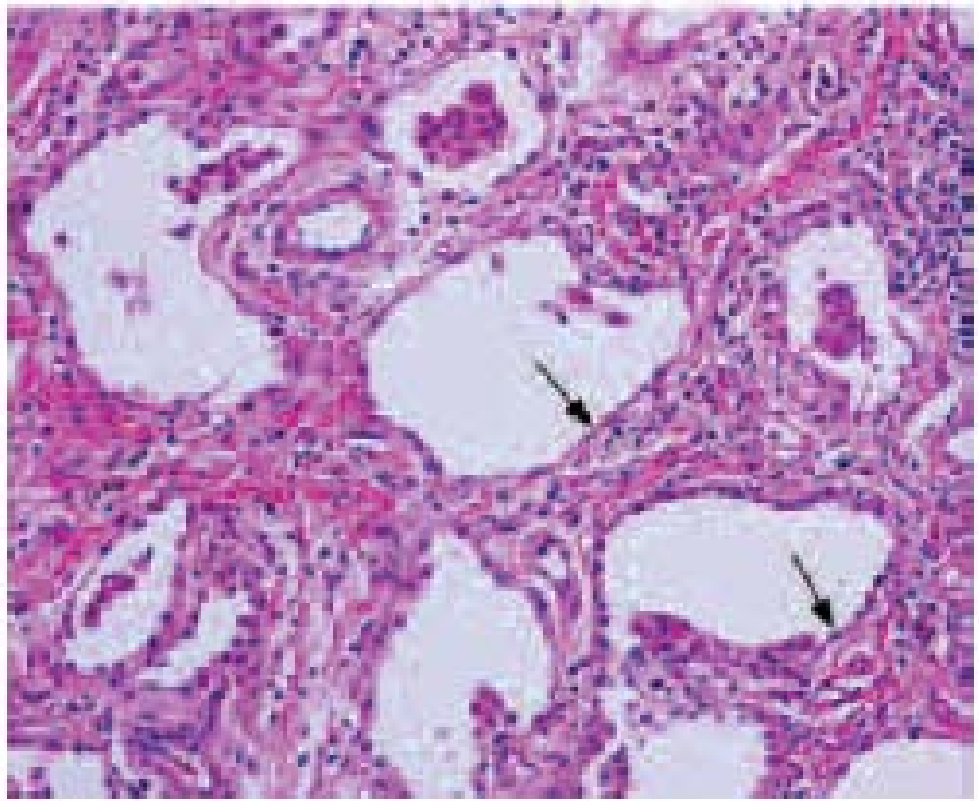
hipoksemi ve hipokapni meydana gelir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hiperkapni gelişebilir (6).

2.1.6.Solunum Fonksiyon Testleri

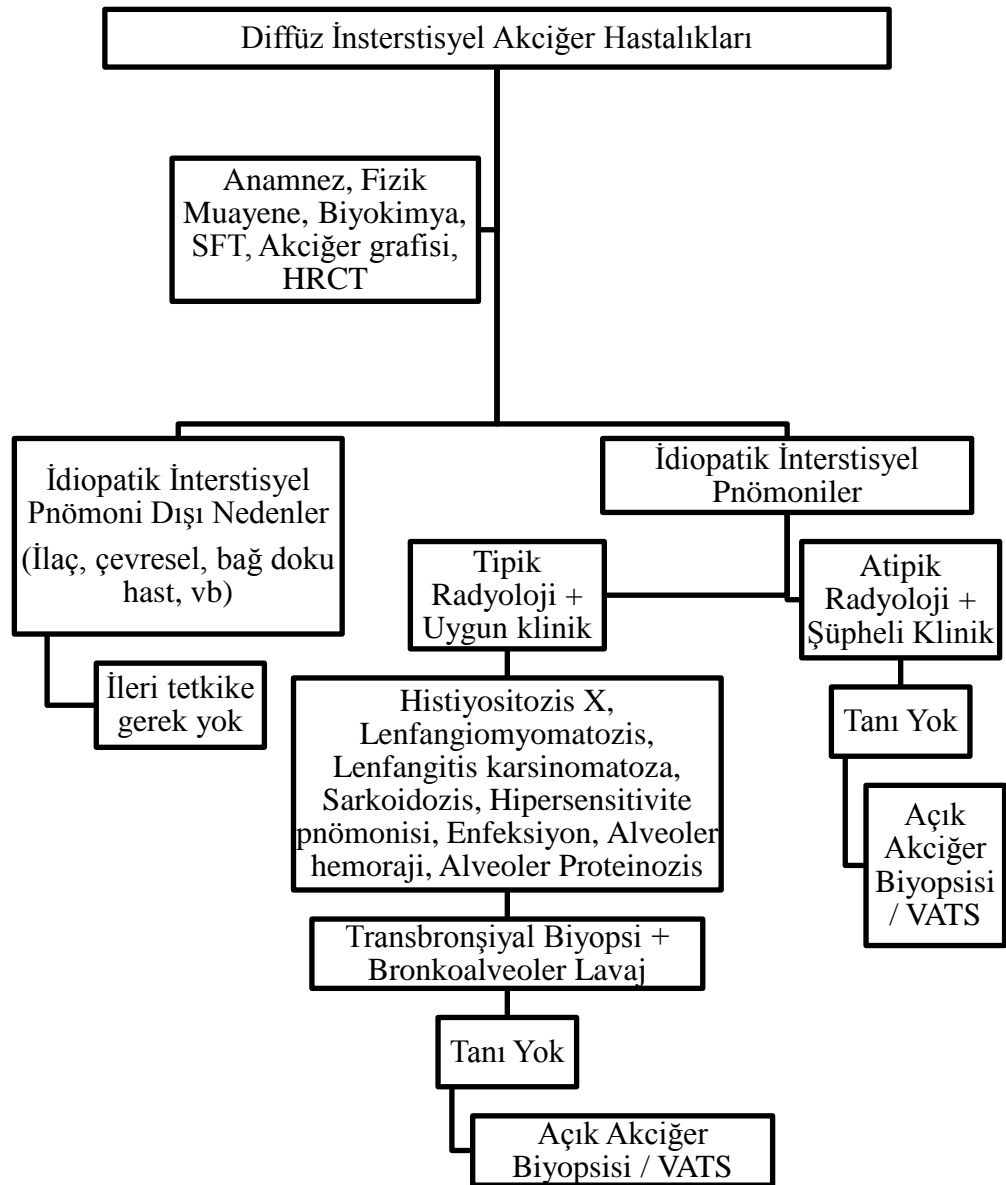
Diffüz interstisyel akciğer hastalıklarında solunum fonksiyon testleri özellikle takipte çok yararlıdır. Akciğerlerde interstisyel ve alveoler tutulumu bağlı olarak restriktif patern ortaya çıkar.Vital kapasite, total akciğer kapasitesi azalır. Sigara içen ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan olgularda obstrüktif patern izlenmekle beraber genel olarak FEV₁/FVC değeri normal veya hafif artmış olabilir. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren difüzyon kapasitesi azalır. Ancak hastalığın evresi ile difüzyon kapasitesindeki azalma korelasyon göstermeyebilir. Solunum fonksiyon testleri, difüzyon kapasitesinin tedavişye yanıtı değerlendirmedeki rolü tartışmalı olmakla beraber fonksiyonel vital kapasitede (FVC) %10-15, karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) %20'den fazla artış olması tedaviye yanıtın alındığını gösterir(10).

2.1.7.Histopatolojik Tanı

Olguların büyük kısmında klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla tanı konabilmesine rağmen bir kısmında histopatolojik tanı gerekmektedir. Bronkoalveoler lavajda lenfositik, eozinofilik veya nötrofilik infiltrasyon olmasına göre ayırıcı tanıya gidilebilir. Hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz, berilyozis, tüberküloz, alveoler proteinoz, lenfanjitis karsinomatoza vb. hastalıklarda lenfositik; idiyopatik pulmoner fibrozis, bağ doku hastalıkları, asbestozis, pnömokonyoz, enfeksiyon vb. hastalıklarda nötrofilik; eozinofilik pnömoni, alerjik bronkopulmoner aspergillozis vb. hastalıklarda eozinofilik alveolit saptanır (5). Ayrıca enfeksiyon tablosunda etkene üretilebilir. Bronkoalveoler lavajda Th/Ts oranının yüksek olması, sarkoidoz açısından anlamlıdır. Transbronşiyal biyopsi sarkoidoz, berilyozis, enfeksiyon, lenfanjitis karsinomatoza, eozinofilik pnömoni açısından anlamlı bilgi verir (Bkz. Şekil 2.2). Ancak biyopsi örneğinin küçüklüğü dezavantaj oluşturabilir. Bu durumda video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) ve açık akciğer biyopsisi tanı konulamayan olgularda önerilmektedir (7). Tanı algoritması Şekil 2.3'de görülmektedir.



Şekil 2.2. Nonspesifik interstisyel pnömoni tanılı bir hastanın transbronşiyal biyopsisi (7).



Şekil 2.3. İnterstisyel akciğer hastalıklarında tanı algoritması (6).

2.1.8. Tedavi

Tedavide ana amaç biliniyorsa etyolojik ajanı elimine etmek, inflamasyonu baskılamak, progresyonu önlemek ve destek tedavisidir (4).

Destek tedavisinin temelini solunum rehabilitasyonu ve oksijensiz kan gazında endikasyon bulunursa uzun süreli oksijen desteğidir. Ayrıca influenza ve pnömokok aşılı yapılmalıdır. Hasta sigara içiyorsa bıraktırmaya yönelik

yaklaşımında bulunulmalıdır. Eğer etyolojik ajan çevresel ve mesleki maruziyet ise etkenden uzaklaşmak gerekir. İnfeksiyöz durumlarda antimikrobiyal ajanlar, malign durumlarda kemoterapi ilaçlarının kullanılması temel yaklaşımdır. Yine alveoler proteinoziste tedavi amaçlı bronkoskopik lavaj hayat kurtarıcıdır (6).

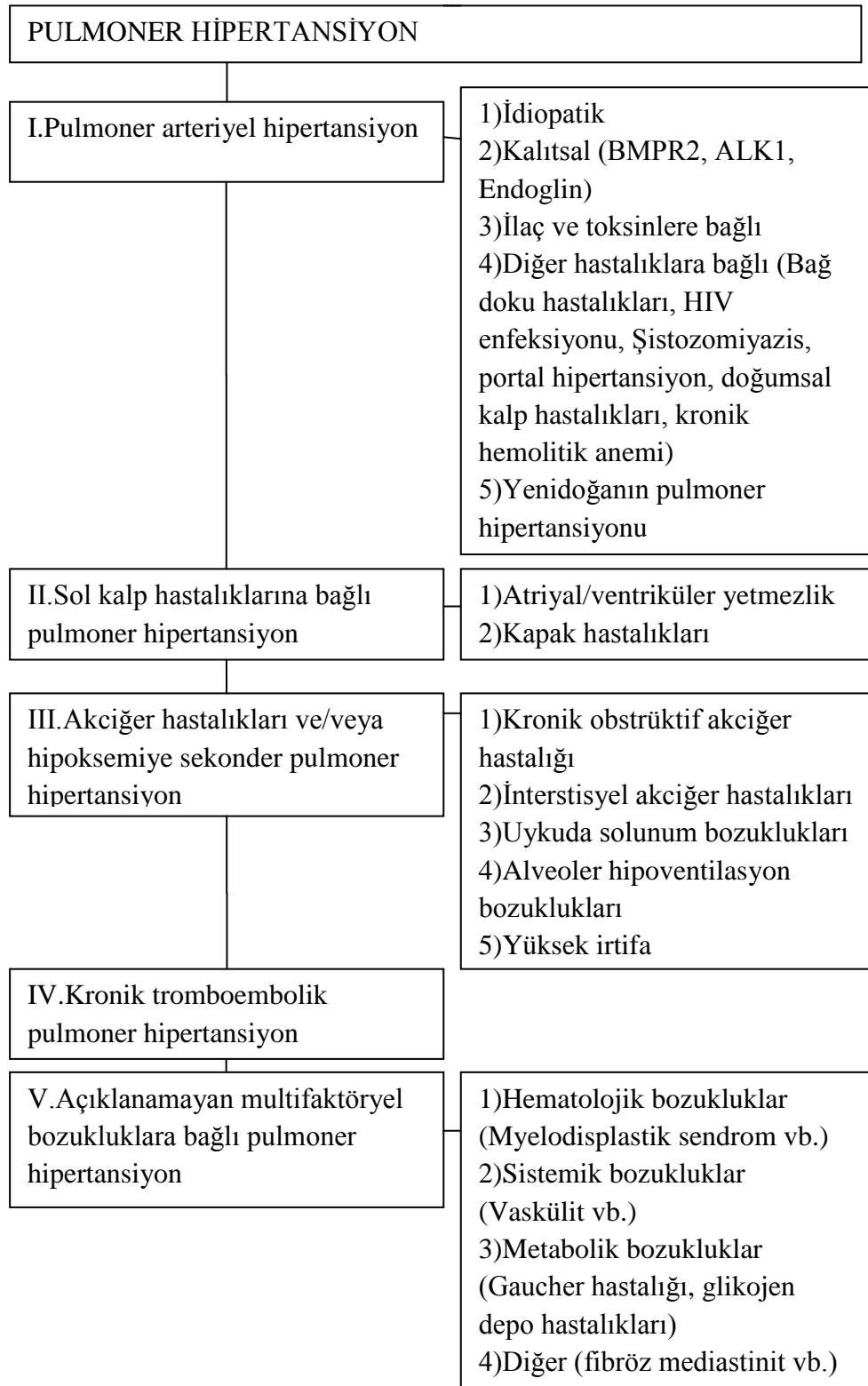
İnflamasyonu baskılamak amacıyla en sık kullanılan ajan kortikosteroidlerdir. Azathioprin, metotrexate, siklofosfamid gibi sitotoksik ajanlar, kolşisin gibi antifibrotik ajanlar kombinasyon tedavisinde sıklıkla kullanılır (2).

Tedaviye yanıt hastalığa bağlı olarak değişebilmektedir. İdiopatik interstisyel pnömonilerde yanıt oranları düşebilmektedir. Tedaviye yanıt olan olgularda bile relaps sıklığı fazladır (4).

Tedaviye yanıtın iyi olacağına göstergeleri olarak; tedaviye erken başlamak, YRBT’de buzlu cam alanlarının olması, bronkoalveoler lavajda lenfosit hakimiyetinin olması sayılabilir. Takipte solunum fonksiyon parametrelerindeki %10-15’lik düzelme olması tedaviye yanıtın alındığının göstergesidir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tek veya çift taraflı akciğer transplantasyonu düşünülmelidir (11).

2.2.Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon, multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalık olup istirahat halinde pulmoner arter basıncın 25mmHg ve üzerinde olması ve pulmoner arter wedge basıncının 15 mmHg’nın altında olması olarak tanımlanır. Pulmoner kapillerdeki yeniden yapılanma ve vazokonstriksiyon ana patofizyolojik mekanizmadır (9). Sınıflandırma Şekil 2.4’te görülmektedir.



Şekil 2.4. Pulmoner hipertansiyon sınıflaması – DANA POINT (9)

2.2.2.Patofizyoloji

Normal pulmoner dolaşım; basıncı düşük, akım hızı yüksek, düşük vasküler dirence karşı çalışan ve perfüze olmayan damarları açarak genişleyebilme kapasitesi yüksek bir sistemdir. Pulmoner arter duvarları incedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda özellikle 0.5 mm'den büyük çaplı pulmoner arterlerde damar duvarı kalınlaşması, pulmoner arter lümeninde daralma, hatta tıkanma olmaktadır. Bunların sonucunda da etyoloji ne olursa olsun sonuçta sağ ventrikül yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanan ilerleyici bir tablo karşımıza çıkmaktadır (6).

Pulmoner damar direncinin artışına yol açan temel patolojik değişiklikler; pulmoner damar duvarındaki intimal hiperplazi, medial hipertrofi, adventisyal proliferasyon ve trombozistir (12).

Vasküler proliferasyon ve yeniden yapılanma pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezinin en önemli bulgusudur ve lezyonların dağılımı diffüz veya fokal olabilir. Endotel hücre ve myofibroblast proliferasyonu, makrofajların dolaşından akümüasyonu sonucu pleksiform lezyonlar oluşur. Vazokonstriktör olan endotelin-1 düzeyinde artışla beraber vazodilatör olan nitrit oksit düzeylerinde azalma meydana gelir. Prostosiklin-tromboksan A2 arasındaki denge tromboksan A2 yönüne doğru kayar (6).

Pulmoner hipertansiyon gelişimi için kabul gören güncel hipotez, predispozan faktörlerin (genetik faktörler) varlığında tetikleyici etkenler (eşlik eden hastalıklar) ve çevresel etkenler arasındaki etkileşim sonucu geliştiğidir (13).

2.2.3.Klinik

Başlangıçta fizik muayene bulguları sili olabilir. Bu nedenle tanıda gecikmeler olabilmektedir. Zamanla sağ kalp yetmezliği bulguları gelişebilmektedir. En sık semptom eforla belirginleşen progresif dispne olup, halsizlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop izlenebilir. Başlangıçta siyanoz nadirdir. Fizik muayenede ikinci kalp sesinde çiftleşme ve pulmoner komponentinde sertleşme, galo ritmi, triküspit odağında pansistolik üfürüm, hepatomegali, periferik ödem, asit bulunur. Nabız basıncı azalmıştır. Solunum sistem muayenesi başlangıçta normal olabilir. Ancak zamanla solunum seslerinde azalma veya ince raller duyulabilir. Fizik muayenede ayrıca pulmoner hipertansiyona neden olabilecek altta yatan hastalığa bağlı olarak telenjektazi, sklerodaktili, akciğerde velkro raller

saptanabilir. Çomak parmak, idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonda nadir olmakla beraber, konjenital kalp hastalıklarına sekonder pulmoner hipertansiyonda sıklıkla izlenmektedir (14).

2.2.4.Tanı

Hipoksemi, hipoksemiye sekonder polisitemi, ilerleyen olgularda böbrek fonksiyon bozuklukları izlenebilir. Kollajen doku markerları altta yatan hastalığı bulmak için bakılabilir. Brain natriüretik peptid (BNP) düzey yüksekliği sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir (9).

Solunum fonksiyon testlerinde akciğer hacimlerinde kayıp, difüzyon kapasitesinde azalma olabilir. Altta yatan hava yolu veya parankim hastalığına bağlı olarak değişiklikler izlenebilir (14).

Akciğer grafileri erken dönemlerde normal olabilirken ilerleyen zamanlarda santral pulmoner arterlerde genişleme, periferik dallarda incelmeye, kardiyomegali izlenir. Sağ inen pulmoner arter çapı >16 mm, sol inen pulmoner arter çapının >18 mm olmasının pulmoner hipertansiyon tanısı için duyarlılığı %98'dir (1).

Elektrokardiyogram (EKG), erken dönemlerde normalken ilerleyen dönemlerde sağ ventrikül hipertrofisi bulguları, sağ aks deviasyonu, sağ atriyal genişleme bulguları izlenir. Bu bulguların olmaması pulmoner hipertansiyonu dışlamaz. Ventriküler aritmiler nadirdir. İleri evrelerde supraventriküler aritmiler izlenir. Özellikle atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon klinik kötüleşmeye eşlik eder. Pulmoner arter çaplarındaki genişleme ile oluşan mekanik kompresyon nedeniyle nadir de olsa iskemi bulguları izlenebilir (15).

Ekokardiyogram (EKO), tanı ve takip için değerli noninvaziv bir tekniktir. Sağ ventrikül boyutları, sol kalp fonksiyonları, pulmoner arter çap ve basınçları, triküspit fonksiyonları değerlendirilir. EKO'da pulmoner arter sistolik basıncının 40 mmHg'den büyük oluşu pulmoner hipertansiyon açısından uyarıcı olmalıdır. EKO'da pulmoner kapakta regürjitasyon olması, sağ ventrikül ejeksiyon akselerasyon zamanında kısalma olması, sağ kalp boşluklarında dilatasyon, interventriküler septumda fonksiyonel ve yapısal bozulma olması, sağ ventrikül duvar kalınlığında artış, ana pulmoner arterde dilatasyon pulmoner hipertansiyonu düşündürür. Ancak EKO'nun yönleme ve değerlendiren kişiye bağlı olarak kısıtlılıkları olabilir (16).

Kardiyopulmoner egzersiz testi ve 6 dakika yürüme testleri fonksiyonel kapasiteyi ve verilecek spesifik tedaviye yanıtı değerlendirmede oldukça yararlıdır. Egzersiz kapasitesi ayrıca prognoz açısından da bilgi verir (14).

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisindeki multiple perfüzyon defektleri özellikle kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısında değerlidir. İdiopatik ve kronik tromboembolik pulmoner arteriyel hipertansiyon ayırımında özgüllük ve duyarlılık %90'ın üzerindedir (17).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, altta yatan parankimal hastalığın ayırıcı tanısında, parankim tutulumunun ağırlığını saptamada önemlidir. Kontrastlı toraks tomografileri ile pulmoner arter çap ve morfolojileri, kardiyak yapılar hakkında bilgi edinilir. Toraks tomografilerinde ana pulmoner arter çaplarının 29 mm'den büyük oluşu pulmoner hipertansiyon açısından anlamlıdır. Yine BT angiografi tekniği ile kronik tromboemboli hakkında fikir sahibi olunabilir (9).

Hastalığın derecesi, tedavinin düzenlenmesi ve tedaviye yanıtın takibinde altın standart tanı yöntemi sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter basıncının ölçümüdür. Yine kateterizasyon ile spesifik tedavi için yol gösterici olan vazoreaktivite testi uygulanabilir (14).

2.2.5.Tedavi

Pulmoner hipertansiyonda hipoksemi potent vazokonstriktördür. Özellikle uyku ve fiziksel aktivite durumlarında oksijen desatürasyonu belirginleşir (18). Uzun süreli oksijen desteği ile pulmoner vasküler rezistans azalır, egzersiz kapasitesi artar. Diüretikler sıvı retansiyonunu engeller. Bu amaçla furosemid tercih edilir. Ancak diüretik kullanılırken asid-baz dengesine ve elektrolit dengesine dikkat etmek gerekir. Digital glikozidler, semptomları düzeltmede kullanılabilir. Antikoagülan tedavi in situ trombozu, tekrarlayan embolileri engeller. Düşük dozda, INR değerini 1,5 ve üzerinde tutacak şekilde vermek yeterlidir (9).

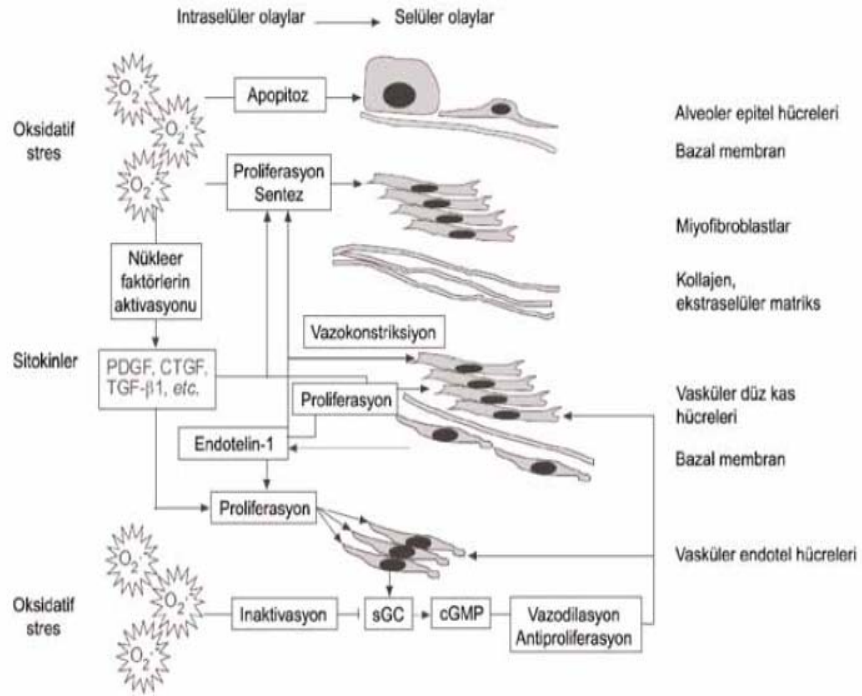
Patogenezi düşünülürse hedefe yönelik vazodilatör tedavi önem kazanmaktadır. Bu amaçla kalsiyum kanal blokörleri, prostasiklinler, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiezteraz enzim inhibitörleri, nitrit oksit vb. kullanılır (19).

Kalsiyum kanal blokörleri pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansı azaltır. Bu amaçla nifedipin, diltiazem ve amlodipin kullanılır. Prostatiklin

analogları cAMP'yi arttırarak etki gösterirler. Endotel hasarını,yeniden yapılanma ve hiperkoagülabileteyi önler. Akut vazoreaktivite testi (-) olan New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf III-IV olan olgularda kullanılır. Sürekli i.v. infüzyonla, kalıcı santral kateter eşliğinde verilmesi gereken epoprostenol yerine sıklıkla inhale olarak verilen iloprost tercih edilir. Endotelin, pulmoner hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynar. Bu nedenle endotelin reseptör antagonisti olan bosentan kullanıma girmiştir. Bosentan ile fonksiyonel kapasitede düzelme gözlenmektedir. Oral kullanım kolaylığı mevcuttur. Fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan sildenafil, egzersiz kapasitesini arttırır. Oral kullanım kolaylığı mevcuttur ve maliyeti azdır. Sıklıkla kombine tedavide tercih edilir. Nitrit oksit ve ACE inhibitörleri tedavide tartışılan ilaçlardır. Cerrahi tedavi, özel seçilmiş olgularda deneyimli merkezlerce denenmektedir. Akciğer-kalp transplantasyonu, atriyal septostomi, trombo-endarterektomi pulmoner hipertansiyon tedavisinde tercih edilen cerrahi yöntemlerdir (20).

2.2.6.İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyon

İnterstisyel akciğer hastalıklarında meydana gelen epitel hasarı sonucu, oksidatif stres oluşmakta, açığa çıkan sitokinler sonucu fibroblast proliferasyonu uyarılmakta, yeniden yapılanma sonucunda kaçınılmaz olarak angiogenez ve neovaskülarizasyon meydana gelmektedir (Bkz. Şekil 2.5).



Şekil 2.5. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve pulmoner hipertansiyonun pulmoner fibroproliferasyon ve vaskülarizasyona yol açan ortak mekanizmaları (1)

Endotelin sistemi, hem interstisyel akciğer hastalıklarında fibroblast proliferasyonunu uyarmakta hem de pulmoner vasküler yatakta vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Bu nedenle ET reseptör antagonisti olarak pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan bosentan, idiopatik pulmoner fibrozis gibi bağ doku hastalıklarının tedavilerinde de denenmektedir (1).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında görülen pulmoner hipertansiyon prevalansı hastalığa göre değişmektedir. İdiopatik pulmoner fibroziste PH prevalansı %32-86 olarak sıklıkla izlenmektedir (21,22). Bağ doku hastalıkları, sarkoidoz ve idiopatik pulmoner fibrozis gibi interstisyel akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyon mortalitenin önemli belirleyicilerindedir (23).

İnterstisyel akciğer hastalığı olan bireylerde pulmoner hipertansiyon egzersiz kapasitesini negatif olarak etkilemekte ve semptomlarda artışa neden olmaktadır (24). Nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde düşme gibi her iki tablonun da ortak semptomları olduğu için PH'un erken dönemde belirlenebilmesi güç olabilmektedir.

Solunum fonksiyon testleri, proBNP düzeyleri, transtorasik EKO bulguları ile PH şüphesi olan ve yüksek rezeolüsyonlu akciğer tomografisinde (YRBT) pulmoner arter çaplarının geniş saptandığı olgularda (Bkz. Şekil 2.6) sağ kalp kateterizasyonu kaçınılmazdır (1).



Şekil 2.6. İPF ve pulmoner hipertansiyon saptanan bir hastanın YRBT’indeki parankim bulguları ve pulmoner arter çaplarındaki genişleme (1)

Primer tedavi yaklaşımı; alta yatan İAH’na yöneliktir ve histolojik tanı için cerrahi akciğer biyopsisi gerektirebilen kesin tanıya ihtiyaç vardır. İAH’nın çoğunda steroid tedavisinden oluşan ve en nihayetinde azathioprine veya cyclophosphamide gibi sitotoksik bir ajan ile kombine edilen immunosupresif veya anti-inflamatuvar ilaç rejimleri kullanılmaktadır. Pulmoner hipertansiyona yönelik; sağ kalp yüklenme bulguları ve volüm yükü varsa diüretik tedavi, hipoksemi varlığında uzun süreli oksijen desteği ve antikoagülan tedavi verilmelidir. Beraber ele alındığında, İAH ile ilişkili PH hastalarının henüz karşılanmamış tedavi ihtiyacı bulunmaktadır. Mevcut veriler, İAH’da PH’un klinik ve prognostik önemi olduğunu, klinik davranış açısından PH ile benzerliklerinin bulunduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Ancak İAH olgularındaki PH’un prostasiklin analogları (iloprost gibi), fosfodiesteraz

inhibitorleri (sildenafil) ve ET reseptör antagonistleri (bosentan, ambrisentan veya sitaxentan) gibi mevcut farmakolojik ajanlar ile tedavisini araştıran yüksek kalitede klinik çalışmalar mevcut değildir (23).

2.3.Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu noninvaziv yöntemlerle edilen edilen bilgiler eşliğinde sağ kalp hemodinamiği ve pulmoner basınçlar hakkında bilgi edinmemizi sağlayan bir yöntemdir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısında altın standarttır (25). Bu yöntem ile oksijen satürasyonları, sağ atriyum ve ventrikül basınçları, pulmoner arter basıncı, pulmoner arteriyel uç basıncı, kalp debisi-kardiyak indeks, pulmoner vasküler rezistans, akut vazodilatör cevabı ölçülebilir (26).

2.3.1. Sağ Kalp Kateterizasyonu Endikasyonları

- çok tanısı
- Pulmoner ödem ayrımı
- Primer pulmoner hipertansiyon tanısı
- Kapak hastalıkları, kalp tamponadı, kalp içi şantlar
- Pulmoner emboli tanısı
- Tedaviye hemodinamik yanıtın değerlendirilmesi
- Pulmoner hipertansiyonda tedaviye yanıtın değerlendirmesi
- Hava embolilerinin aspirasyonu

2.3.2. Sağ Kalp Kateterizasyonu İçin Kontrendikasyonlar

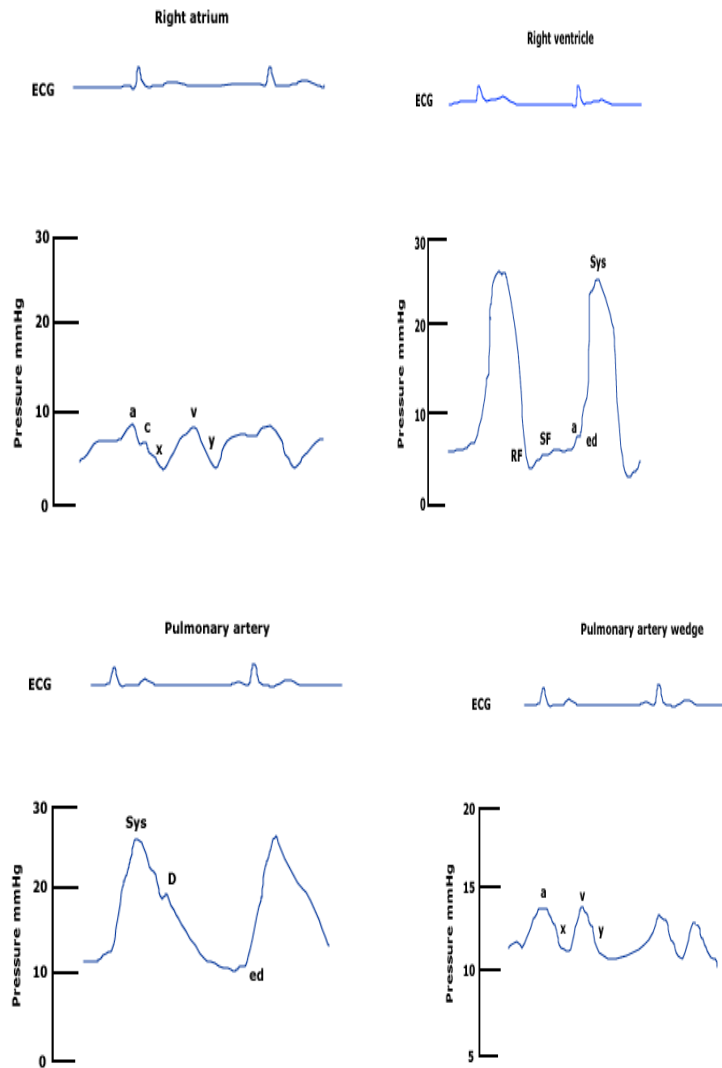
- Triküspit veya pulmoner kapakta protez
- Sağ kalpte trombüs veya tümör varlığı
- Triküspit veya pulmoner kapak endokarditi

2.3.3.İşlemin Yapılışı

Steril teknikle internal juguler ven, subklavien ven veya femoral vene kateter kılıfı (sheat) yerleştirilir. Kateter balonu şişirilerek kontrol edilir. Yatar durumdaki hastada midaksiller çizginin 4. İnterkostal aralıkla birleştiği nokta seviyesinde monitör 'sıfır'lanmalıdır. Kateter kılıftan 20 cm geçirilir ve balon şişirilir. Bu durum endovasküler hasarı önler. Monitördeki traseler takip edilerek sağ atrium, sağ ventrikül, pulmoner arter ve pulmoner kapiller wedge basınç traselerinin görüldüğü

noktada ölçümler alınır. Uç basınç ölçümü yapıldıktan sonra balon indirilir ve pulmoner arter basınç trasesi oluşumu gözlenir (Bkz. Şekil 2.7). Tüm ölçümler alındıktan sonra balon sönük olacak şekilde kateter çıkarılır. Pulmoner arter basıncının 25mmHg veya daha yüksek oluşu ve pulmoner kapiller basıncın 15 mmHg'den düşük oluşu pulmoner hipertansiyon olarak kabul edilir (9).

İşlem sırasında vazoreaktivite testi yapılabilir. Alınan ölçümler sonucu Fick metodu kullanılarak kardiyak output hesaplanabilir (27).



Şekil 2.7. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında elde edilen basınç eğrileri (26).

2.3.4. Sağ Kalp Kateterizasyonu Komplikasyonları

-Aritmiler

- Endovasküler/endokardiyal hasar
- Pnömotoraks
- Hava embolisi
- Endokardit
- Ciltte hematoma, cilt enfeksiyonu

2.4.Altı Dakika Yürüme Testi

Fonksiyonel egzersiz kapasitesini objektif olarak değerlendirmek için çeşitli testler mevcuttur. En popüler klinik egzersiz testleri altı dakika yürüme testi, shuttle walk test ve kardiyopulmoner egzersiz testidir.

Amerikan Toraks Derneği tarafından yayınlanan rehberlere göre, 6DYT uygulaması kolay, daha iyi tolere edilebilir ve diğer yürüme testlerine göre günlük aktiviteleri daha iyi yansıtan bir testtir. Altı dakika yürüme testi, hastaların 6 dakikalık bir sürede sert düz bir zeminde hızla yürüyebileceği mesafeyi ölçerek, submaksimal fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. Altı dakika yürüme testinde koridor mesafesinin kısa olması, dönüşlerin sıklığından ötürü daha çok zaman alır ve 6 dakika yürüme mesafesini azaltır. Pek çok merkezde 30 metre uzunluğunda koridor tercih edilmiştir. Test sırasında 6 dakikada yürünen mesafeyle beraber oksijen saturasyonu, nabız sayısı ve dispne de ölçülebilir. Altı dakika yürüme testinde hastalar, diğer hastalarla birlikte değil, yalnız yürümelidirler (28).

Sağlıklı kişilerde 6 dakika yürüme mesafesi 400- 700 metre aralığındadır. Eğer 6 dakika yürüme mesafesi düşükse; yetersizliğin altında yatan sebepler araştırılmalıdır. İleri aşamada solunum fonksiyonu, kardiyak fonksiyon, kas gücü, beslenme durumu, ortopedik fonksiyon ve kognitif fonksiyon değerlendirmeleri tanıya yardımcı olabilir (29).

2.4.1.Altı Dakika Yürüme Testi Endikasyonları

1-Tedavi öncesi ve tedavi sonrasının karşılaştırılması :

- Akciğer transplantasyonu
- Akciğer volüm redüksiyon cerrahisi
- Akciğer rezeksiyonu
- Pulmoner rehabilitasyon

- KOAH
- Kalp yetmezliği
- Pulmoner hipertansiyon

2-Fonksiyonel durumun ölçülmesi :

- KOAH
- Kistik Fibrozis
- Periferel vasküler hastalık
- Fibromiyalji

2.4.2.Altı Dakika Yürüme Testi Kontrendikasyonları

1-Kesin kontrendikasyon :

- Geçmiş ayda, stabil olmayan anjina öyküsü
- Geçmiş ayda geçirilmiş kalp krizi

2-Relatif kontrendikasyon :

- Dinlenme esnasında taşikardi (kalp hızı > 120/dk)
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >180 mm Hg ve Diastolik kan basıncı > 100 mm Hg)

2.4.3.Altı Dakika Yürüme Mesafesine Etki Eden Faktörler

1-Mesafeyi kısaltan faktörler :

- Kısa boy (kısa bacak boyu)
- İleri yaş
- Kilo fazlalığı
- Cinsiyet (kadın)
- Yürüme koridorunun kısa olması (fazla dönüş)
- Akciğer hastalığı (KOAH, astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı)
- Kardiyovasküler hastalık (Anjina, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, strok, geçici iskemik atak, periferel vasküler hastalık)
- Kas-iskelet sistemine ait hastalık (Artritler; ayak bileği, diz veya kalça yaralanmaları, kas zayıflıkları)

2-Mesafeyi uzatan faktörler :

- Uzun boy (uzun bacak boyu)

- Erkek olmak
- Yüksek motivasyon
- Hastanın testi daha önce uygulamış olması
- Testten önce performansı etkileyen hastalığına yönelik ilaç kullanımı
- Egzersize bağlı hipoksemisi olanlarda ilave oksijen kullanımı

2.4.4.Altı Dakika Yürüme Testini Sonlandırma Kriterleri

- Göğüs ağrısı
- Tolere edilemeyen dispne
- Bacak krampları
- Soluk görünüm ve terleme

Non-invaziv diğer testler (pro-BNP, BT, EKO vb) gibi 6 dakika yürüme testi de PH belirteci olarak tek başına kullanılmamaktadır. Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda İPF'li hastalarda mortalite ve PH ile ilişkili bulunmuştur (29).

2.5.Difüzyon Testi

Solunumun önemli mekanizmalarından birisi alveolo-kapiller membrandaki gaz değişimidir. Bu değişim difüzyon ile gerçekleşmektedir. Difüzyonun oluşabilmesi için belirli bir basınç farkı olmalıdır. Gazın basınç farkı, membran alanı, membran kalınlığı, gazın çözünürlüğü ve gazın molekül ağırlığı difüzyonu etkilemektedir. Difüzyon hızı ayrıca ortamın viskozitesinden de etkilenir (30).

2.5.1.Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

Normal şartlarda karbonmonoksit venöz kanda bulunmaz ve Hb'e olan affinitesi oksijenden fazladır. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), inspire edilen havadaki karbonmonoksit gazının akciğer kapiller kanına geçişinin ölçülmesidir. CO gazının difüzyonu etkileyen faktör alveolo-kapiller membrandır (30).

DLCO'yu azaltan nedenler:

- Pulmoner rezeksiyon
- Amfizem
- İnterstisyel akciğer hastalıkları
- Pulmoner ödem
- Pulmoner hipertansiyon

- Pulmoner emboli
 - Solunum kas güçsüzlüğü
 - Toraks deformiteleri
- DLCO'yu arttıran nedenler:
- Pulmoner hemoraji
 - Astım
 - Egzersiz
 - Supin pozisyon
 - Sol-sağ şant
 - Polisitemi

2.5.2.Difüzyon Kapasitesi Ölçümü İçin Kullanılan Testler

- Tek nefes tutma testi (single breath holdin method)
- Tek ekspirasyon testi (single expiration method)
- Tekrar nefes testi (rebreathing method)
- Kararlı durum yöntemi (steady state method)
- Rilley-Lilienthal yöntemi
- Tek nefes oksijen tutma testi

2.5.3.Tek Soluk CO Yöntemi

Klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir. Hasta başlangıçta burnuna mandal takılı iken normal nefes alıp verir. Rezidüel volüm kadar nefesini boşaltır ve sistemden gelen gaz karışımını (%0,3 CO, %10 helyum veya metan, %21 O₂) derin inspire eder. Nefesini 10 saniye tutar. Derin ekspirasyon yapar. CO içeren karışımın inspirasyondan sonra alveollerdeki konsantrasyonu hızla kapiller kana geçmesinden dolayı hızla düşer. CO gazının difüzyonu başlangıç ve bitiş CO konsantrasyonlarına göre hesaplanır. Helyum gazı ise akciğer volüm (VA) hesabı için kullanılır (30).

2.5.4.Alveoler Volümün Ölçülmesi

DLCO, yüzey alanında CO gazının emilimini ifade ettiği için alveoler hacmin de hesap edilmesi gerekir. Krogh sabiti (KCO veya DLCO/VA) bu amaçla kullanılmaktadır. Kişinin akciğer boyut farklılıklarından oluşabilecek DLCO farklılıkları KCO ile düzeltilir (29).

2.5.5.Sonuçların Değerlendirilmesi

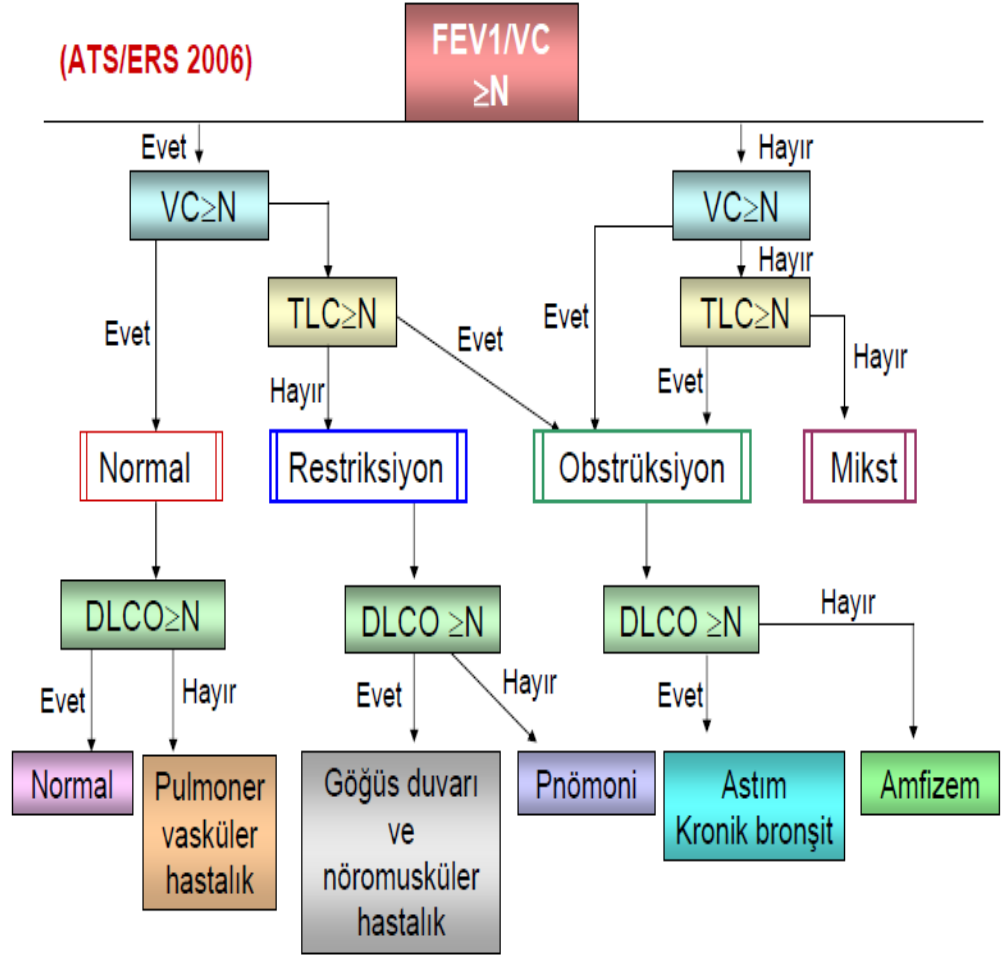
ERS'ye göre kabul edilebilir olan iki testten değeri en düşük olan, ATS'ye gören en uygun 2 testin ortalaması önerilir. Beklenen %DLCO değerleri ırk, cinsiyet, yaş, boy gibi değişkenler üzerinden hesaplanır. Sonuçların değerlendirilmesinde referans topluluğun en düşük %5'lik değerinin alt sınırının (LLN, lower limit of normal) kullanılması gerektiği önerilir (30).

Ağırlık sınıflaması: Beklenen %DLCO'ya göre hesaplanır:

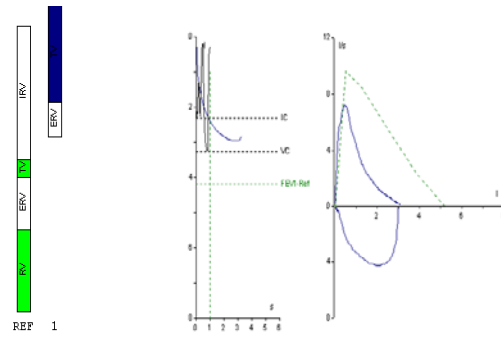
- Normal %81-140,LLN
- Hafif >%60 ve <LLN
- Orta %40-%60
- Ağır < %40

2.5.6.Klinik Kullanımı

Parankimal hastalıklarda SFT'de restriktif kayıp mevcuttur. DLCO azalırken DLCO/VA oranı korunur.Obstrüktif hastalıklarda ise DLCO ile beraber DLCO/VA oranı da düşer. Göğüs duvarı patolojileri ve nöromuskuler hastalıklardaSFT'de restriktif kayıp mevcut olup DLCO normal veya artmış saptanır. Konjestif kalp yetmezliğinde başlangıçta kan akım artışına bağlı DLCO artar ancak ileri dönemlerde interstisyel ödem etkisiyle DLCO düşer. Pulmoner embolide vasküler obstrüksiyona bağlı olarak DLCO düşer (Bkz. Şekil 2.8) (Bkz. Şekil 2.9) (30).

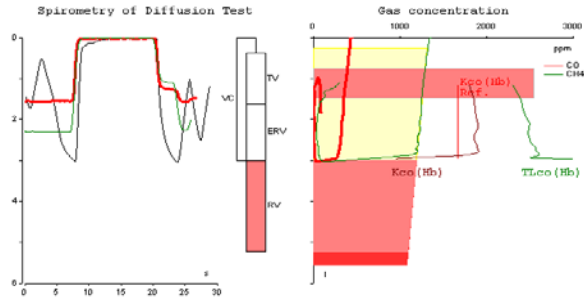


Şekil 2.8. ATS/ERS kriterlerine göre difüzyon testlerinin yorumlanması (30).



Parameter	Unit	Pred	act. %pred	
VC	L	5.47	3.0756	
ERV	L	1.45	0.9666	
IRV	L		0.60	
TV	L		2.71	
IC	L	4.19	2.1150	
FVCex	l	5.24	3.07	59
FEV1	l	4.20	2.43	58
FEV1/IVC	%	79	79	101
FEV1/FVC	%	79	79	101
PEF	l/s	9.63	7.23	75
MEF75	l/s	8.40	5.64	67
MEF50	l/s	5.29	2.29	43
MEF25	l/s	2.32	0.93	40
MEF25-75	l/s	4.28	2.06	48
PIF	l/s	4.16	4.25	102
MIF50	l/s	5.03	4.04	80

CO Diffusion



Parameter	unit	Pred	act.	%pred
HB	g/dl		13.2	
TLco(Hb)	mmol/kPa/min	11.70	8.12	69
Kco(Hb)	mmol/kPa/min/l	1.47	1.61	109
FRC	l	3.74	3.60	96
RV	l	2.29	2.21	97
RV/TLC	%	32	42	131
TLC	l	7.94	5.23	66
IVC CH4	l		3.02	
FRC (fs)	l	3.74	3.93	105
RV (fs)	l	2.29	2.54	111
RV/TLC (fs)	%	32	46	141
TLC (fs)	l	7.94	5.56	70

Şekil 2.9. Çalışmaya dahil ettiğimiz ve İPİ tanısı ile takip edilen bir hastanın kliniğimizde yapılan difüzyonlu SFT örneği.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hastalar

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları kliniğimize Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında başvurarak interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan 30 olgu çalışmaya alındı. 31.08.2010 tarih ve 2010/165 nolu etik kurul onayı alındı.

Olguların son tanılarına klinik, radyolojik ve histopatolojik incelemeler sonrası ulaşıldı. İdiopatik pulmoner fibrozis tanılı 15 olgu, kronik sarkoidozis tanılı 5 olgu, asbestozis tanılı 3 olgu, kronik hipersensitivite pnömonisi tanılı 3 olgu, nonspesifik interstisyel pnömoni tanılı 1 olgu, romatoid artrit akciğer tutulumu tanılı 1 olgu, silikozis tanılı 1 olgu, berilyozis tanılı 1 olgu çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaşından büyük olmak,
- 2) Dinamik toraks BT ve yüksek rezolüsyonlu BT ile İnterstisyel akciğer hastalığı tanısının konmuş olması,
- 3) İnvaziv sağ kalp kateterizasyon yapılmasına kontrendikasyonun veya bu işlemin yapılmasına engel olabilecek eşlik eden hastalığı olmaması,
- 4) Solunum fonksiyon testleri ve 6 dakika yürüme testi gibi fonksiyonel değerlendirmeye engel hali bulunmaması (Kooperasyon güçlüğü gibi).

3.2.Arteriyel Kan Gazı

Arter kan gazı analizi, hasta oturur konumda iken, sterilize ve en az 0.1 ml heparin ile yıkanmış olan enjektör ile Allen manevrası sonrasında radial artere 45 derece açı ile girilerek alındı. Numuneler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı bünyesindeki Rapid Lab 348 cihazında çalışıldı. PaO₂, PaCO₂, pH, HCO₃ ve SaO₂ parametrelerine bakıldı.

3.3.Altı Dakika Yürüme Testi

Hastalara ATS kriterlerine göre 6 dakika yürüme testi yapıldı. Bir hastaya ortopedik cerrahi neticesinde ortez cihazı kullandığından test yapılamadı.

Otuz metrelik koridor boyunca birdoktor eşliğinde test yapıldı. Test öncesi hastalardan normal tempo yürüyüşlerinin üst sınırında yürümeleri söylendi. Nefes darlığında ciddi artış, çarpıntı, göğüs ağrısı durumlarında haber vermeleri, böyle bir durumda dinlenebilecekleri ve sonrasında teste devam edebilecekleri, dinlenme

sürelerinin teste dahil olduğu belirtildi. Test sırasında oksijen saturasyonları ve kalp hızları gözlemlendi. Altı dakika sonrasındaki yürüyüş mesafeleri ve test sırasında oluşan desaturasyonları kaydedildi. Yirmi dokuz hastanın hepsi testi tamamladı.

3.4.Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

Hastaların hepsi yüksek çözünürlüklü tomografileri (YRBT) ile değerlendirilen olgulardı. Tomografilerin bir kısmı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında, büyük bir kısmı dış merkezde çekilmişti. Tomografiler göğüs hastalıkları ve radyoloji uzmanları tarafından değerlendirildi. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile pulmoner arter çapları ile beraber aşağıdaki veriler not edilerek ayırıcı tanıya gidildi:

- 1)Bal peteği varlığı
- 2)Traksiyon bronşektazisi
- 3)İnterlobüler septal kalınlaşma
- 4)Kistik yapılar
- 5)Buzlu cam alanları
- 6)Sentrilobüler nodüllerin varlığı
- 7)Subplevral nodül varlığı
- 8)Konsolidasyon
- 9)Mediastinal lenfadenopati

3.5.Difüzyon Testi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum laboratuvarında mevcut bulunan ZAN 500 Body Plethysograph kullanılarak ölçüm yapıldı. Tek soluk yöntemi kullanıldı. Kullanılan gaz, metan gazıydı. Hastalara test öncesi gerekli bilgilendirme yapılarak kooperasyon sağlandı. Hastaların boy, kilo, yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Yavaş yavaş tidal volümü sağlayacak şekilde birkaç kez nefes alıp vermeleri istendi. Ardından derin ekspirasyon sonrası derin inspirasyon yapılarak 10 sn boyunca nefeslerini tutmaları istendi. Sonrasında derin ekspirasyon yaptırılarak vital kapasitenin %90'ına ulaşması beklendi. Test uyumluluğu kontrol edilip işleme son verildi. FEV₁, beklenen %FEV₁, FVC, beklenen %FVC, FEV₁/FVC, DLCO, beklenen %DLCO, KCO, beklenen %KCO değerleri hesaplandı.

3.6.Sağ Kalp Kateterizasyonu

Hastaların sağ kalp ve pulmoner arter basınçlarını ölçmek için altın standart tanı yöntemi olan sağ kalp kateterizasyonu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde bulunan girişimsel işlem laboratuvarında yapıldı. İşlem öncesi hastaya endikasyon ve kontrendikasyonlar hakkında bilgi verildi.

Hastalar supin pozisyonda yatırıldı. Kalp ritmi, oksijen saturasyonu, kan basıncı değerlerini görmek için monitörize edildi. İşlemi yapmak için 7F boyutunda Swan-ganz kateter, 7F intraducer sheat, angiografi iğnesi kullanıldı. Midaksiller hat ile 4. İnterkostal aralığın birleşim noktası ‘sıfır’ noktası olarak kabul edildi. 250 cc serum fizyolojik içerisine, 25.000Ü/ml heparinden 1 cc alınarak eklendi. Bu heparinli mayi ile kateter, sheat ve iğne yıkandı. Giriş noktası olarak, USG eşliğinde belirlenen vena jugularis interna, teknik nedenlerle girilemeyen (kısa boyun vb) olgularda vena femoralis tercih edildi. Giriş noktası polividin iyot ile temizlenip 3 cc pirilokain ile lokal anestezi yapıldı. Sonrasında hasta üzerine steril örtüler serildi. Angiografi iğnesi eşliğinde sheat yerleştirildi. ‘Sheat’in damar içinde olup olmadığı kontrol edildi.

Kateterin ucundaki balon 1 cc hava ile şişirilerek kontrol edildi. Balon inik olacak şekilde sheat içerisinden 20 cm ilerletildikten sonra balon tekrar şişirildi ve bu şekilde kateter ilerletildi. İşlem sırasında monitörden basınç dalgaları takip edilerek bulunulan nokta belirlendi. Sırasıyla santral venöz basınç (CVP), sağ atriyum basıncı (RAP), sağ ventrikül basıncı (RVP), pulmoner arter basıncı (PAP) ve pulmoner kapiller uç basınç (PCWP) değerleri kaydedildi. PCWP kaydedildikten sonra balon indirilerek PAP dalgasının oluşumu gözlemlendi. Ölçümler alındıktan sonra balon inik kalacak şekilde kateter çekildi. Sheat çekildikten sonra 5 dakika basınç uygulanarak kanama kontrolü sağlandı. Giriş noktası olarak vena jugularis interna kullanılan hastalara pnömotoraks riski açısından kontrol akciğer grafisi çekildi. Pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan hastalar arasındaki veriler karşılaştırıldı.

3.7.İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 ve MEDCALC 11.1.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Dağılım formlarının belirlenmesinde Shapiro-Wilk kullanıldı. Pulmoner arteriyel basıncı 25 mmHg ve üzerine olan olgular pulmoner hipertansiyon grubu

olarak belirlendi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t-test (Independent samples t test) kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Yates Ki-kare testi kullanıldı. Kritik değerlerin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı, özgüllük ve duyarlılık belirlendi. Gruplar arasında 6 dakika türüme testi mesafesi, test sırasındaki desatürasyon, beklenen %FEV₁, beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO değişkenlerine ait verilerin multivariant analizinde aşamalı lojistik regresyon analizi (Backwardwald model) (Stepwise logistic regression analysis) kullanıldı. Modelin anlamlılığının araştırılmasında ise Hosmer Lemeshow test istatistiği kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak özetlendi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış 30 olgudakil edildi. Hastaların son tanıları; idiopatik pulmoner fibrozis (n=15), asbestozis (n=3), kronik sarkoidozis (n=5), kronik hipersensitivite pnömonisi (n=3) ve sınıflandırılmayan (n=4) (Bkz. Tablo 4.1). Olguların 15'i kadın, 15'i erkekti. Kadınların yaş ortalaması 60,6 (\pm 13,8) yıl, erkeklerin yaş ortalaması 62,5 (\pm 12,5) yıld. Olguların 14'ünde (%46,6) pulmoner hipertansiyon saptandı (Bkz.Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan gruplardaki tanı dağılımı

Tanı	PHT (-)	PHT (+)	Toplam
İPF	6	9	15
Sarkoidozis	4	1	5
Kronik hipersensitivite pnömonisi	1	2	3
Asbestozis	3	0	3
Diğer	3	1	4

Tablo 4.2.Pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan gruplardaki cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	PHT(-)	PHT(+)	Toplam
Kadın (%)	9 (%56,2)	6 (%42,9)	15 (%50)
Erkek (%)	7 (%43.8)	8 (%57.1)	15 (%50)

Ortalama pulmoner arter basınçları (PAP) tüm olgularda 25,03 \pm 9,07 mmHg, PH'lu grupta 32.9 \pm 6.8 mm Hg ve PH olmayan grupta 18.2 \pm 3.5 mmHg idi (p <0.001). Tanılarına göre değerlendirildiğinde ortalama PAP; İPF'li olgularda 28,4 \pm 10 mmHg, asbestozisli olgularda 20,33 \pm 6,11 mmHg, sarkoidozisli olgularda 18,4 \pm 5,17 mmHg, kronik hipersensitivitesi olan olgularda 27 \pm 11,3 mmHg, diğer olgularda 22,75 \pm 4,34 mmHg olarak ölçüldü. Ancak bazı tanı gruplarındaki olgu azlığı nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Hastaların temel özellikleri Tablo 4.3'de,

sağ kalp kateterizasyon sonuçları Tablo 4.4’de görülmektedir.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan hasta özellikleri

	PHT (-)	PHT (+)	p değeri
Yaş	60±12	63±14	0.491
Semptom süre (ay)	20.7 ± 13.6	41.2 ± 36.8	0.047
PaO ₂ (mmHg)	68 ± 8	53 ± 10	< 0.001
Sat (%)	94 ± 2	88 ± 5	< 0.001
pH	7.44 ± 0.03	7.46 ± 0.04	0.269
PaCO ₂ (mmHg)	35 ± 4	37 ± 7	0.406

Tablo 4.4. Sağ kalp kateterizasyon sonuçları

	PHT(-)	PHT(+)	p değeri
RAP (mmHg)	3.4±2.6	6.6±5.3	0.050
RVP (mmHg)	10.9±3.7	19.2±6.4	<0.001
PAP (mmHg)	18.2±3.5	32.9±6.8	<0.001
PCWP (mmHg)	6.5 ± 2.9	9.4 ± 2.7	0.009

Çalışmaya alınan 30 olgunun 14’ünde pulmoner arter basıncı 25 mmHg ve üzerinde olarak saptandı. Pulmoner hipertansiyon mevcut olan bu olgular mevcut olmayan olgularla karşılaştırılınca yaş ortalamaları benzerdi.

Oda havasında bakılan arteriyel kan gazı incelemelerinde PH saptanmayan grupta oksijen basıncı (PaO₂) 68±8 mmHg, PH saptanan grupta 53±10 mmHg olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Benzer şekilde oda havasında bakılan arteriyel kan gazında PH saptanmayan grupta oksijen saturasyonu %94±2, PH saptanan grupta %88±5 olarak saptandı ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

Pulmoner hipertansiyon olmayan grupta sağ atrium basıncı (RAP) ortalaması 3.4±2.6 mmHg, PH olan grupta 6.6±5,3 mmHg olarak saptandı (p=0.050). PH olmayan grupta sağ ventrikül basıncı (RVP) ortalaması 10.9±3.7 mmHg, PH olan grupta 19.2±6.4 mmHg olarak saptandı (p<0.001). PH olmayan grupta pulmoner

arter basıncı (PAP) 18.2 ± 3.5 mmHg, PH olan grupta 32.9 ± 6.8 mmHg olarak saptandı ($p < 0.001$). PH olmayan grupta pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP) 6.5 ± 2.9 mmHg, PH olan grupta 9.4 ± 2.7 mmHg olarak saptandı ($p = 0.009$). Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

Olguların respiratuar kapasitelerinin değerlendirmek amacıyla difüzyonlu solunum fonksiyon testleri yapıldı. FEV₁, beklenen %FEV₁, FVC, beklenen %FVC, DLCO, beklenen %DLCO, KCO ve beklenen %KCO değerleri PH saptanan grupta daha düşük olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. FEV₁/FVC değeri ise iki grup arasında benzerdi (Bkz. Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplar arasında solunum fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması

Solunum fonksiyon parametreleri	PHT(-)	PHT(+)	p değeri
FEV ₁ (L)	1,87±0.65	1,18±0,35	0.001
Beklenen %FEV ₁	73,5±12,43	52±13,20	<0.001
FVC (L)	2,05±0,70	1,32±0,43	0.002
Beklenen %FVC	67,0±11,56	49,5±13,95	0.001
FEV ₁ /FVC	88,5±11,40	89,1±11,32	0.890
DLCO	4,87±1,33	2,52±1,20	<0.001
Beklenen %DLCO	65,3±11,23	38,8±13,72	<0.001
KCO	1,93±0,64	1,22±0,58	0.004
Beklenen %KCO	110,4±28,94	75,6±37,80	0.010

Hastaların egzersiz kapasitelerini değerlendirmek ve karşılaştırma yapabilmek için 6 dakika yürüme testi (6DYT) yapıldı. Hastaların test sırasındaki oksijen desatürasyonları pulse oksimetre ile hesaplandı. Bir olguya ortopedik cerrahi geçirmiş olmasından dolayı 6 dakika yürüme testi yapılamadı. Bu olgu çıkarıldıktan sonra PH saptanmayan gruptaki 15 olgu, PH saptanan gruptaki 14 olgunun verileri karşılaştırıldı. PH saptanan grupta 6 dakika yürüme testi mesafesi daha kısa ve test sırasındaki oksijen desatürasyonu daha fazlaydı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı (6DYT mesafesi için $p < 0.001$ ve desatürasyon için $p = 0.005$) (Bkz. Tablo 4.6).

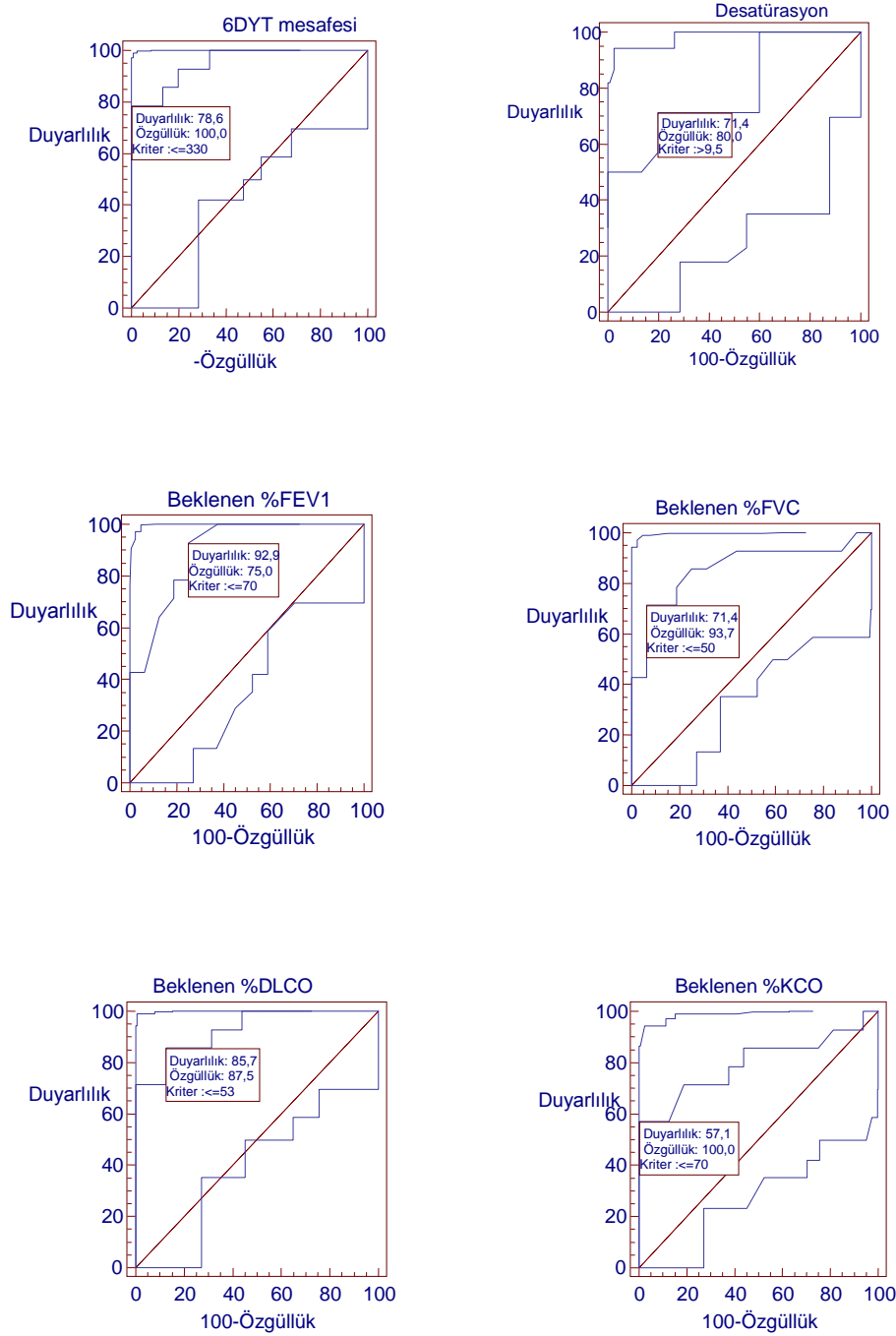
Tablo 4.6. Gruplar arasında altı dakika yürüme testi mesafesi ve test sırasındaki desatürasyonların karşılaştırılması

	PHT(-)	PHT(+)	p değeri
6DYT (metre)	414,93±40,58	260,42±94,94	<0.001
Desatürasyon (%)	7,12±3,48	12,44±5,46	0.005

Pulmoner hipertansiyonu önceden belirleyebilmek için beklenen %FEV₁, beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO, 6DYT ve desatürasyon için kritik değerlerin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı (Bkz Tablo 4.7) (Bkz Şekil 4.1).

Tablo 4.7. 6DYT mesafesi, desatürasyon, beklenen %FEV₁, beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO değerleri için özgüllük ve duyarlılık değerleri

	Kritik değer	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)
Beklenen %FEV ₁	70	75	92,9
Beklenen %FVC	50	93,7	71,4
Beklenen %DLCO	53	87,5	85,7
Beklenen %KCO	70	100	57,1
6DYT (metre)	330	100	78,6
Desatürasyon (%)	9,5	80	71,4



Şekil 4.1. ROC analizi – 6DYT mesafesi, desatürasyon, beklenen %FEV₁, beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO değerleri için özgüllük ve duyarlılık değerleri

Multiple logistic regresyon analizi yapıldı (Hosmer Lemeshow ki-kare=3,37 p>0,05). Analize 6DYT mesafesi, desatürasyon, beklenen %FEV₁, beklenen %FVC,

beklenen %DLCO, beklenen %KCO değişkenleri dahil edildi. Backward stepwise logistic regresyon analizi sonucunda, bakılan parametreler arasında pulmoner hipertansiyonu belirleme açısından en değerli değişken beklenen %FEV₁ olarak bulundu. Altı dakika yürüme testi mesafesi ile ise daha zayıf korelasyon tespit edildi.

Tablo 4.8. Elde edilen değişkenlerin multiple logistic regresyon analizi

	B	OR (%95 CI)	p değeri
6DYT	-0,052	0,950 (0,897-1,006)	0,77
Beklenen %FEV ₁	-0,173	0,841 (0,708-0,999)	0,049
Constant	30,275	1,41E13	0,043

Olguların YRBT'leri değerlendirildi ve en sık gözlenen bulgular gruplara göre görülme sıklığı belirlenerek not edildi. Gruplar arasında YRBT bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Bkz. Tablo 4.9). Bazı YRBT bulgularının az sıklıkla görülmesi nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 4.9. Gruplar arasında YRBT bulgularının karşılaştırılması

YRBT bulgusu	PHT (-)	PHT(+)
Bal peteği	4 (%25)	8(%57,14)
Traksiyon bronşektazisi	13(%81,25)	13(%92,85)
İnterlobulerseptal kalınlaşma	14(%87,5)	12(%85,71)
Kistik yapılar	3(%18,75)	6(%42,85)
Buzlu cam	4(%25)	3(%21,42)
Sentrilobüler nodül	1(%6,25)	2(%14,28)
Subplevral nodül	5(%31,35)	1(%7,14)
Konsolidasyon	2(%12,5)	2(%14,8)
Mediastinal LAP	11(%68,75)	8(%57,14)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde interstisyel akciğer hastalığı tanısı ile takip edilen 30 hastanın klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasiteleri değerlendirildi, altın standart tanı yöntemi olan sağ kalp kateterizasyonu sonucu pulmoner hipertansiyon saptanan ve saptanmayan olguların verileri karşılaştırıldı.

İnterstisyel akciğer hastalıkları, restriktif tip solunum fonksiyon kaybına yol açan, gaz alış-verişini etkileyen, inflamasyon, granülom oluşumu ve fibroproliferasyon ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Pulmoner hipertansiyon gelişimi ise hastalığın ileri döneminde kaçınılmaz olabilmektedir. Proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres, İAH'ında olduğu gibi PH gelişiminde de rol oynamaktadır. PH'da görülen halsizlik, nefes darlığı gibi semptomlar İAH'ında da sıklıkla görülebildiği için tanıda gecikmeler olabilmektedir. İnterstisyel akciğer hastalıklarının önemli bölümünde PH tespit edilmektedir ve PH mevcut olduğunda mortalitenin belirleyicisi olabilmektedir. Sonuç olarak bu gözlemler, İAH ile ilişkili ve patogenetik olarak bağlantılı PH'un kendi klinik ve prognostik sekeli ile spesifik tedavisine temel sağlamaktadır (1).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında PH'un sağ kalp yetmezliğinin klinik bulgularından önce erken tanınması, yüksek derecede klinik şüphe olmasını gerektirir (31). İnterstisyel akciğer hastalığı ile beraber pulmoner hipertansiyon şüphesi bulunan hastalarda klinisyenin, PH'un başka nedenlerden de (pulmoner emboli, teşhis edilmemiş bağ doku hastalığı gibi) kaynaklanabileceğinden haberdar olması gereklidir. Bu nedenle noninvaziv araştırmalar; transtorasik doppler ekokardiyografi, karbon monoksit difüzyon testi dahil solunum fonksiyon testleri, BNP veya pro-BNP ölçümü, şüphe edilen olgularda immunolojik göstergeler, gece boyunca pulse oksimetre takibi ve akciğer BT anjiografisini içermelidir. Eğer bu sonuçlar PH varlığını desteklerse vazoreaktivite testi dahil sağ kalp kateterizasyonu uygulanmalıdır. Çünkü hafif PH bile İAH'larının prognozunu anlamlı şekilde kötüleştirir. Bu nedenle İAH tanısı ile takip edilen hastalar, beraberinde gelişebilecek, mortalite ve morbiditeyi etkileyebilecek PH gelişimi açısından taranmalıdır (32).

Çalışmamıza aldığımız 30 hastanın 14'ünde (%46,7) altın standart tanı yöntemi olan sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon saptandı. Daha

önce interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış olgularda pulmoner hipertansiyon %31,8 ile %88 arasında saptanabileceği bildirilmiştir(33). Bunlardan ilişkisi en iyi bilinenen pulmoner Langerhan's hücreli histiyositozis olgularının terminal döneminde pulmoner hipertansiyon kaçınılmaz olmaktadır (34).

Yine kollajen doku hastalığı olan olgularda interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon sıklıkla izlenmektedir. Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; sklerodermalı hastaların %22.5'inde akciğerde interstisyel tutulum saptanırken, olguların %18.1'inde pulmoner hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı beraber saptanmıştır (35). Wigley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada interstisyel akciğer tutulumu olan kollajen doku hastalığı olan olgularda akciğer tutulumu olmayanlara göre pulmoner hipertansiyon daha sık bulunmuştur (36).

Yapılan farklı çalışmalarda pulmoner sarkoidozisli olgularda pulmoner hipertansiyon sıklığı araştırılmıştır (37,38). Özellikle evre IV sarkoidozisli olgularda pulmoner hipertansiyon sıklığı %73.8'e kadar varabilmektedir (37). Yapılan araştırmalarda sarkoidozis olgularında pulmoner hipertansiyon varlığı, solunum fonksiyon kaybı ve egzersiz kapasitesindeki kısıtlılıkla ilişkili bulunmuştur (38).

İdiopatik pulmoner fibrozis akciğer parankiminde usual interstisyel pnömoni patternine yol açan progresif seyirli bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon ile benzer mekanizmalar sonucu vasküler ve parankimal yeniden yapılanma oluşur. İdiopatik pulmoner fibroziste hastalık ilerledikçe pulmoner hipertansiyon sıklığı artmaktadır. 88 olgununretrospektif olarak yeniden değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %84'ünde EKO ile pulmoner hipertansiyon saptanmıştır (21).

Silikozis, berilyozis, kömür işçisi pnömonkonyozu ve asbestozis gibi pnömokonyozlarda pulmoner hipertansiyon görülebilmektedir. Özellikle parankimal tutulumun derecesi arttıkça pulmoner arter basıncı da artabilmektedir (39,40).

İnterstisyel akciğer hastalığı olan bireylerde pulmoner hipertansiyon tanısı koyabilmek için öncelikle şüphe etmek gerekir. Semptomlarda artış olması, sağ kalp yetmezliği bulguları tespit edilmesi durumunda pulmoner hipertansiyon açısından ileri inceleme yapılmalıdır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyon, hipoksemi olmadan da gelişebilir, ancak hipoksemide derinleşme sıklıkla izlenmektedir (41). Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak istirahat sırasında yapılan arteriyel kan gazı ölçümlerinde; PH saptanan grupta

ortalama PaO₂ 53 mmHg, saptanmayan grupta 68 mmHg saptandı. Yine aynı şekilde ortalama oksijen saturasyonu PH saptanan grupta %88, saptanmayan grupta %94 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu.

Daha önce yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış bireylerde solunum fonksiyon parametreleri ile pulmoner hipertansiyon ve mortalite ilişkileri araştırılmıştır. Hassan ve ark.'nın yaptığı, idiopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalardaki pulmoner hipertansiyon oluşumunu araştıran çalışmada; DLCO değerinin düşüşü ile pulmoner arter basıncı arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada DLCO değerinin düşük olduğu hastalarda pulmoner arter basıncının yüksek olduğu saptanmıştır (42). Nunes ve arkadaşlarının sarkoidozisli hastalarda yaptığı benzer bir çalışmada; sarkoidoz tanısı ile takipli hastalarda, parankim tutulumu arttıkça beklenen %DLCO değerindeki düşüşünün belirginleşmeye başladığı ve sonuçta pulmoner arter basıncında artışın buna eşlik ettiği saptanmıştır (43).

Bizim yaptığımız çalışmada olguların beklenen %FEV₁, beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO değerleri karşılaştırıldı ve bu değerlerin pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkisi incelendi. Sonuç olarak, önceki çalışmalar (43,44) ile benzer şekilde, solunum fonksiyon testlerinde saptanan restriktif kayıp ve difüzyon kaybı ile pulmoner hipertansiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Nispeten iyi korunmuş akciğer hacimlerinin yanında beklenen %DLCO değerlerinin tutarsız bir şekilde düşük oluşu (<%30) yüksek pulmoner hipertansiyon olasılığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir(44). Yaptığımız çalışmada interstisyel akciğer hastalığı tanısı konmuş hastaların takibinde klinisyenin pulmoner hipertansiyon gelişiminde şüphelenmesini sağlayacak ve ileri tekik yapılmasını gerektirecek değerler araştırıldı. ROC analizi kullanılarak eşik değerleri hesaplandı. Beklenen %FVC değeri için pulmoner hipertansiyon belirlemede kritik değer olarak %50 bulundu. Bu değer için duyarlılığı %93.7, özgüllüğü %71.4 olarak bulundu. Yine beklenen %DLCO için pulmoner hipertansiyon belirlemede eşik değeri olarak %53 bulundu.

Lettieri ve arkadaşlarının idiopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada beklenen %DLCO değerinin %40'dan düşük olduğu hastalarda

pulmoner hipertansiyon gelişiminden şüphelenmek gerektiği belirtilmiştir (31). Steven ve arkadaşlarının idiopatik pulmoner fibrizis tanılı hastalarda yaptığı benzer bir çalışmada beklenen %DLCO değerinin %30'un altında oluşu ile pulmoner hipertansiyon ve mortalitenin ilişkili olduğu saptanmıştır (45). Steen ve arkadaşlarının sistemik skleroz tanısı konmuş ve pulmoner tutulum saptanmış hastalarda yaptığı çalışmada ise %55'den düşük DLCO değerleri ile pulmoner hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (46). Benzer şekilde Preston ve arkadaşlarının sarkoidozisli hastalarda yaptığı çalışmada; beklenen %FVC değerinin %50'den düşük olduğu olgularda pulmoner hipertansiyon gelişiminden şüphe etmek gerektiği belirtilmiştir (47). Sulica ve arkadaşlarının sarkoidozisli hastalarda yaptığı çalışmada ise beklenen %DLCO değerinin %40'dan düşük olması pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili saptanmıştır (38).

Sonuç olarak düşük DLCO, FVC ve oksijensiz kan gazında tespit edilen hipoksemi yüksek pulmoner hipertansiyon olasılığı ile ilişkilidir. FVC ve DLCO arasında pulmoner hipertansiyonu gösteren kesin bir ilişki saptanmamış olmasına rağmen FVC'yle karşılaştırıldığında DLCO'daki orantısız düşüklük, klinisyene pulmoner hipertansiyon olasılığını düşündürmelidir (48).

İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı ile takip edilen hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişimi yaşam kalitesini, mortalite ve morbiditeyle beraber tedavi şeklini etkilemektedir (49). Egzersiz testinde saptanan egzersiz kısıtlılığı pulmoner vasküler değişiklikleri solunum fonksiyon parametrelerinden daha iyi belirtmektedir (50). Yapılan çalışmalarda; pulmoner hipertansiyonun interstisyel akciğer hastalığı tanısıyla takipli kişilerde, egzersiz kapasitesini düşürdüğü ve bunun 6 dakika yürüme testi ile değerlendirilebileceği belirtilmiştir (51). Altı dakika yürüme testi basit, pek çok klinikte uygulanabilecek bir testtir ve günlük pratikte sıklıkla uygulanmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, restriktif akciğer hastalıkları vb. geniş hastalık gruplarında fonksiyonel kapasiteyi belirtmektedir. Altı dakika yürüme testi mesafesindeki azalma, yaşam kalitesindeki düşüşü ve mortaliteyi beraberinde getirmektedir(52). Yapılan çalışmalarda 6 dakika yürüme testindeki minimal düşüşlerin bile hastaların kliniğinde istatistiksel olarak anlamlı olarak değişimler yol açtığı saptanmıştır (53).

Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon tespit edilen ve interstisyel akciğer

hastalığı tanısı ile takipli kişilerdeki egzersiz kapasite kısıtlılığı araştırıldı. Bu amaçla olgulara 6 dakika yürüme testi uygulandı. Daha önce yapılan pek çok çalışmayla (22,31,49) benzer olarak bizim çalışmamızda da, pulmoner hipertansiyon saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük 6DYT mesafesi saptandı. Baughman ve arkadaşlarının sarkoidozis tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada, pulmoner hipertansiyon saptanan grupta saptanmayan gruba göre daha düşük 6DYT mesafesi saptanmış (280 metreye karşılık 408 metre) ve istatistiksel olarak anlamlı olan bu fark yaşam kalitesi ve Saint George anketi ile ilişkili bulunmuştur(54). Buna karşılık Modrykamien ve arkadaşlarının idiopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada; pulmoner hipertansiyon saptanan grupta saptanmayan gruba göre, daha düşük 6 dakika yürüme testi mesafesi saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (55).

Çalışmamızda; ROC analizi kullanılarak 6 dakika yürüme testi mesafesi için eşik değeri hesaplanarak, interstisyel akciğer hastalığı tanısıyla takip edilen hastalarda pulmoner hipertansiyonu önceden belirleyebilmeyi ve bu değere göre ileri tetkik gereksinimini ortaya koymak amaçlandı. Altı dakika yürüme testi mesafesi için 330 metre değerinin %78,6 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olduğu saptandı. Villabla ve arkadaşlarının sklerodermaya bağlı akciğer tutulumu olan hastalarda yaptığı çalışmada bu değer 400 metre olarak saptanmıştır(56). Benzer şekilde Bourbonnais ve arkadaşlarının sarkoidozis tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada ise pulmoner hipertansiyonu önceden belirleyebilmek için 350 metre eşik değeri olarak saptanmıştır (57). Cahalin ve arkadaşlarının transplantasyon ihtiyacı olan interstisyel akciğer hastalığı tanılı olgularda yaptığı bir çalışmada 6 dakika yürüme mesafesi 300 metrenin altında olduğu olgularda pulmoner hipertansiyon gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir (58).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında gelişen pulmoner hipertansiyonda, istirahat ve egzersiz sırasında meydana gelen hipoksemi ciddi bir sorun haline gelmektedir. Bu olgularda, pulmoner hipertansiyon olmayan gruba göre istirahat ve egzersiz sırasındaki oksijen satürasyonları daha düşük saptanmaktadır (57,58). Bourbonnais ve arkadaşlarının sarkoidozisli hastalarda yaptığı çalışmada egzersiz sırasındaki satürasyonun %90'ın altına düşmesi pulmoner hipertansiyon açısından öngörücü olarak saptanmıştır (57). Fhaherty ve arkadaşlarının idiopatik pulmoner fibrozisli

hastalarda yaptığı çalışmada ise egzersiz sırasında %88'den düşük oksijen satürasyonu olması pulmoner hipertansiyon ile ilişkili saptanmıştır (59). Aynı şekilde takipler sırasında uzun süreli oksijen desteği ihtiyacı olan olgularda pulmoner hipertansiyon gelişim riskinin arttığı bilinmektedir (44). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde pulmoner hipertansiyon saptanan grupta hipoksemi daha belirgin olarak izlendi. Egzersiz sırasındaki hipoksemiye belirlemek için; 6 dakika yürüme testi sırasındaki satürasyon kayıtları alınıp, başlangıç ve test sırasında saptanan en düşük değerler karşılaştırıldı. Sonuçta test sırasında %9,5'ten fazla desatürasyon izlenmesi, pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili saptandı. Lama ve arkadaşlarının idiopatik interstisyel pnömonili hastalarda yaptığı bir çalışmada altı dakika yürüme testi sırasında %4'ten fazla satürasyon düşüşü saptanan hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişim riskini arttığı ve bu durumun mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (60). Sonuç olarak; 6 dakika yürüme testi sırasında saptanan desatürasyon hem pulmoner hipertansiyon gelişimde uyarıcı olmaktadır, hem de pulmoner hipertansiyon gelişen olgularda mortalitenin belirleyicisidir. Önceki çalışmalarda da; pulmoner hipertansiyon saptanan olgularında 6 dakika yürüme testi sırasında satürasyonda %10'dan fazla düşüşün olması durumunda, bunun mortalitenin belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir (61).

Çalışmamızda yaptığımız multiple logistik regresyon analizi sonucunda; bakılabilen beklenen %FEV₁, beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO, 6DYT mesafesi ve 6DYT sırasındaki desatürasyon arasında, interstisyel akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyonu önceden belirleyebilmek için en değerli olan parametrelerin beklenen%FEV₁ ve 6DYT mesafesi olduğunu saptandı. Ancak olgu sayısındaki azlık nedeniyle bu değerlerin pulmoner hipertansiyon derecesi ile ilişkisi incelenemedi.

Bourbonnais ve Samaoui'nin sarkoidozisli hastalarda yaptığı çalışmada; beklenen %DLCO, 6DYT mesafesi ve test sırasında oluşan desatürasyonun pulmoner hipertansiyon ile ilişkili olduğu görülmüş, ancak aralarında en kuvvetli prediktör olarak, 6 dakika yürüme testi sırasında saptanan desatürasyon tespit edilmiştir (57). Leuchte ve arkadaşlarının interstisyel fibrozisi olan hastalarda yaptığı çalışmada ise; 6DYT mesafesi ve pro-BNP değerinin pulmoner hipertansiyonu önceden belirlemek için kullanılabilmesi, %100 duyarlılık ve %89 özgüllük ile pro-

BNP'nin daha değerli olduğu saptanmıştır (33).

Yaptığımız çalışmada YRBT çekilen olguların hepsinde pulmoner arter çapları geniş olarak saptanmıştır. Ancak 30 olgunun 14'ünde pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. Çünkü YRBT'de saptanan pulmoner arter çapı genişliği pulmoner arter basıncı ile korele değildir. Zisman ve arkadaşlarının sağ kalp kateterizasyonu ile PH saptanan 65 İPF hastasında yaptığı çapraz-kesitsel bir çalışmada, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanılarak saptanan pulmoner arter çaplarındaki artış ile ortalama pulmoner arter basıncı arasında korelasyon gösterilememiştir (62).

İnterstisyel akciğer hastalığında çekilen yüksek rezolüsyonlu tomografilerde en sık rastlanan bulgular buzlu cam alanları, bal peteği akciğeri, kistik yapılar, mediastinal lenf nodları, interlobüler septal kalınlaşmalar, subplevral ve sentrlobüler nodüller, konsolide alanlar ve traksiyon bronşektazileridir (7). Kazerooni ve arkadaşlarının interstisyel akciğer hastalığı tanımlı hastalarda yaptıkları çalışma sonucu, YRBT skorlama sistemi saptamışlar ve yüksek skor tespit edilen olgularda mortalite ve morbiditenin yüksek olduğunu bulmuşlardır (63). Wells ve arkadaşları ise bilgisayarlı tomografi incelemelerinde yaygınlık skoru için formül üretmişler ve yaygınlık ile mortalite ve morbidite arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (64). Ancak parankimal tutulum için yapılan yaygınlık skorlama sistemleri, karışık ve uygulaması zor olup çekim kalitesinden oldukça etkilenmektedirler. Bizim çalışmamızdaki olguların YRBT'leri aynı merkezde çekilmemiş olup sağlıklı incelemeye imkan vermeyeceği için skorlama yapılamamıştır.

Nunes ve arkadaşlarının sarkoidoz tanımlı hastalarda yaptığı çalışmada pulmoner hipertansiyon saptanan grupta, olguların YRBT'leri incelendiğinde daha fazla buzlu cam alanları ve interlobüler septal kalınlaşmalar olduğu tespit edilmiştir (43). Bizim çalışmamıza aldığımız olguların çekilen YRBT'lerinde saptanan bulgular karşılaştırıldığında; pulmoner hipertansiyon tespit edilen ve edilmeyen grup arasında parankimal tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu durum, olgu sayısındaki azlığa ve tomografi çekim kalitesine ikincil olarak gelişen yorum farklılığına ve zorluğuna bağlı olabilir.

Çalışmanın sınırlılıkları;

-Çalışmaya az sayıda ve pek çok hastalık grubundaki olgular alındı. Bu

nedenle hastalık gruplarına yönelikdeğerlendirmeler yapılamadı. Bazı hastalık gruplarındaki olgu sayısı azlığı karşılaştırma ve istatistiksel analiz için yetersizdi.

-Olguların takip süresi kısa (1 yıl) olduğu için pulmoner hipertansiyon gelişiminin mortalite ve morbidite ile olan ilişkisi incelenemedi.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan olgularda klinik seyri etkileyip mortalite ve morbidite artışına neden olabilecek pulmoner hipertansiyon gelişimini önceden belirleyebilmek için bakılabilecek non-invaziv yöntemler araştırıldı. Bu amaçla sağ kalp kateterizasyonu yapılmak sureti ile pulmoner hipertansiyon saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki verileri karşılaştırıldı:

1)Pulmoner hipertansiyon saptanan grupta solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde;beklenen %FEV₁, beklenen %FVC, beklenen %DLCO değerlerinin daha düşük olduğu bulundu. Beklenen %FEV₁ değerinin %70'in, beklenen %FVC değerinin %50'nin, beklenen %DLCO değerinin %53'ün altında olduğu olgularda pulmoner hipertansiyon varlığından şüphe edilmelidir.

2)Egzersiz kapasitelerini değerlendirmek için kullanılan 6 dakika yürüme testi mesafesinin pulmoner hipertansiyon grubunda daha düşük olduğu ve istirahat halindeki hipoksemiye ek olarak test sırasında ölçülen oksijen desatürasyonunun daha belirgin olduğu bulundu. Altı dakika yürüme testi mesafesinin 330 metrenin altında olduğu, test sırasında desatürasyonun %9,5'in üstünde olduğu olgularda pulmoner hipertansiyondan şüphe edilmelidir.

3)Bakılan beklenen %FEV₁, beklenen %FVC, beklenen %DLCO, beklenen %KCO, 6DYT mesafesi ve test sırasındaki desatürasyon parametreleri arasında en belirleyici olanların beklenen% FEV₁değeri ve 6DYT mesafesi olduğu saptandı.

Sonuç olarak solunum fonksiyon testlerinde ve egzersiz kapasitelerinde düşüş saptanan interstisyel akciğer hastalığı tanılı olgular, klinik olarak da şüphe uyandırıyorsa pulmoner hipertansiyon yönünden araştırılmalıdır. Gerek görülürse de altın standart tanı yöntemi olan sağ kalp kateterizasyonuile tanı kesinleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Resp J*. 2008;31:1357-1367.
2. Perez A, Rogers RM, Dauber JH. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Bio* 2008;29:19-26.
3. ATS/ERS International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
4. Alhamad EH, Cosgrove GP. Interstitial lung disease: the initial approach. *Med Clin North Am* 2011;95:1071-1093.
5. Meyer KC. Interstitial lung disease in the elderly: Pathogenesis, diagnosis and management. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:3-17.
6. Tabak L: Solunum Sistemi Hastalıkları İçerik: İnterstisyel akciğer hastalıklarına yaklaşım. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (ed.) İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2010; Cilt 1: s.1053-1060.
7. Lynch DA: Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005; 236; 10-21.
8. Rohatqi PK. Radiological evaluation of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:337-345.
9. Galie N, Hoeper MM, Humber M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2009; 34: 1219-1263.
10. Corte TJ, Worst J, Macdonald PS. Pulmonary function vascular index predicts prognosis in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2011;11:1440-1443.
11. Wuyts WA, Thomeer M, Demedts MG. Newer modes of treating interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:332-336.
12. Schermully RT, Ghofrani HA, Wilkins MR. Mechanism of disease: Pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:443-455.
13. Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Cir J* 2011;75:1801-1810.
14. Karabıyıköğlü G: Göğüs Hastalıkları. İçerik: Pulmoner arteriyel hipertansiyon. Karabıyıköğlü G. (ed.) Ankara: Poyraz Kitapevi; 2009. s.377-389.
15. Simmonneau G, Robbins IM, Beghetti M ve ark. Update clinical classification

- of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 30;54: 43-54.
16. McLaughlin W, Badesch DB, Delcroix M ve ark. End-points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:97-107.
 17. Worsley DF, Palesky HI, Alavi A. Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 1994; 35: 793-796.
 18. Kramer MR. Combination treatment in pulmonary hypertension. *Respirology* 2011;150:383-388.
 19. Agarwal R, Gomberg-Maitland M. Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2011;162:201-213.
 20. Kusano KF. Treatment for pulmonary hypertension including lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:538-546.
 21. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ ve ark. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-2399.
 22. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension; connecting dots. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 875-880.
 23. Ryu JH, Krowka MJ, Pellikka KA ve ark. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 342-350.
 24. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I ve ark. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: The effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011; 16: 451-458.
 25. Zink W, Nöll J, Rauch H ve ark. Continuous assessment of right ventricular ejection fraction: New pulmonary artery catheter versus transoesophageal echocardiography. *Anesthesia* 2004; 59: 1126-1132.
 26. Rosenkranz S, Behr J, Ewert R. Right heart catheterization in pulmonary hypertension. *Dtsch Med* 2011;136:2601-2025.
 27. Cholley BP, Payen D. Noninvasive techniques for measurements of cardiac output. *Curr Opin Crit Care* 2005;10:424-429.
 28. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 116: 111-117.
 29. Maher TM, Wells AU. Idiopathic pulmonary fibrosis-related pulmonary hypertension; an exercising diagnosis? *Respirology* 2011; 16: 381-383.
 30. ATS. Single-breath carbonmonoxide diffusing technique. *Am J Respir Crit Care*

- Med 1995; 152:2185-2198.
31. Lettieri C, Nathan SD, Barnett SD ve ark. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-752.
 32. Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary Hypertension secondary to interstitial lung disease. *Exper Reu Respir Med* 2011;5:179-189.
 33. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME ve ark. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-750.
 34. Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA ve ark. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhan's cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1269-1275.
 35. Chang B, Wigley FM, White B ve ark. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatology* 2003; 30: 2398-2405.
 36. Wigley FM, Lima JA, Mayes M ve ark. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists. *Arth Rheumatology* 2005; 52: 2125-2132.
 37. Shorr AF, Helman DL, Davies DB ve ark. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *ERJ* 2005; 25: 783-788.
 38. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S ve ark. Distinctive clinical, radiographic and functional characteristics of patients with sarcoidosis related pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 1483-1489.
 39. Rosenman KD, Zhu Z. Pneumoconiosis and associated medical conditions. *Am J Ind Med* 1995; 27: 107-113.
 40. Glazer CS, Newman LS. Occupational interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 467-478.
 41. Cömert SŞ, Çağlayan B. Akciğer hastalığı veya hipoksemiye bağlı pulmoner hipertansiyon ve tedavisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2010; Özel sayı 2: 47-55.
 42. Hassan FN, Pellikka PA, Krowka MJ ve ark. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-2399.

43. Nunes H, Humbert M, Capron F ve ark. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Torax* 2006; 61: 68-74.
44. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I ve ark. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower lob interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers. *Respir Med* 2005; 99: 948-954.
45. Nathan SD, Shoblin OA, Ahmad S ve ark. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657-663.
46. Steen VD, Garham G, Conte C ve ark. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765-770.
47. Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ ve ark. Vasoresponsiveness of sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 866-872.
48. Aduen JF, Zismann DA, Mobin SI ve ark. Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath diffusion capacity. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 48-54.
49. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC ve ark. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998-1006.
50. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996; 109: 1566-1576.
51. Chanh JA, Curtis JR, Patrick DL ve ark. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1175-82.
52. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS ve ark. Six-minute walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659-664.
53. Holland AE, Hill CJ, Conron M ve ark. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1430-1435.
54. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE ve ark. Six minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 207-213.
55. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K ve ark. Echocardiography, 6MWD, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial

- hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2010; 55: 584-588.
56. Villabla OW, Sampaio-Barros PD, Pereira MC ve ark. Six minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 2007; 131: 217-222.
 57. Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2008; 32: 296-302.
 58. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ ve ark. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110: 325-332.
 59. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S ve ark. Idiopathic pulmonary fibrosis. Prognostic value of changes in physiology and six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803-809.
 60. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB ve ark. Prognostic value of desaturation during 6MWT in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-1090.
 61. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E ve ark. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-652.
 62. Zisman DA, Karlamangla AS, Ross DJ ve ark. HRCT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 132: 773-779.
 63. Kazerooni EA, Flaherty KR, Thwaite EL ve ark. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: Survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143-148.
 64. Wells AU, Desai SR, Rubens MB ve ark. IPF: a composite physiologic index derived from distance extend observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 982-989.

