T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. TÜLİN ÇAĞATAY

İdiyopatik Pulmoner Fibrozisde Radyolojik Görüntülemenin Klinik Korelasyonunun Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi ile Analizi

DR. AYŞEGÜL AKÇELİ ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MUSTAFA ERELEL

İSTANBUL, 2020

ÖNSÖZ

Başta sadece tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde yardımlarını esirgememekle kalmayan, ayrıca asistanlık eğitimim boyunca bana destek olan, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım ve onur duyduğum, saygıdeğer tez hocam Prof. Dr Mustafa ERELEL olmak üzere Anabilim Dalı Başkanı ve tüm hocalarıma minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Çömezliğimden kıdemliliğime kadar her hatamı ve kusurumu sabırla karşılayan, bana yol gösteren Doç. Dr. Züleyha Bingöl'e; asistanlığım süresince desteklerini ve fedakarlıklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma; birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşire, sekreter ve personellere teşekkür ediyorum.

Bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan, her konuda bana güvenen sevgili annem Bağdat Nihal AKÇELİ ve babam Muammer AKÇELİ'ye, desteğini her zaman hissetiğim abim Engin AKÇELİ'ye ve özellikle değerli eşim Dr. Atilla ŞAHİN'e teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Ayşegül Akçeli ŞAHİN

İstanbul 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……I

İÇİNDEKİLER……II

ŞEKİLLER ve TABLOLAR……..……IV

SİMGELER ve KISALTMALAR……..……..…V

1. GİRİŞ.....……..……1

2. GENEL BİLGİLER……..3

2.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları.....3

2.1.1. Tanım.....3

2.1.2. Sınıflandırma.....3

2.2. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis.....4

2.2.1. Epidemiyoloji.....4

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....4

2.2.3. Patogenez.....5

2.2.4. Klinik.....6

2.2.5. Laboratuvar Bulguları.....6

2.2.6. Solunum Fonksiyon Testleri ve Egzersiz Testleri.....6

2.2.7. Bronkoalveolar Lavaj (BAL) Bulguları.....7

2.2.8. Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikleri.....7

2.2.9. Görüntüleme Yöntemleri.....8

2.2.10. Tanı.....10

2.2.11. Prognoz.....11

2.2.12. Akut Alevlenmeler.....12

2.2.13. Tedavi.....13

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....15

4. BULGULAR.....17

4.1. Genel Bulguların Analizi.....17

4.2. Demografik Verilerin Radyolojik Parametreler ile Kıyaslanması.....20

4.2.1. Total YRBT parametreleri ile Kıyaslama.....21

4.2.2. Bölünmüş YRBT parametreleri ile Kıyaslama.....21

4.3. Klinik Verilerin Radyolojik Parametreler ile Kıyaslanması.....24

4.3.1. Total YRBT parametreleri ile Kıyaslama.....24

4.3.2. Bölünmüş YRBT parametreleri ile Kıyaslama.....28

5. TARTIŞMA.....34

6. ÖZET.....38

7. ABSTRACT.....39

8. KAYNAKLAR.....40

ÖZGEÇMİŞ.....44

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması.....3

Tablo 1. Histopatolojik OİP patern kriterleri.....8

Tablo 2: OİP paterni için YRBT kriterleri.....9

Tablo 3: İPF tanısı için YRBT ve cerrahi biyopsi kombinasyon değerlendirmesi.....11

Tablo 4: GAP skorlama modeli.....12

Tablo 5: Tanıya göre eşlik eden hastalıklar.....17

Tablo 6: Total YRBT kantitatif parametreler.....18

Şekil 2: Bölünmüş YRBT kantitatif parametreleri.....19

Tablo 7: Cinsiyet verilerinin total YRBT Parametreleri ile karşılaştırması.....20

Tablo 8: Sigara verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması.....21

Tablo 9: Cinsiyet verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması.....22

Tablo 10: Sigara verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması.....23

Tablo 11: Solunum Yetmezliği verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması.....24

Tablo 12: Mortalite verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması.....25

Tablo 13: SFT-DLCO ve total YRBT parametreleri korelasyonu.....25

Tablo 14: Arter kan gazı değerlendirmesi ile total YRBT parametreleri korelasyonu.....26

Tablo 15: 6 DYT ile total YRBT parametreleri korelasyonu.....27

Tablo 16: 6 DYT desaturasyon verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması.....27

Tablo 17: Solunum Yetmezliği verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması.28

Tablo 18: Mortalite verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması.....29

Tablo 19: SFT-DLCO ve bölünmüş YRBT parametreleri korelasyonu.....30

Tablo 20: Arter kan gazı değerlendirmesi ile bölünmüş YRBT parametreleri korelasyonu.....31

Tablo 21: 6 DYT ile bölünmüş YRBT parametreleri korelasyonu.....32

Tablo 22: 6 DYT desaturasyon verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması..33

SİMGELER ve KISALTMALAR

DPAH	Difüz parankimal akciğer hastalıkları
İAH	İnterstisyel akciğer hastalıkları
İPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
İİP	İdiyopatik interstisyel pnömoniler
GAP	Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi
FVC	Zorlu vital kapasite
DLCO	Karbonmonoksit diffüzyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
YRBT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
OİP	Olağan interstisyel pnömoni
GÖR	Gastroözofageal reflü
TNF-α	Tümör nekroz faktörü alfa
IL-1	İnterlökin-1
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
PDGF 3	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
ANA	Antinükleer antikor
ANTİ-CCP	Anti Sitrüline Protein Antikoru
TLC	Total akciğer kapasitesi
6 DYT	Altı dakika yürüme testi
BAL	Bronkoalveolar lavaj
VATS	Video yardımlı torakoskopik cerrahi
PA	Posteroanterior
FGFR	Fibroblast büyüme faktör reseptörü
VEGFR	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
FEV1	Zorlu ekspiratuvar volümün 1. saniyesi
DİCOM	Tıpta dijital görüntüleme ve iletişim
HU	Hounsefield birimi
MLD	Ortalama akciğer dansitesi

HAA	Yüksek atenüasyon alanı
FA	Fibrotik atenüasyon
SFT	Solunum fonksiyon testi
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
DM	Diabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
İKH	İskemik Kalp Hastalığı
OUA	Obstrüktif Uyku Apne
TB	Tüberküloz
LD	Akciğer dansitesi

1. GİRİŞ

Difüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) ve İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) eş anlamlı tanımlamalardır. İnterstisyel akciğer hastalığı altında 200'den fazla hastalığı barındıran bir şemsiye tanımlamadır ve periasiner bölgede diffüz hücresel infiltratlar ile karakterizedir. Bu hastalıklar çeşitli etkenlere bağlı ortaya çıkabilmektedir. Birçok alt tipinde etken bilinmemesi sebebi ile tanı ve tedavide zorluklar yaşanmaktadır. Hastalığın ilerleyişi değişken olmakla birlikte zaman zaman kendisini sınırlayan enflamatuar süreçler olabildiği gibi, yaygın fibrozis ile de ilerleyebilmektedir. Klinik ve prognoz alt tipler arasında değişkenlik gösterdiği gibi radyolojik patern de farklı etiyolojiler arasında farklılık göstermektedir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), hali hazırda etyolojisi bilinmeyen, kötü prognozlu, ileri derecede fibroz ile karakterize, kronik ve progresif bir akciğer hastalığıdır. İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) içinde özellikleri ile en önemli ve en sık görülen grubu oluşturur(1). Efor dispnesi ve inatçı kuru öksürük en sık görülen semptomlardır.

Hastalığın epidemiyolojik özellikleri ile ilgili olarak az sayıda araştırma yapılmış olmakla birlikte İPF insidansı 100.000'de 0.48-11.7 arasında bulunmuştur(2). Prevalansı ise yaşla birlikte artmaktadır. Hastaların çoğu tanı sırasında 50 yaş üzerindedir ve erkeklerde görülme oranı kadınlardan daha fazladır(3). Tanı anından itibaren ortalama beklenen yaşam süresi 2 ile 3 yıl arasıdır(4).

İPF için prognostik faktörler arasında dispne seviyesi, St. George's Solunum Anketi skoru, solunum fonksiyonları, pulmoner hipertansiyon, yürüme mesafesi ve altı dakikalık yürüme testi sırasında en düşük SpO2, yağsız kitle indeksi, patolojik bulgular ve serum biyobelirteçleri bulunur. Ek olarak, Cinsiyet, Yaş ve Fizyoloji (GAP) evreleme sistemi, İPF'li hastalarda mortaliteyi öngörmede yaygın olarak kabul görmüştür. Bunların arasında, zorunlu vital kapasite (FVC) ve diffüzyon kapasitesi (DLCO) şu anda İPF'de en iyi onaylanmış ve önerilen hastalık ilerlemesi göstergesidir(5,6). Ancak, bilgisayar tabanlı yöntemlerle ölçülen BT bulguları, İPF yönetiminde çeşitli bakış açılarından farklı parametreler sağlayarak potansiyel olarak rol oynayabilir.

Günlük pratikte kullanılan yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi(YRBT) kullanılarak yapılan değerlendirme büyük tecrübe gerektirir ve öznel bir değerlendirme olup eğitimli radyologlar arasında bile önemli değişkenlikler gösterebilmektedir. Klinik pratikte kullanılan görsel değerlendirme özneldir ve görüntüyü değerlendiren kişiye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kantitatif analiz, voksel veya piksel düzeyinde insan algısının ötesindeki verileri

değerlendirmek için kullanılan ölçülebilir bir yöntemdir. Pulmoner fibrozisde; Ortalama akciğer dansitesi(MLD), yüksek atenüasyon alanları(HAA), skewness(çarpıklık) ve kurtosis(basıklık) gibi bilgisayar kaynaklı indeksler, kantitatif ve tekrarlanabilir, minimal kullanıcı müdahalesi ile yarı-otomatik bir bilgisayar tekniği kullanılarak dijital ince kesit BT taramalarının sıklık histogramlarından elde edilebilir. Bu çalışmanın amacı polikliniğimizden takipli İPF tanılı hastaların kantitatif bilgisayarlı tomografi analizi ile eş zamanlı fizyolojik parametreleri arasında (FEV1, FVC, DLCO, 6 DYT, AKG) korelasyon varlığının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

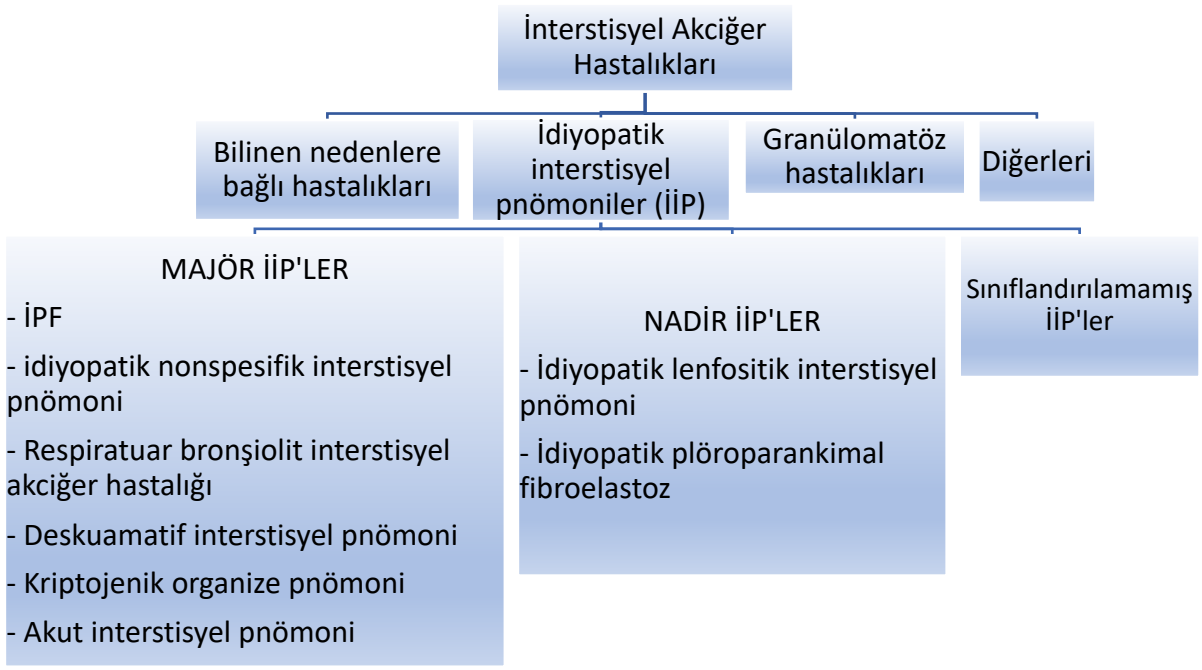
2.1.1 Tanım

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ve 'İnterstisyel akciğer hastalıkları' eş anlamlı tanımlamalar olup bilinen ve bilinmeyen birçok etkenin alveol epitel hücreleri ve bazal membranı ile pulmoner kapiler endotel hücreleri arasında kalan, bağ dokusu ve fibroblastlardan zengin olan akciğer parankimini etkilediği, inflamasyon ve fibrozis ile seyreden, benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren 200 kadar hastalığı içeren hastalık grubudur. Bu tanımlanan alanda oluşan inflamasyon bazen geçici değişikliklere neden olurken, bazen de fibrozis ve/veya bronş duvarlarında traksiyon bronşiektazileri gibi kalıcı değişiklere yol açmaktadır(1).

2.1.2 Sınıflandırma

Etyolojik, radyolojik, histopatolojik, hastalık davranış paterni ve bronkoalveolar lavaj sıvısı özelliklerine göre sınıflamalar yapılmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıkları için Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından 2002 yılında bir sınıflama yapılmıştır(7). İdiyopatik interstisyel pnömoniler için 2013 yılında bu sınıflama güncellenmiştir (Şekil 1)(8).

Şekil 1: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması



2.2 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İdiyopatik pulmoner fibrozis, genellikle ileri yaş erişkinlerde görülen, halen etyolojisi bilinmeyen, kötü prognozlu, karakteristik görüntüleme ve histolojik değerlendirmesi olan, ileri derecede fibroz ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir akciğer hastalığıdır.

2.2.1 Epidemiyoloji

İPF nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte idiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen formudur ve idiyopatik interstisyel pnömonilerin %47-60'ını oluşturmaktadır(9).

Ulusal ve uluslararası çalışmalarda, bir takım sınırlamalar nedeniyle, yaygınlık ve insidans oranlarında büyük değişkenlik gözlenmektedir. Başlıca sınırlamalardan biri, 2000 yılındaki konsensüs açıklamasından önce tarihsel dizide tek tip, tutarlı bir İPF tanımının bulunmamasıdır. İnsidansın araştırıldığı ilk çalışma Coultas'ın New Mexico'da yaptığı araştırmadır ve erkeklerde 100.000'de 10,7, kadınlarda ise 100.000'de 7,4 olarak bulunmuştur(10). 2002 yılında yayınlanan ATS/ERS uluslararası idiyopatik insterstisyel pnömoniler sınıflandırma rehberi ve sonrası yayınlanmış çalışmalar epidemiyolojik veriler açısından daha değerli bulunmaktadır. 2000 yılından sonra yapılan epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği (Amerika, Asya, Avrupa ve Avustralya'dan toplam 13 derleme) bir çalışmada İPF prevalansı 0,5-27,9/100000, insidansı 0.22-8.8/100000 arasında değiştiği bildirilmiştir(11). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği araştırmada İPF insidansı ülkemizde 100.000'de 5 olarak bulunmuştur(12). Bu araştırmada 32 merkezden 52 araştırmacı, 2245 diffüz parankimal akciğer hastalığı olgusu kaydetmiştir. Bu olguların %19.9'u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci hastalık olarak bulunmuştur.

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İPF'nin spesifik nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içilmesi, çevresel veya mesleki maruziyetler, otoimmünite, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel infeksiyonlardır.

Ortalama tanı yaşı 66 olmakla birlikte 75 yaş üzerinde prevalansın arttığı görülmektedir(13). Türk Toraks Derneği'nin "Olağan İnterstisyel Pnömoni (OİP) Kayıt Çalışması"nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 66,2 ± 8,4 yıl olarak bulunmuştur. Bu olguların %4,7'si 50 yaşın altında, %82,9'u ise 60 yaşın üstündedir.

Olguların %83,7'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5,14'tür. Kadın olgular arasında hiç 50 yaşın altında hasta saptanmamıştır(14).

Sigara kullanımı ile İPF gelişim riski artmaktadır, hastaların çoğunda 20 paket/yılından fazla sigara öyküsü bulunmaktadır(4). OİP Kayıt Çalışması'nın verilerine göre ülkemizde İPF hastalarının %79,8'inin sigara anamnezi mevcuttur (ortalama 34,3 ± 24,5 paket-yıl). Hastaların sadece %7,8'i tanı anında sigara kullanmaktaydı. Diğerleri ortalama 12,1 ± 9,5 yıl (1-40 yıl) önce sigarayı bırakmıştı. Sigara alışkanlığı cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkeklerin %88'inin sigara alışkanlığı varken kadınlarda bu oran %38,1 idi(14).

Sigara ile birlikte metal ve ahşap evlerde oturan ya da odun sobası ile ısınıp odun dumanına maruz kalanlarda İPF gelişiminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Tarım ve hayvancılık, tekstil tozu, kum-taş ve silika maruziyetinde de İPF sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir(15).

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda Epstein-Barr virüs, influenza, sitomegalavirus, herpes simpleks ve human herpes virüs 7 viral infeksiyonlarında artış bildirilmiş. Fibrozis gelişiminde veya akut alevlenmelerde rol oynayabileceği düşünülmüş, fakat viral etyoloji için kesin kanıtlar bulunmamıştır(16,17).

Gastroözefagial reflüye (GÖR) bağlı kronik aspirasyonlar pulmoner fibrozisin gelişimine yol açabilir. Birçok çalışmada İPF'li hastalarda gastroözefageal reflü prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir(18,19).

Son zamanlarda CD3+ T hücreleri ve CD20 + B hücrelerininde dahil olduğu otoimmün yolaklarında mevcut olabileceği bildirilmiştir(20).

2.2.3. Patogenez

Genetik olarak yatkın bireylerde, bilinen ve bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro-yaralanmalar alveoler epitel ve bazal membranı hasara uğratarak, burada bulunan hücreleri aktive edip TNF-α (tümör nekroz faktörü-alfa), IL-1 (interlökin-1) ve MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olur. Salgılanan bu mediyatörler interstisyumda bulunan veya dolaşımdan buraya göç eden başta fibroblastlar olmak üzere diğer hücreleri aktive ederek doku hasarının sürmesine neden olur. Bu arada TGF-β (dönüştürücü büyüme faktörü beta), PDGF 3 (platelet kaynaklı büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü) ve VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) gibi profibrojenik moleküller endotelyal, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Bu değişiklikler sonucunda fibroblastların sayısı artarak, bir bölümü de myefibroblastlara dönüşerek aktif olarak kollajen sentezler. Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen depolanması meydana gelir. Yeni

sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen depolanması, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin mimarisini bozarak bal peteği akciğeri oluşumu ile sonuçlanır(21,22).

2.2.4 Klinik

Herhangi bir sebeple açıklanamayan progresif seyir gösteren efor dispnesi ve kuru öksürüğü olan 50 yaş üzeri tüm erişkin hastalarda İPF akla getirilmelidir. Hastalarda genellikle 6 ay veya daha uzun bir sürede giderek artan nefes darlığı mevcuttur. Öksürük sık görülen ve çok rahatsız edici düzeylerde olabilen bir yakınmadır, olguların %80'den fazlası inatçı, öksürük kesici ilaçlara yanıt vermeyen, kuru öksürükten yakınır(23).

İPF akciğere sınırlı bir hastalık olduğu için sistemik yakınmalar ön planda beklenmez ancak kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, hafif ateş, miyalji, artralji gibi genel semptomlar nadir olarak görülebilir(9).

Fizik muayenede her iki hemitoraksta tabanlarda ince raller-velkro raller duyulur. Velkro raller daha belirtilerin çıkmadığı dönemde bile saptanabilir. Hastalığın ilerlemesi ile akciğerin üst zonlarına yayılır ve tüm inspiryumu kaplayabilir. Çomak parmak %30-60 gibi oranlarda görülebilmektedir. Türk Toraks Derneği OİP Kayıt Çalışması'nda çomak parmak %36.4 olarak, İPF dışı OİP hastalarında ise bu oran %15.4 olarak saptanmıştır(14).

Ağır, hipoksemik İPF olgularında pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği gelişebilir ve buna sekonder olarak pretibial ödem, hepatomegali, boyun ven dolgunluğu gibi periferik muayene bulguları saptanır. İPF'li hastaların %9-28'inde ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinin olduğu görülmüştür(24).

2.2.5 Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar tetkikleri DPAH'nın diğer nedenlerini dışlama haricinde genellikle yararlı değildir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA) ve anti sitrüline protein antikoru (anti-CCP) rutin olarak bakılmalıdır(14).

2.2.6 Solunum Fonksiyon Testleri ve Egzersiz Testleri

İdiyopatik pulmoner fibroziste tipik olarak solunum fonksiyonlarında restriktif tipte bozukluk ve diffüzyon kapasitesinde azalma görülür. Akciğer volümleri de (total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm) azalır. Prognozu solunum fonksiyon testlerine göre belirleme diğer interstisyel akciğer hastalıklarına göre İPF'de daha olasıdır.

İnflamasyon ve fibrozisin alveole-kapiller alanda yaptığı destrüksiyon sonucu karbonmoboksit diffüzyon kapasitesindeki (DLCO) azalma, akciğer volümlerindeki azalmadan önce ortaya çıkabilir. Bu nedenle DLCO erken dönem interstisyel akciğer hastalığını gösteren en erken ve tek patolojik bulgu olabilir(9). Hastalığın ağırlığının belirlenmesinde dinamik solunum fonksiyon testleri, DLCO ya da egzersiz testlerine göre daha az korelasyon göstermektedir(25,26). DLCO değeri < %40 olan hastalarda mortalite belirgin olarak artar(4). Bazal değerine göre FVC'de %10 veya DLCO değerinde %15 değişiklik anlamlı olarak kabul edilir(27). Sınırlı sayıdaki veri alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti (P(A-a) O2) ve başlangıçtaki total akciğer kapasitesinin (TLC) sağkalımı öngörebileceğini, ancak net bir eşik bulunmadığını göstermektedir(28).

6 DYT (6 dakika yürüme testi) invaziv olmayan, basit, ucuz bir test olup hastalığın seyrini izlemede ve oksijen tedavisine ihtiyacı belirlemede günlük pratikte sıkça kullanılmakla birlikte prosedürün standardizasyonunun olmaması nedeniyle prognostik değeri sınırlıdır. Bazı çalışmalarda 6 DYT sırasında desatürasyonun, (oksijen saturasyonunun % 88'in altına düşmesi) artmış mortalite riski için bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür(29,30). Daha kısa yürüme mesafesi ve test bitiminden sonra gecikmiş kalp atış hızı iyileşmesi, daha sonraki mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir(31,32).

2.2.7 Bronkoalveolar Lavaj (BAL) Bulguları

İPF'de bronkoalveoler lavaj (BAL) bulgularının tanısal değeri yoktur; nötrofil ve eozinofil artışı görülebilir(33,34). Klinik ve YRBT görünümleri İPF için tipik olan hastalarda, tanı amacıyla BAL yapılması gerekli değildir.

2.2.8 Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikleri

İPF'nin histopatolojik özelliği, akciğer dokusunda karakteristik uzaysal ve zamansal heterojenite gösteren olağan interstisyel pnömoni (OİP) paternidir. Histopatolojik değişiklikler sıklıkla subplevral ve paraseptal parankimi etkiler. Enflamasyon genellikle hafiftir ve tip 2 pnömositler ve bronşiolar epitelyum hiperplazisi ile ilişkili plazma ve lenfositlerin interstisyel infiltratından oluşur. Fibrotik ve normal akciğer dokusu arasında kalan bölgede, miksoid görünen bir matris içinde çoğalan fibroblast ve miyofibroblast (fibroblastik odaklar) agregatları bulunur[4]. Fibroblast odakları, aktif hastalık alanlarını temsil eden olağan interstisyel pnömoni paterninin önemli bir histopatolojik özelliğidir ve bunların yokluğu, kesin bir histopatolojik olağan interstisyel pnömoni tanısını dışlar(35). Bal peteği alanları, sıklıkla bronşiolar epitel ile

kaplanmış, mukus ve enflamatuar hücrelerle dolu kistik fibrotik hava alanlarından oluşur. Fibroz ve bal peteği alanlarında çoğunlukla düz kas metaplazisi görülür(4).

Transbronşiyal akciğer biyopsisi İPF tanısı için yararlı değildir, ancak sarkoidoz gibi alternatif bir tanıyı desteklemede yararlı olabilir(36). Hastalığın yamalı tarzda yerleşim göstermesi sebebi ve alınacak örnek boyutlarının küçük (2-5 mm) olması nedeniyle transbronşiyal biyopsiler inflamasyon veya fibrozisin derecesini değerlendirmede kullanılmamalıdır. Kriyobiyopsi ile daha büyük örnek alınarak, daha az artefakt ile tanı şansının artmasına rağmen; kanama riski (%78'lere varan) ve pnömotoraks (%22'lere varan) gibi komplikasyonların da arttığı gösterilmiştir(33,37). Torakotomi veya video eşliğinde torakoskopi (VATS) ile alınan cerrahi akciğer biyopsisi, idiyopatik interstisyel pnömonilerin diğer formlarından OİP'yi ayırt etmek için en iyi doku örneklemesini sağlar. Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının kesin tanısı için açık akciğer biyopsisi altın standarttır(4). Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından 2018 yılında yayınlanan İPF tanı rehberinde OİP için kullanılan histopatolojik sınıflama belirtilmiştir(38).

Tablo 1: Histopatolojik OİP Patern Kriterleri

OİP	Olası OİP	Şüpheli/Belirsiz OİP	Alternatif tanı
- Yapısal distorsiyonla (destrüktif skarlaşma ve/veya bal peteği) birlikte yoğun fibroz - Fibrozisin subplevral ve/veya paraseptal dağılımı baskın - Fibrozisin akciğer parankiminde yamalı dağılımı - Fibroblast odakları - Alternatif tanı özellikleri olmamalı	- İlk kolondaki özelliklerden bazıları var ancak OİP dedirtmiyor ve - Alternatif tanı özellikleri olmamalı veya - Tek başına bal peteği varlığı	- Yapısal distorsiyonla birlikte veya değil fibrozis. Hem OİP hem de OİP dışı özellikler mevcut - İlk kolondan bazı özellikler olabilir ancak diğer bulgular alternatif tanıya işaret ediyor	- Tüm biyopsilerde İİP'lerin diğer özellikleri (örneğin fibroblastik odak yokluğu veya fibrozis yokluğu) - Hipersensitivite pnömoniti, Langerhans hücre histiyositozu, sarkoidoz ve lenfanjioleiomyomatozis gibi diğer tanıların bulgularının olması

2.2.9 Görüntüleme Yöntemleri

İnterstisyel akciğer hastalıklarına yaklaşım klasik olarak akciğer grafisine dayanılarak yapılmaktadır. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların rutin posterior anterior (PA) akciğer

grafisinde karakteristik bulgular, volüm azalması, alt zonlarda daha belirgin periferik retiküler interstisyel gölgelenmelerdir(14). Maliyetin düşük olması, düşük radyasyon dozu, kolay uygulanabilmesi gibi nedenlerle direkt akciğer grafisi interstisyel hastalıkların değerlendirilmesinde halen yerini korumaktadır.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi**,** İPF tanısının temel yapı taşını oluşturmakla birlikte direkt akciğer grafisinde veya akciğer kesiti içeren diğer BT incelemelerinde saptanan interstisyel akciğer hastalıklarının değerlendirilmesi, ayrıcı tanısının yapılması, biyopsi planlanıyor ise en uygun alanın seçimi, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve küçük ve/veya büyük hava yolu hastalığı şüphesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(39). Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından 2018 yılında yayınlanan İPF tanı rehberinde kullanılacak olan YRBT'nin teknik gereksinimleri belirtilmiştir. Aynı rehberde OİP paterni için kullanılan radyolojik sınıflama da belirtilmiştir (Tablo 2)(38).

Tablo 2: OİP paterni için YRBT kriterleri

OİP	Olası OİP	Şüpheli / Belirsiz OİP	Alternatif tanı
- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. Sıklıkla heterojen (bazen diffüz, /bazen asimetrik) - Balpeteği ve traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi - Hafif buzlu cam, retiküler patern, pulmoner ossifikasyon üzerine eklenebilir	- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. Sıklıkla heterojen (bazen diffüz, /bazen asimetrik) - Retiküler patern ve periferik traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazisi - Hafif düzeyde buzlu cam olabilir	- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. - Hafif buzlu cam varlığına veya distorsiyona bağlı olabilecek ince retikülasyon (erken OİP paterni) - Dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyolojiyi düşündürmeyecek akciğer fibrozisi	- Kistler - Belirgin mozaik görünümü - Buzlu camın baskın olması - Yaygın mikronodüller - Sentrlobuler nodüller - Nodüller - Konsolidasyon -Peribronkovasküler, perilenfatik dağılımın baskın olması - Üst veya orta lobda dağılımın baskın olması - Plevral plaklar, dilate özefagus, distal klavikula erozyonu, aşırı LAP, plörezi, plevral kalınlaşma

Traksiyon bronşektazi ve baskın olarak bilateral, periferik ve bazal dağılımda benzer çaplarda (tipik olarak 3-10 mm) subplevral, kistik hava boşluklarının bal peteği ile ilişkili retiküler opasiteler olağan interstisyel pnömoni paterninde tipiktir. Her ne kadar mozaik atenüasyon, buzlu cam dansitesinde alanlar ve nodüller alternatif bir tanıyı önerse de ataklarda da görülebilir(38). Örneğin karakteristik olağan interstisyel pnömoninin özelliklerini gösteren vakalarda kesin tanı için biyopsi onayı gerektirmez(40).

İnterstisyel akciğer hastalıklarının klinik değerlendirmesindeki kişiye bağımlı değişkenlik sorunu otomasyon ve kantitatif görüntü analizinin ortaya çıkmasının bir nedenidir. Birçok çalışma, kantitatif BT'nin gözlemciler arası değişkenlik sorununun üstesinden gelebilecek ve daha tutarlı prognostik indeksler sağlayabilen objektif bir analiz olduğunu göstermiştir. Ayrıca kantitatif BT, görsel olarak tanınamayan BT özelliklerini tanımlama, seri BT taramalarında hastalığın ilerlemesini objektif olarak izleme ve tekrarlanabilir bir şekilde nicelendirilmesi potansiyeline sahiptir(41). Özellikle yeni tedavi yöntemleri geliştirildiği ve değerlendirildiği süreçlerde zor farkedilen değişim durumlarında faydalı olabilir.

Kantitatif BT analizi, hastalık tanısı ve prognozuna yardımcı olmak için tıbbi görüntülerden kantitatif verilerin çıkarılması, analiz edilmesi ve yorumlanması ile ilgilenen bir alandır. Çoğu kantitatif araç hacimsel verileri kullanır. Verilerden farklı bilgi türleri elde edilebilir. Kantitatif analiz, bir değer aralığındaki tek tek pikselleri sayan basit eşik ölçümlerinden, morfoloji ve bölgesel heterojenliği yakalayan doku metriklerine veya zaman içinde özellik değişikliklerini belirlemek için kullanılabilen karmaşık algoritmalara kadar değişebilir.

Eşik temelli ölçümler (threshold based method) genellikle belirli bir atenüasyon değerinin üzerindeki veya altındaki pikselleri sayar ve bu özelliklerin mutlak veya göreceli hacmini belirlemek için bu sayıları toplar. Örneğin, normal akciğer parankim atenüasyonu altındaki düşük atenüasyon alanlarının kapsamı, amfizem gibi daha düşük akciğer yoğunluğuna neden olan hastalıklarda görülür ve aynı zamanda şiddetinin yaklaşık olarak belirlenmesinde de faydalıdır. Bununla birlikte paraseptal amfizem veya kistik lezyonlar gibi düşük atenüasyon değerlerine sahip farklı morfoloji veya patolojik özelliklere sahip hastalıkları ayırt edemez(40).

2.2.10 Tanı

İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısında hasta temelli yaklaşım ön plandadır. Tanıda öncelikle detaylı anamnez, fizik muayene ve sonrasında non-invaziv yöntemlerden invaziv tanı yöntemlerine doğru bir akış izlenmesi gerekmektedir. Hastaların belli bir sistematik içinde değerlendirilmeleri ve tetkiklerin bu yönde istenmesi akılcı yaklaşımın gereğidir. İPF tanısı için

YRBT ve histopatolojik patern kombinasyonuna göre değerlendirme yapılmaktadır. En güncel tanı algoritması ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 İPF tanı rehberinde yayınlanmıştır. Nedeni bilinen interstisyel akciğer hastalıkları dışlandıktan sonra YRBT bulgularının ve histopatolojik bulguların kombinasyonu ile tanıya yaklaşılabilir(Tablo 3). Tipik klinik prezentasyon varlığında (> 50 yaş, sinsi başlangıçlı progresif dispne) YRBT'de tipik OİP paterni ile birlikte OİP'in diğer olası nedenleri dışlanmışsa multidisipliner bir yaklaşım içinde biyopsi olmaksızın klinik olarak İPF tanısı konulabilir(14).

Tablo 3: İPF tanısı için YRBT ve cerrahi biyopsi kombinasyon değerlendirmesi

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

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

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

2.2.11 Prognoz

Tanı anından itibaren ortalama beklenen yaşam süresi 2 ile 3 yıl arasıdır(4). Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de ≥ %10 veya DLCO'da ≥ %15 azalma, kötüleşen kan gazı, SaO2 < %88 olması, dispne ve öksürük semptomlarının artması, 6DYM < 250 m altı ayda 6DYM > 50 m azalma, kesinleşen pulmoner hipertansiyon tanısı, solunumun kötüleşmesi, pnömotoraks veya akut alevlenme nedenleriyle hastaneye yatış İPF'de kötü prognoza işaret eden faktörlerdir(14). İPF'ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik parametrelere bağlı GAP skorlama modeli (Tablo 4) (cinsiyet, yaş, FVC, DLCO) kullanılabilir(14). GAP modeline göre evre 3'te

3 yıllık mortalite 76.8% iken evre 1'de 16.3%'tür. Tanı sırasında İPF hastalarının hastalık derecesi ve fonksiyonel bozukluğunun şiddeti değişkendir. Hastalık evrelemesi için çeşitli terimler önerilmiştir. Önerilen bu terimler genellikle solunum fonksiyon testi ölçümlerine ve/veya radyolojik anormalliklerin boyutuna dayanmaktadır(4).

Tablo 4: GAP skorlama modeli

	ÖNGÖRÜ PARAMETRESİ	PUAN
G	Kadın	0
	Erkek	1
A	Yaş <60	0
	61-65	1
	> 65	2
P	Fizyoloji	
	FVC (% predikte edilen)	
	> 75	0
	50-75	1
	< 50	2
	DLCO (% predikte edilen)	
	> 55	0
	36-55	1
	< 36	2
	yapamayan	3
Olası toplam puan		

Evre	1	2	3
Puan	0-3	4-5	6-8

2.2.12 Akut Alevlenmeler

Son araştırmalar, her yıl İPF tanısı olan hastaların küçük bir kısmında (yaklaşık %5-10) akut solunumda kötüleşmenin meydana geldiğini göstermiştir. Bu kötüleşme dönemleri pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks veya kalp yetmezliği gibi yaygın durumlara sekonder olarak ortaya çıkabilir. Akut solunumsal kötüleşme için bir neden tespit edilemediğinde, İPF'nin akut alevlenmesi terimi kullanılmaktadır(4). IPF'nin akut alevlenmesinin, sadece akut kötüleşmeye katkıda bulunan tanımlanamayan bir solunum komplikasyonunun (pulmoner emboli, enfeksiyon gibi) bir tezahürü olup olmadığı veya patobiyolojik süreçlerle meydana gelip

gelmediği halen belirsizdir. İPF'nin akut alevlenmesi olan hastaların gen ekspresyon profilinden elde edilen son veriler, infeksiyöz bir etiyoloji göstermemektedir(42).

Akut alevlenme kriterleri; son 1 ay içerisinde açıklanamayan bir sebeple dispnede kötüleşme, bozulmuş gaz değişimi, yeni radyografik alveoler infiltratlar ve enfeksiyon, pulmoner emboli, pnömotoraks veya kalp yetmezliği gibi alternatif bir tanı bulunmamasıdır[4]. Alevlenme hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Hastalarda altta yatan infeksiyon kanıtlanmaksızın öksürük, balgam, ateş görülebilir. Akut alevlenme için bilinen bir risk faktörü olmamakla birlikte, torasik cerrahi ve bronkoalveoler lavaj sonrası akut solunum dekompansasyonu bildirilmiştir ancak bu olayların gerçek akut alevlenmeyle veya ilgili prosedürlerin komplikasyonlarıyla alakalı olup olmadığı belirsizdir(43).

Akut alevlenme saptanmasını takiben tedaviye en kısa sürede başlanılmalıdır ancak tedavi algoritmasıyla alakalı bir görüş birliği yoktur. Yaklaşım genellikle hospitalizasyon, oksijen tedavisi, gerekli ise noninvaziv mekanik ventilasyon desteği, yüksek doz (pulse), ardından azalan dozlarda oral kortikosteroid tedavisi, gereğinde antibiyotikler (geniş spektrumlu, antibakteriyel, ayrıca fırsatçı patojenlere karşı ve antiviral, Pneumocystis jirovecii olasılığına yönelik ko-trimoksazol dahil) şeklindedir(14).

2.2.13 Tedavi

İPF'ye tedavi yaklaşımı son yirmi yılda önemli ölçüde gelişmiştir. 2000 yılında tedavi algoritması prednizolon ve azatiyoprin ile immünosupresyonu içermekteydi. Yakın geçmişe kadar uygulanan tüm immünsupresif (prednizon, azatioprin, siklofosfamid) anti-oksidan (glutatyon, N-asetilsistein), interferon gama, etanersept, imatinib, varfarin tedavilerinin ve steroid, N-asetilsistein ve azatioprin ile yapılan üçlü kombinasyon tedavilerinin etkisiz olduğu; hatta hastaya zarar verdiği artık bilinmektedir. Yüksek (0.5 mg/kg/gün) ve düşük (0.15 mg/kg/gün) doz prednizolonun olası İPF hastalarındaki etkisini retrospektif olarak araştıran bir çalışmada, 6 ay sonra hastaların 2/3'ünde FVC > %5'ten fazla düşmesinin yanında; infeksiyon, hastane yatışında artış ve ölüm gibi ciddi yan etkilerin prednizolon alanlarda fazla olduğu gösterilmiştir(44). Son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanib yeni tedavi olanağı sunmakla birlikte, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın progresyonunu yavaşlatmış ve sağkalım süresini kısmen uzatabilmiştir(45). **Pirfenidon,** anti-enflamatuar ve antifibrotik özelliklere sahip yeni bir bileşiktir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte TGF-β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferarasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engelleyerek etki

ettiği düşünülmektedir. **Nintedanib**, bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Anti-fibrotik etkiyi PDGFR(Platelet büyüme faktörü reseptörü), FDGFR(Fibroblast büyüme faktör reseptörü), ve VEGFR(Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü) inhibe ederek, fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı matriks yapımını önleyerek sağlar. Non-farmakolojik tedavi seçenekleri arasında **uzun süreli oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon** da bulunmaktadır.

Akciğer transplantasyonu, için hasta referansının, tanı konduğu zaman yapılması gerektiği düşünülmektedir. Altmış beş yaş altı hastalarda tercih edilse de yaş mutlak kontrendikasyon değildir. Transplantasyon kriterleri şunlardır(46):

- Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de ≥ %10 ya da DLCO ≥ %15 azalma,
- O2 desatürasyonu (SaO2 < %88),
- 6DYM < 250 m,
- Altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin > 50 m azalması,
- Pulmoner hipertansiyonun eklenmesi,
- Akut alevlenme, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatış.

Transplant sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir(47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza 2015-2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İnterstisyel akciğer hastalıkları polikliniğinde takip edilen güncel rehberlere göre tanı almış klinik olarak stabil, tanı anında veya süreçte takip amaçlı çekilen yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi olan ve bu çekim ile +/- 30 gün süre zarfı içerisinde solunum fonksiyon testi olan 63 İPF hastası (42 erkek, 21 kadın) dahil edildi.

Hastaların araştırmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olması
- Hastalığın akut alevlenme döneminde olması

Araştırmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik açıdan uygun görülerek onay almıştır. (Dosya no: 2019/1204)

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküleri ve ek hastalıkları not edildi. Hastane başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları poliklinik muayenesindeki kayıtlarından alındı. Tüm nedenlere bağlı mortalite bilgisi HBYS ve ölüm bildirim sistemi üzerinden alındı. Tanı anında veya süreçte takip amaçlı çekilen yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi olan ve bu çekim ile +/- 30 gün süre zarfı içerisinde solunum fonksiyon testi (FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO), 6 dakika yürüme testi ve arter kan gazı (pH, pCO2, pO2, SpO2) değerlendirmeleri olan hastaların Radyoloji Anabilimdalı eşliğinde mevcut tomografilerinin kantitatif analizi yapılmıştır.

YRBT kantitatif parametrelerini hesaplamak için yarı-otomatik akciğer parankim segmentasyonu amacı ile DICOM (tıpta dijital görüntüleme ve iletişim) tabanlı görüntü işleme yazılımı kullanıldı. Atenüasyon/yoğunluk histogramı, - 200 Hounsfield birimi (HU) ile - 1.000 HU arasındaki voksellerin yarı-otomatik akciğer parankim segmentasyonundan sonra ekstrakte edildi. Kurtosis(basıklık), ortalama akciğer dansitesi(MLD), skewness(çarpıklık) ve yüksek atenüasyon alanları (%HAA) hesaplandı. % HAA değeri buzlu cam dansitesi ve retikülasyon gibi parankimal lezyonların varlığını yanısıtırken, -250 HU ile -600 HU arasındaki değerler olarak hesaplandı(48). Akciğer; üst bölge, karina seviyesinin üzerindeki alan, alt bölge inferior pulmoner ven seviyesinin altındaki alan ve üst-alt bölgeler arasındaki alan orta bölge olarak 3 bölüme ayrıldı ve bölünmüş YRBT modeli olarak isimlendirildi. Total akciğer dokusu için hesaplanan tomografi analizleri, bu 3 bölüm için de hesaplandı(49).

SFT, spirometri (2018 yılından önce Flowhandy ZAN 100 USB, nSpire Health GmbH, Oberthulba, Germany ve 2018 yılından itibaren Vyntus Spiro PC, Vyaire Medical, Carefusion Germany, Hoechberg, Almanya) kullanılarak analiz edilmiştir. Değerler, öngörülen normal

değerlerin yüzdesi olarak ifade edilmiştir. DLCO testi (2018 yılından önce ZAN 300 MGA USB, nSpire Health GmbH, Oberthulba, Germany ve 2018 yılından itibaren Vyntus Spiro PC, Vyaire Medical, Carefusion Germany, Hoechberg, Almanya) ölçümü yapılmıştır. Arteriyel kan gazı, ABL 835 Flex (Radiometer Medical, Kopenhag, Danimarka) kullanılarak analiz edilmiştir.

Tüm veriler HBYS, poliklinik kartları veya sözel olarak hastalardan elde edilmiştir. Hasta verilerin kullanılabilmesi için hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Tanımlayıcı bilgiler ortalama ± standart sapma ve sayı (%) olarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik olarak değişkenler sayı (%) olarak verildi. Saphiro-Wilk testi ile grupların normal dağılımlı olup olmadığı test edildi. Normal dağılıma sahip olmayan grupların ortalamasının karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonu saptamak için Spearman testi kullanıldı. Test sonuçlarını yorumlamada anlamlılık sınırı $p<0.05$ alındı. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 (SPSS Inc. Chicago IL,USA) programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Genel Bulguların Analizi

Çalışmamızdaki HBYS'den alınan verileri incelenen ve yeterli veri elde edilmiş olan 63 idiopatik pulmoner fibrozisli olgunun 42'si (% 66,7) erkek, 21'i (% 33,3) kadındı. Yaş ortalamaları 65,5±8,9 yıldı. Hastaların % 74,6'sında nefes darlığı, % 69,8'inde öksürük, % 28,6'sında balgam şikayeti vardı. Nefes darlığı olan hastaların % 25,4'ü istirahatta semptom tariflerken % 63,5'i eforla semptom tariflemekteydi. Hastalarin % 39,7'si hiç sigara içmemiş, % 33,3'ü sigarayı bırakmış ve % 27'si aktif sigara içicisiydi. Sigara içenler ortalama 28,74±31,33 paket/yıl kullanıma sahipti. Sigara alışkanlığı cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkeklerin % 76,1'inin sigara alışkanlığı varken kadınlarda bu oran % 28,5 idi. Çalışmaya alınan hastaların ek hastalıklar açısından diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, iskemik kalp hastalığı (İKH), obstrüktif uyku apne (OUA), gastroözefagial reflü (GÖR) ve geçirilmiş tüberküloz (TB) değerlendirildi. Hastaların 41'inde (% 65,1) bir veya birden fazla ek hastalık saptandı(Tablo 5).

Tablo 5: Tanıya göre eşlik eden hastalıklar

Ek Hastalık	n (%)
DM	12 (% 19)
HT	21 (% 33,3)
KOAH	0 (% 0)
Astım	4 (% 6,3)
İKH	12 (% 19)
OUA	2 (% 3,2)
GÖR	18 (% 28,6)
TB	1 (% 1,6)

Tanı anında veya süreçte takip amaçlı çekilen yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi olan ve bu çekim ile +/- 30 günlük dönem içerisinde, 31 hastanın arter kan gazına ve 41 hastanın 6 dakika yürüme testine ulaşılabildi. Arter kan gazı değerlendirmesinde ortalama PaO2:75,03±14.43 mmHg, PaCO2:38,29±5.42 mmHg, pH:7,41±0,036 olarak saptandı. Altı

dakika yürüme testinde ortalama yürüme mesafesi:402,56±87,04 mt, teste başlangıç SpO2: % 96±1,72, bitiş SpO2: % 90,65±5,50 idi.

Hastaların 7'sine (% 11,1) cerrahi biyopsi ile, 56'sına (% 88,9) ise klinik-radyolojik olarak tanı konulduğu görüldü.

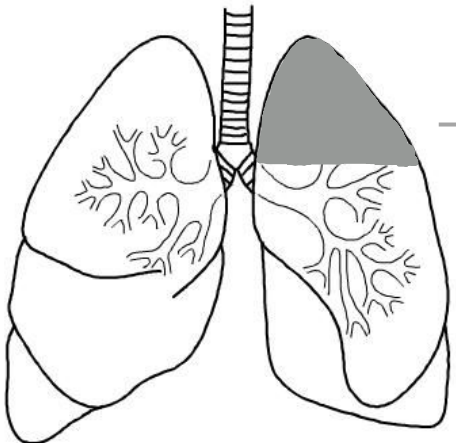
Hastaların hepsinin SFT ve DLCO verileri mevcuttu. FVC(%) ortalaması 76,42±18,54, FVC(ml) ortalaması 2489,36±1041,40 ml, FEV1(%) ortalaması 82,07±19,86, FEV1(ml) ortalaması 2104,12±835,85, DLCO(%) ortalaması 53,04±16,55 idi.

YRBT kantitatif parametreleri bütün hastalar için hesaplandı(n=63). Total YRBT parametreleri MLD, total skewness, total kurtosis ve % HAA olarak hesaplandı(Tablo 6). Akciğer; üst bölge, karina seviyesinin üzerindeki alan, alt bölge inferior pulmoner ven seviyesinin altındaki alan ve üst-alt bölgeler arasındaki alan orta bölge olarak 3 bölüme ayrıldı ve bölünmüş YRBT modeli olarak isimlendirildi(Şekil 2). Total akciğer dokusu için hesaplanan tomografi analizleri, bu 3 bölüm için de hesaplandı.

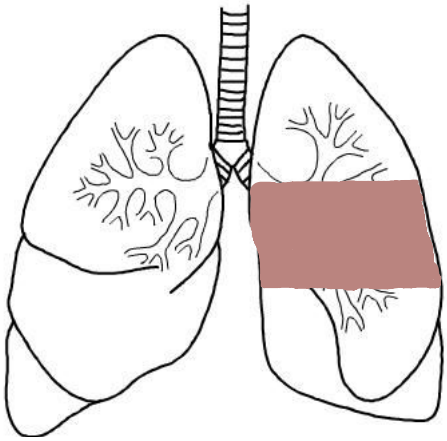
Tablo 6: Total YRBT kantitatif parametreler

YRBT parametreleri	ortalama±SS, (min/max)
MLD (HU)	-684,10±84,43 HU (-813,60 / -408,90)
Total Skewness	1,29±0,47 (0,26 / 2,20)
Total Kurtosis	2,06±1,47 (-0,2 / 5,94)
% HAA	24,7±25,1 (1,4 / 97)
MLD: ortalama akciğer dansitesi; LD: akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; HU: hounsfield unit; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma	

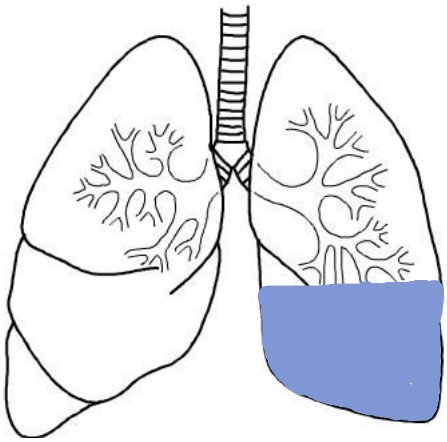
Şekil 2: Bölünmüş YRBT kantitatif parametreleri



	ortalama±SS, (min/max)
üst segment LD (HU)	-735,65±82,47 HU (-859,65 / -451,26)
üst segment skewness	1,67±0,46 (0,26 / 2,71)
üst segment kurtosis	3,11±1,86 (0,02 / 8,09)



	ortalama±SS, (min/max)
orta segment LD (HU)	-710,04±100,86 HU (-861,45 / -365,95)
orta segment skewness	1,54±0,65 (0,01 / 3,68)
orta segment kurtosis	2,52±2,08 (-0,23 / 8,79)



	ortalama±SS, (min/max)
alt segment LD (HU)	-608,91±99,77 HU (-755,99 / -336,33)
alt segment skewness	0,69±0,48 (-0,50 / 1,68)
alt segment kurtosis	0,52±0,87 (-0,50 / 3,29)

4.2 Demografik Verilerin Radyolojik Parametreler ile Kıyaslanması

4.2.1 Total YRBT Parametreleri ile Kıyaslama

Analiz edilen total veya bölünmüş tomografi verilerinin hastaların eş zamanlı yaş verileri ile istatistiki olarak anlamlı korelasyonu görülmedi.

Cinsiyet değerlendirmesinde erkeklerde total skewness anlamlı olarak yüksek bulundu(p=0,047). Diğer total YRBT parametreleri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı(Tablo 7).

Sigara anamnezi aktif içici olanlarda % HAA anlamlı olarak düşük bulundu(p=0,009) (Tablo 8). Aktif içicilerin ve ex smoker olan hastaların kaydedilen sigara paket/yıl miktarlarının total YRBT parametreleri ile korelasyonu görülmedi.

Tablo 7: Cinsiyet verilerinin total YRBT Parametreleri ile karşılaştırması

	Cinsiyet		
YRBT parametreleri	**Kadın(n=21)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**Erkek(n=42)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**p değeri**
MLD (HU)	-654,56±95,79 (-687,26) (-763,11/-408,90)	-698,87±75,05 (-709,72) (-813,60/-486,48)	0,094
Total Skewness	1,10±0,47 (1,23) (0,26/2,01)	1,39±0,44 (1,33) (0,53/2,20)	**0,047**
Total Kurtosis	1,56±1,20 (1,59) (-0,02/4,72)	2,31±1,55 (1,93) (0,12/5,94)	0,079
% HAA	33,06±32,20 (17,40) (2,00/97,00)	20,66±19,91 (12,60) (1,40/93)	0,297
MLD: ortalama akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsefield unit			

Tablo 8: Sigara verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması

	Sigara			p değeri
YRBT parametreleri	**yok(n=25)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**aktif(n=17)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**ex smoker(n=21)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	
MLD (HU)	-678,29±89,40 (-690,09) (-790,87/-408,90)	-716,44±74,25 (-720,42) (-813,60/-580,45)	-664,84±82,27 (-693,56) (-776,15/-486,48)	0,112
Total Skewness	1,31±0,43 (1,30) (0,29/2,01)	1,46±0,48 (1,49) (0,76/2,20)	1,13±0,4 (1,23) (0,26/1,92)	0,124
Total Kurtosis	2,14±1,41 (1,82) (0,05/4,98)	2,51±1,76 (1,97) (0,42/5,94)	1,61±1,23 (1,65) (-0,02/4,58)	0,248
% HAA	28,41±27,90 (17,5) (2,00/97,00)	13,42±15,05 (6,80) (1,40/47,50)	29,69±26,27 (19,70) (5,70/93,00)	**0,009**

MLD: ortalama akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsefield unit

4.2.2 Bölünmüş YRBT Parametreleri ile Kıyaslama

Erkeklerde orta segment skewness anlamlı olarak yüksek olarak bulunurken, orta segment akciğer dansitesi anlamlı olarak düşük bulundu(sırasıyla p=0,033, p=0,036) (Tablo 9).

Sigara içenlerde alt segment akciğer dansitesi anlamlı olarak düşük bulundu(p=0,029)(Tablo 10). Aktif içicilerin ve ex smoker olan hastaların kaydedilen sigara paket/yıl miktarlarının üst segment akciğer dansitesi ile pozitif korelasyonu olduğu görüldü.(rs=0,33 p=0,041).

Tablo 9: Cinsiyet verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması

	Cinsiyet		
YRBT parametreleri	**Kadın(n=21)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**Erkek(n=42)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**p değeri**
Üst Segment LD (HU)	-719,72±91,04 (-749,32) (-821,08/-496,75)	-743,61±77,76 (-752,06) (-859,65/-451,26)	0,398
Orta Segment LD (HU)	-668,34±115,92 (-710,92) (-807,78/-365,95)	-730,89±86,57 (-740,67) (-861,45/-490,46)	**0,036**
Alt Segment LD (HU)	-581,04±105,71 (-616,79) (-699,75/-336,33)	-622,84±95,19 (-644,29) (-755,99/-415,45)	0,122
Üst Segment Skewness	1,58±0,55 (1,74) (0,26/2,52)	1,75±0,41 (1,78) (0,85/2,71)	0,406
Orta Segment Skewness	1,26±0,61 (1,38) (0,01/2,48)	1,68±0,63 (1,59) (0,35/3,68)	**0,033**
Alt Segment Skewness	0,53±0,48 (0,62) (-0,5/1,38)	0,77±0,47 (0,78) (-0,03/1,68)	0,112
Üst Segment Kurtosis	2,90±1,98 (2,98) (0,02/7,02)	3,21±1,82 (2,79) (0,3/8,09)	0,615
Orta Segment Kurtosis	1,83±1,66 (1,49) (-0,23/6,73)	2,86±2,2 (2,19) (-0,12/8,79)	0,084
Alt Segment Kurtosis	0,22±0,61 (0,13) (-0,46/1,91)	0,67±0,95 (0,29) (-0,5/3,29)	0,096

LD: akciğer dansitesi; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsefield unit

Tablo 10: Sigara verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması

	Sigara			
YRBT parametreleri	**yok(n=25)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**aktif(n=17)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**ex smoker(n=21)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**p değeri**
Üst Segment LD (HU)	-737,83±84,27 (-758,27) (-828,91/-496,75)	-737,87±90,89 (-755,56) (-859,65/-451,26)	731,26±76,98 (-743,39) (-833,51/-544,98)	0,849
Orta Segment LD (HU)	-700,08±112,95 (-732,79) (-852,62/-365,95)	-747,01±79,35 (-751,43) (-861,45/-605,65)	-691,97±97,79 (-721,45) (-837,84/-481,30)	0,314
Alt Segment LD (HU)	-596,95±97,63 (-584,03) (-732,43/-336,33)	-658,33±100,53 (-685,52) (-755,99/-451,26)	-583,14±91,58 (-567,47) (-710,54/-415,45)	**0,029**
Üst Segment Skewness	1,78±0,43 (1,86) (0,98/2,52)	1,74±0,42 (1,78) (1,06/2,71)	1,50±0,49 (1,53) (0,26/2,36)	0,152
Orta Segment Skewness	1,56±0,71 (1,48) (0,03/3,68)	1,76±0,61 (1,72) (0,86/2,79)	1,32±0,57 (1,41) (0,01/2,48)	0,243
Alt Segment Skewness	0,65±0,44 (0,62) (-0,50/1,38)	0,93±0,52 (0,92) (0,14/1,68)	0,54±0,44 (0,45) (-0,09/1,38)	0,060
Üst Segment Kurtosis	3,42±1,96 (3,26) (0,15/7,33)	3,34±1,96 (3,15) (0,87/8,09)	2,55±1,61 (2,24) (0,02/6,11)	0,252
Orta Segment Kurtosis	2,34±1,81 (1,87) (0,01/6,73)	3,51±2,63 (2,71) (0,21/8,79)	1,94±1,66 (1,67) (-0,23/6,70)	0,207
Alt Segment Kurtosis	0,40±0,61 (0,34) (-0,42/91)	0,96±1,21 (0,36) (-0,37/3,29)	0,30±0,70 (0,12) (-0,50/2,56)	0,287
LD: akciğer dansitesi; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsefield unit				

4.3 Klinik Verilerin Radyolojik Parametreler ile Kıyaslanması

4.3.1 Total YRBT Parametreleri ile Kıyaslama

Arter kan gazında PaO2 < 60 mmHg olan 9 (% 14,3) hasta solunum yetmezliği mevcut olarak gruplandırıldı. Solunum yetmezliği olan hastalarda MLD anlamlı olarak yüksek bulunurken, total skewness ve total kurtosis anlamlı olarak düşük bulundu(sırasıyla p=0,025, p=0,002, p=0,004). % HAA ile istatistiki açıdan anlamlı fark görülmedi(Tablo 11). HBYS ve ölüm bildirim sistemi üzerinden alınan bilgiler dahilinde 12 hastada (% 19) tüm nedenlere bağlı mortalite saptandı. Mortalitesi olan hastalarda MLD ve % HAA anlamlı olarak yüksek bulunurken, total skewness ve total kurtosis anlamlı olarak düşük bulundu(sırasıyla p=0,036, p=0,044, p=0,011, p=0,021) (Tablo 12).

Tablo 11: Solunum Yetmezliği verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması

YRBT parametreleri	**Solunum Yetmezliği**		**p değeri**
	Yok(n=54) (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**Var(n=9)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	
MLD (HU)	-694,29±79,69 (-710,65) (-813,60/-408,90)	-622,97±90,95 (-630,78) (-749,51/-486,48)	**0,025**
Total Skewness	1,37±0,44 (1,33) (0,29/2,20)	0,83±0,37 (0,82) (0,26/1,49)	**0,002**
Total Kurtosis	2,26±1,48 (1,87) (0,05/5,94)	0,84±0,61 (0,63) (-0,02/1,97)	**0,004**
% HAA	22,14±23,37 (12,60) (1,40/97,00)	40,72±30,67 (38,10) (4,70/93,00)	0,059

MLD: ortalama akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsefield unit

Tablo 12: Mortalite verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması

YRBT parametreleri	Mortalite		p değeri
	Yok(n=51) (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**Var(n=12)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	
MLD (HU)	-694,64±80,01 (-711,14) (-813,60/-408,90)	-639,31±91,53 (-650,66) (-794,94/-486,48)	**0,036**
Total Skewness	1,36±0,45 (1,36) (0,26/2,20)	0,99±0,44 (0,97) (0,44/1,99)	**0,011**
Total Kurtosis	2,25±1,50 (1,90) (-0,02/5,94)	1,28±1,12 (1,13) (0,12/4,39)	**0,021**
% HAA	21,48±22,41 (12,20) (1,40/97,00)	38,88±31,76 (29,05) (5,70/93,00)	**0,044**
MLD: ortalama akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsefield unit			

Solunum fonksiyon testi ve diffüzyon kapasitesi ile total YRBT kantitatif parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde FEV1(ml), % FEV1, FVC(ml), % FVC ve DLCO ile; MLD, % HAA arasında negatif korelasyon görülürken, total skewness ve total kurtosis arasında pozitif korelasyon görüldü(Tablo 13).

Tablo 13: SFT-DLCO ve total YRBT parametreleri korelasyonu

YRBT parametreleri	FEV1(ml) (n=63) (rS)	% FEV1 (n=63) (rS)	FVC(ml) (n=63) (rS)	% FVC (n=63) (rS)	% DLCO (n=63) (rS)
MLD (HU)	-0,502 **(p<0,001)**	-0,322 **(p=0,010)**	-0,545 **(p<0,001)**	-0,400 **p=0,001**	-0,441 **(p<0,001)**
Total Skewness	0,499 **(p<0,001)**	0,442 **(p<0,001)**	0,546 **(p<0,001)**	0,493 **(p<0,001)**	0,502 **(p<0,001)**
Total Kurtosis	0,490 **(p<0,001)**	0,442 **(p<0,001)**	0,535 **(p<0,001)**	0,483 **(p<0,001)**	0,464 **(p<0,001)**
% HAA	-0,531 **(p<0,001)**	-0,315 **p=0,012**	-0,577 **(p<0,001)**	-0,426 **p=0,001**	-0,368 **(p<0,001)**
MLD: ortalama akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye; FVC: Zorlu vital kapasite; HU: hounsefield unit					

Arter kan gazı değerlendirmesinde(n=31) PaO2 ile total YRBT kantitatif parametrelerinden total skewness ve total kurtosis arasında istatistiki anlamlı olarak pozitif korelasyon görüldü(sırasıyla p=0,047, p=0,039). PaCO2 ve pH değerleri ile anlamlı korelasyon görülmezken SpO2 ile total kurtosis arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı(p=0,006)(Tablo 14).

Tablo 14: Arter kan gazı değerlendirmesi ile total YRBT parametreleri korelasyonu

YRBT parametreleri	**PaO2 (n=31)** (rS)	**PaCO2 (n=31)** (rS)	**pH (n=31)** (rS)	**SpO2 (n=31)** (rS)
MLD (HU)	-0,132 (p=0,478)	0,168 (p=0,366)	-0,009 (p=0,963)	-0,010 (p=0,959)
Total Skewness	0,360 **(p=0,047)**	-0,196 (p=0,289)	-0,090 (p=0,637)	0,325 (p=0,098)
Total Kurtosis	0,373 **(p=0,039)**	-0,196 (p=0,289)	-0,031 (p=0,872)	0,512 **(p=0,006)**
% HAA	-0,176 (p=0,342)	0,171 (p=0,357)	-0,126 (p=0,507)	-0,031 (p=0,876)
MLD: ortalama akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; HU: hounsfield unit				

Altı dakika yürüme testi yürüme mesafesi ile total YRBT kantitatif parametreleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Teste başlangıç SpO2 ile MLD arasında anlamlı olarak negatif korelasyon görülürken, total skewness ve total kurtosis ile pozitif korelasyon görüldü(sırasıyla p=0,007, p=0,008, p=0,004). Testin bitiş SpO2 değeri ile MLD ve % HAA arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken, total skewness, ve total kurtosis ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı(sırasıyla p=<0,001, p=0,007, p=<0,001, p=<0,001) (Tablo 15). Test boyunca parmak ucu saturasyon ölçümü 4 birimden fazla düşüş olan hastalar desatüre olarak kabul edilerek gruplandı. Desaturasyon gözlenen grupta(n=17) total YRBT parametrelerinden MLD ve % HAA anlamlı olarak yüksek saptanırken, total skewness ve total kurtosis anlamlı olarak düşük saptandı(sırasıyla p=0,001, p<0,001, p=0,007, p=0,041) (Tablo 16).

Tablo 15: 6 DYT ile total YRBT parametreleri korelasyonu

YRBT parametreleri	Yürüme Mesafesi(mt) (n=41) (rS)	Başlangıç % SpO2 (n=41) (rS)	Bitiş % Spo2 (n=41) (rS)
MLD (HU)	-0,146 (p=0,362)	-0,417 **(p=0,007)**	-0,569 **(p<0,001)**
Total Skewness	0,137 (p=0,394)	0,412 **(p=0,008)**	0,593 **(p<0,001)**
Total Kurtosis	0,136 (p=0,395)	0,444 **(p=0,004)**	0,554 **(p<0,001)**
% HAA	-0,306 (p=0,052)	-0,224 p=0,166	-0,423 **(p=0,007)**
MLD: ortalama akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsefield unit			

Tablo 16: 6 DYT desaturasyon verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması

YRBT parametreleri	Desaturasyon var (n=17) (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	Desaturasyon yok (n=18) (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	p değeri
MLD (HU)	-680,49±57,91 (-697,76) (-756,69/-561,71)	-742,40±41,66 (-747,92) (-813,60/-667,60)	**0,001**
Total Skewness	1,30±0,31 (1,29) (0,76/2,1,89)	1,65±0,32 (1,70) (1,04/2,20)	**0,007**
Total Kurtosis	1,92±1,18 (1,77) (0,17/4,82)	3,02±1,53 (3,19) (0,38/5,94)	**0,041**
% HAA	23,85±18,57 (17,50) (6,20/79,70)	7,57±5,00 (6,75) (1,40/20,04)	**<0,001**
MLD: ortalama akciğer dansitesi; HAA: yüksek atenüasyon alanı; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsefield unit			

Olgulara tanı konma şekilleri klinik-radyolojik(n=56) ve biyopsi(n=7) olarak gruplandı. Tanı konma yöntemlerine göre total ve bölünmüş YRBT kantitatif parametreleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4.3.2 Bölünmüş YRBT Parametreleri ile Kıyaslama

Solunum yetmezliği olan grupta(n=9) orta segment LD ve alt segment LD anlamlı olarak yüksek saptandı(sırasıyla p=0,015, p=0,032). Üst-orta-alt segment skewness ve üst-orta-alt segment kurtosis anlamlı olarak düşük bulundu(sırasıyla p=0,009, p=0,002, p=0,007, p=0,018, p=0,004, p=0,003)(Tablo 17).

Tablo 17: Solunum Yetmezliği verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması

	Solunum Yetmezliği		**p değeri**
YRBT parametreleri	**Yok(n=54)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**Var(n=9)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	
Üst Segment LD (HU)	-741,54±81,21 (-756,92) (-859,65/-451,26)	-700,30±85,91 (-707,44) (-801,18/-544,98)	0,116
Orta Segment LD (HU)	-722,18±96,29 (-734,04) (-861,45/-365,95)	-637,23±102,30 (-651,89) (-774,16/-481,30)	**0,015**
Alt Segment LD (HU)	-619,33±98,09 (-644,28) (-755,99/-336,33)	-546,35±90,91 (-541,79) (-684,13/-415,45)	**0,032**
Üst Segment Skewness	1,75±0,41 (1,79) (0,85/2,71)	1,24±0,50 (1,23) (0,26/1,92)	**0,009**
Orta Segment Skewness	1,63±0,63 (1,51) (0,03/3,68)	0,98±0,47 (1,06) (0,01/1,72)	**0,002**
Alt Segment Skewness	0,75±0,47 (0,75) (-0,50/1,68)	0,30±0,33 (0,33) (-0,09/0,92)	**0,007**
Üst Segment Kurtosis	3,32±1,88 (3,17) (0,15/8,09)	1,83±1,15 (1,54) (0,02/3,64)	**0,018**
Orta Segment Kurtosis	2,78±2,13 (2,01) (-0,12/8,79)	0,97±0,75 (0,90) (-0,23/2,56)	**0,004**
Alt Segment Kurtosis	0,63±0,89 (0,37) (-0,42/3,29)	-0,14±0,29 (-0,12) (-0,50/0,25)	**0,003**

LD: akciğer dansitesi; HU: hounsfield unit; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma

Mortalite olan(n=12) grupta orta segment akciğer dansitesi anlamlı olarak yüksek bulunurken, orta-alt segment skewness ve orta segment kurtosis anlamlı olarak düşük bulundu(sırasıyla p=0,019, p=0,009, p=0,036, p=0,018) (Tablo 18).

Tablo 18: Mortalite verilerinin bölünmüş YRBT parametreleri ile karşılaştırması

	Mortalite		**p değeri**
YRBT parametreleri	**Yok(n=51)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	**Var(n=12)** (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	
Üst Segment LD (HU)	-743,45±80,45 (-758,27) (-859,65/-451,26)	-702,49±86,23 (-712,95) (-801,18/-544,98)	0,100
Orta Segment LD (HU)	-723,12±96,70 (-734,15) (-861,45/-365,95)	-654,49±103,33 (-665,62) (-835,31/-490,46)	**0,019**
Alt Segment LD (HU)	-618,09±96,88 (-647,70) (-755,99/-336,33)	-569,89±96,88 (-565,74) (-746,93/-415,45)	0,107
Üst Segment Skewness	1,72±0,46 (1,79) (0,26/2,71)	1,46±0,41 (1,40) (0,85/2,12)	0,077
Orta Segment Skewness	1,62±0,65 (1,51) (0,01/3,68)	1,17±0,55 (1,04) (0,35/2,46)	**0,009**
Alt Segment Skewness	0,75±0,48 (0,78) (-0,50/1,68)	0,44±0,44 (0,30) (-0,08/1,36)	**0,036**
Üst Segment Kurtosis	3,29±1,93 (3,12) (0,02/8,09)	2,33±1,33 (2,01) (0,30/4,93)	0,146
Orta Segment Kurtosis	2,76±2,11 (2,06) (-0,23/8,79)	1,49±1,65 (1,20) (-0,12/6,28)	**0,018**
Alt Segment Kurtosis	0,59±0,90 (0,34) (-0,50/3,29)	0,22±0,67 (0,04) (-0,41/1,82)	0,137

LD: akciğer dansitesi; HU: hounsfield unit; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma

Solunum fonksiyon testi ve diffüzyon kapasitesi ile bölünmüş YRBT kantitatif parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde FEV1(ml), % FEV1, FVC(ml), % FVC ve DLCO ile; üst-orta ve alt segment akciğer dansitesi arasında negatif korelasyon görülürken, üst-orta-alt skewness ve üst-orta-alt kurtosis arasında pozitif korelasyon görüldü(Tablo 19).

Tablo 19: SFT-DLCO ve bölünmüş YRBT parametreleri korelasyonu

YRBT parametreleri	**FEV1(ml) (n=63)** (rS)	**% FEV1 (n=63)** (rS)	**FVC(ml) (n=63)** (rS)	**% FVC (n=63)** (rS)	**% DLCO (n=63)** (rS)
Üst Segment LD (HU)	-0,365 **(p=0,003)**	-0,320 **(p=010)**	-0,406 **(p=0,001)**	-0,377 **(p=0,002)**	-0,322 **(p=0,010)**
Orta Segment LD (HU)	-0,519 **(p<0,001)**	-0,387 **(p=0,002)**	-0,550 **(p<0,001)**	-0,435 **(p<0,001)**	-0,491 **(p<0,001)**
Alt Segment LD (HU)	-0,500 **(p<0,001)**	-0,351 **p=0,005**	-0,529 **(p<0,001)**	-0,427 **(p<0,001)**	-0,467 **(p<0,001)**
Üst Segment Skewness	0,349 **(p=0,005)**	0,417 **(p=0,001)**	0,405 **p=0,001**	0,461 **(p<0,001)**	0,327 **p=0,009**
Orta Segment Skewness	0,497 **(p<0,001)**	0,478 **(p<0,001)**	0,536 **(p<0,001)**	0,520 **(p<0,001)**	0,532 **(p<0,001)**
Alt Segment Skewness	0,471 **(p<0,001)**	0,475 **(p<0,001)**	0,493 **(p<0,001)**	0,526 **(p<0,001)**	0,535 **(p<0,001)**
Üst Segment Kurtosis	0,317 **(p=0,011)**	0,410 **(p=0,001)**	0,375 **p=0,002**	0,460 **(p<0,001)**	0,356 **p=0,004**
Orta Segment Kurtosis	0,503 **(p<0,001)**	0,522 **(p<0,001)**	0,544 **(p<0,001)**	0,564 **(p<0,001)**	0,504 **(p<0,001)**
Alt Segment Kurtosis	0,448 **(p<0,001)**	0,405 **(p=0,001)**	0,451 **(p<0,001)**	0,423 **(p=0,001)**	0,526 **(p<0,001)**

LD: akciğer dansitesi; DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye; FVC: Zorlu vital kapasite; HU: hounsfield unit

Arter kan gazı değerlendirmesinde(n=31) PaO2 ve SpO2 ile bölünmüş YRBT kantitatif parametlerinden orta segment skewness ve orta-alt segment kurtosis arasında istatistiki anlamlı olarak pozitif korelasyon, PaCO2 ile de üst segment akciğer dansitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü(sırasıyla p=0,007, p=0,025, p=0,009, p=0,017, p=0,007, p=0,017, p=0,031). pH değeri ile herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 20).

Tablo 20: Arter kan gazı değerlendirmesi ile bölünmüş YRBT parametreleri korelasyonu

YRBT parametreleri	**PaO2 (n=31)** (rS)	**PaCO2 (n=31)** (rS)	**pH (n=31)** (rS)	**SpO2 (n=31)** (rS)
Üst Segment LD (HU)	-0,021 (p=0,912)	0,388 **(p=0,031)**	-0,165 (p=0,383)	-0,078 (p=0,699)
Orta Segment LD (HU)	-0,246 (p=0,182)	0,183 (p=0,324)	-0,056 (p=0,771)	-0,146 (p=0,467)
Alt Segment LD (HU)	-0,088 (p=0,637)	0,126 (p=0,500)	-0,023 (p=0,905)	-0,071 (p=0,726)
Üst Segment Skewness	0,302 (p=0,099)	-0,275 (p=0,134)	0,062 (p=0,747)	0,335 (p=0,087)
Orta Segment Skewness	0,472 **(p=0,007)**	-0,184 (p=0,321)	0,047 (p=0,804)	0,456 **(p=0,017)**
Alt Segment Skewness	0,290 (p=0,114)	-0,118 (p=0,527)	-0,140 (p=0,462)	0,192 (p=0,338)
Üst Segment Kurtosis	0,269 (p=0,144)	-0,310 (p=0,100)	0,043 (p=0,822)	0,378 (p=0,052)
Orta Segment Kurtosis	0,402 **(p=0,025)**	-0,134 (p=0,473)	-0,024 (p=0,898)	0,505 **(p=0,007)**
Alt Segment Kurtosis	0,459 **(p=0,009)**	-0,074 (p=0,693)	-0,035 (p=0,855)	0,457 **(p=0,017)**
LD: akciğer dansitesi; HU: hounsfield unit				

Altı dakika yürüme testi(n=41) yürüme mesafesi ile bölünmüş YRBT kantitatif parametreleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Teste başlangıç SpO2 ile üst-orta segment akciğer dansitesi arasında anlamlı olarak negatif korelasyon görülürken, üst-orta segment skewness ve üst-orta-alt segment kurtosis ile pozitif korelasyon görüldü(sırasıyla p=0,049, p=0,007, p=0,031, p=0,012, p=0,009, p=0,003, p=0,020). Testin bitiş SpO2 değeri ile üst-orta-alt segment akciğer dansitesi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken, üst-orta-alt segment skewness ve üst-orta-alt segment kurtosis ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı(Tablo 21). Desaturasyon gözlenen grupta(n=17) orta-alt segment akciğer dansitesi anlamlı olarak yüksek saptanırken, orta-alt segment skewness ve orta-alt segment kurtosis anlamlı olarak düşük saptandı(sırasıyla p=0,005, p<0,001, p=0,017, p<0,001, p=0,006, p<0,001) (Tablo 22).

Tablo 21: 6 DYT ile bölünmüş YRBT parametreleri korelasyonu

YRBT parametreleri	**Yürüme Mesafesi(mt) (n=41)** (rS)	**Başlangıç % SpO2 (n=41)** (rS)	**Bitiş % Spo2 (n=41)** (rS)
Üst Segment LD (HU)	0,034 (p=0,833)	-0,313 **(p=0,049)**	-0,417 **(p=0,007)**
Orta Segment LD (HU)	-0,189 (p=0,237)	-0,418 **(p=0,007)**	-0,566 **(p<0,001)**
Alt Segment LD (HU)	-0,264 (p=0,096)	-0,237 (p=0,142)	-0,457 **(p=0,003)**
Üst Segment Skewness	0,046 (p=0,777)	0,342 **(p=0,031)**	0,414 **(p=0,008)**
Orta Segment Skewness	0,185 (p=0,246)	0,394 **(p=0,012)**	0,548 **(p<0,001)**
Alt Segment Skewness	0,2559 (p=0,108)	0,255 (p=0,113)	0,518 **(p=0,001)**
Üst Segment Kurtosis	0,016 (p=0,922)	0,405 **(p=0,009)**	0,413 **(p=0,008)**
Orta Segment Kurtosis	0,138 (p=0,390)	0,461 **(p=0,003)**	0,576 **(p<0,001)**
Alt Segment Kurtosis	0,271 (p=0,172)	0,367 **(p=0,020)**	0,584 **(p<0,001)**
LD: akciğer dansitesi; HU: hounsfield unit			

Tablo 22: 6 DYT desaturasyon verilerinin total YRBT parametreleri ile karşılaştırması

YRBT parametreleri	Desaturasyon var (n=17) (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	Desaturasyon yok (n=18) (ortalama±SS) (medyan) (min/max)	p değeri
Üst Segment LD (HU)	-724,95±92,57 (-743,39) (-828,91/-451,26)	-768,68±52,02 (-772,89) (-859,65/-677,34)	0,146
Orta Segment LD (HU)	-713,76±66,37 (-731,01) (-852,62/-571,79)	-774,58±55,16 (-782,54) (-861,45/-684,78)	**0,005**
Alt Segment LD (HU)	-594,89±78,31 (-609,66) (-700,91/-451,26)	-696,74±48,18 (-698,69) (-755,99/-545,97)	**<0,001**
Üst Segment Skewness	1,72±0,36 (1,75) (1,06/2,52)	1,90±0,41 (1,93) (1,13/2,71)	0,228
Orta Segment Skewness	1,61±0,63 (1,46) (0,97/3,68)	1,98±0,47 (2,11) (1,18/2,79)	**0,017**
Alt Segment Skewness	0,67±0,29 (0,71) (0,14/1,15)	1,17±0,31 (1,23) (0,61/1,68)	**<0,001**
Üst Segment Kurtosis	3,14±1,73 (2,98) (0,61/7,33)	4,01±2,13 (4,15) (0,15/8,09)	0,235
Orta Segment Kurtosis	2,11±1,38 (1,87) (0,30/6,50)	4,24±2,26 (4,37) (0,60/8,79)	**0,006**
Alt Segment Kurtosis	0,22±0,46 (0,13) (-0,42/0,96)	1,39±0,98 (1,39) (0,02/3,29)	**<0,001**

LD: akciğer dansitesi; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; HU: hounsfield unit

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı İPF'de YRBT ile yapılan radyolojik görüntülemenin, hastalığın seyrinde günlük pratikte sıklıkla kullanılan klinik testler ve bunların sonuçları ile korelasyonunun kantitatif bilgisayarlı tomografi ile analizidir. Son yıllarda, YRBT, İPF tanısında köşe taşı haline gelmiştir. Akciğer biyopsisine kıyasla daha az invaziv olması ve akciğer hasarının kantitatif analiz kullanılarak değerlendirilmesi olasılığı, YRBT'yi hastalığın gidişatının makul bir göstergesi olarak görülmüştür.

Çalışmamızın esas temelini oluşturan YRBT kantitatif parametreleri bütün hastalar için hesaplandı(n=63). Samuel ve arkadaşlarının yaptığı biyopsi ile onaylanmış İPF hastalarının kantitatif YRBT analizleri çalışmasında ortalama MLD -670,14(±86,24) HU, total skewness 1,35±0,55, total kurtosis 5,06±2,32 olarak bildirilmiş(50). Bizim olgularımızda da benzer olarak ortalama MLD -684,10±84,43 HU saptandı. Total skewness(1,29±0,47) ve total kurtosis(2,06±1,47) değerleri YRBT segmentasyonunun yapıldığı programın otomatik sonuçlandırdığı histogram analizinin verdiği istatistiki değerler olup, ölçümsel değerler olmaması sebebi ile ortalamalarının literatür ile benzemesi beklenmemektedir. Klinik veriler ile olan korelasyonları daha değerlidir.

Kantitatif YRBT parametreleri, interstisyel akciğer hastalığının derecesini ölçmek için önerilen bir yöntemdir. Best ve arkadaşlarının yaptığı İPF'li bir popülasyonda çok kurumsal bir çalışmada skewness, kurtosis ve MLD ölçümlerinin solunum fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. SFT ölçümleri düşük olan hastalarda MLD yüksek iken, total skewness ve total kurtosis değerleri düşük saptanmıştır(51). Bizim çalışmamızda da benzer olarak FEV1(ml), % FEV1, FVC(ml), % FVC ve DLCO ile; MLD arasında negatif korelasyon görülürken, total skewness ve total kurtosis arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu durum hastalığın şiddeti arttıkça ortalama akciğer dansitesinin arttığını, kurtosis ve skewness değerlerinin ise azaldığını göstermektedir. Yapılan analizin hastalığın progresyonunu takipte ve takip sürecinde aralıklı çekilen akciğer tomografilerinin gözlemciler arası değişkenlik sorununun üstesinden gelebilecek objektif bir yaklaşım olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda akciğer; üst bölge, karina seviyesinin üzerindeki alan, alt bölge inferior pulmoner ven seviyesinin altındaki alan ve üst-alt bölgeler arasındaki alan olarak orta bölge olarak 3 bölüme ayrılarak akciğer dansitesi(LD), skewness ve kurtosis değerleri bu alanlar için de hesaplandı. Üst segmentten alt segmente inildikçe akciğer dansitesinin arttığı, skewness ve kurtosis değerlerinin ise azaldığı görüldü(Şekil 2). Bu durum İPF'nin ön planda akciğerin bazallerini de tuttuğu bilindiğinde, hastalığın akciğer bazallerinde daha şiddetli olduğunu desteklemektedir. Total YRBT değerlerinde olduğu gibi FEV1(ml), % FEV1, FVC(ml), % FVC ve DLCO ile; üst-orta-alt LD arasında negatif korelasyon görülürken, üst-orta-alt skewness ve üst-orta-alt kurtosis arasında pozitif korelasyon görüldü.

MLD dışında, literatür desteği ile, % HAA -250 HU ile -600 HU arasındaki değerler olarak hesaplandı. Torrisi ve arkadaşlarının yaptığı İPF'li hastalarda kantitatif YRBT parametrelerini ile sağkalımın değerlendirilmesi çalışmasında ortalama % HAA 15,31±5,32 saptanmış ve mortalitenin öngörülmesinde istatistiki olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmış(48). Bizim olgularımızın analizinde ise % HAA 24,79±25,1 saptanmış olup aynı zamanda % HAA ile FEV1(ml), % FEV1, FVC(ml), % FVC ve DLCO arasında negatif korelasyon, ve literatür ile benzer olarak mortalite ile pozitif korelasyon görüldü. Aynı çalışmada MLD değerinin(-770,77±46,84) bizim çalışmamızdaki MLD değerinden düşük olması hasta grubumuzun onların hasta grubuna kıyasla daha ağır olabileceğinden kaynaklanıyor olabilir ve bu nedenle % HAA'nın bizim çalışmamızda bir miktar daha yüksek olması açıklanabilir.

İPF ileri yaş hastalığıdır. Hastaların ortalama tanı yaşı 66 olup yaşla beraber prevalansının arttığı görülmektedir. Türk Toraks Derneği'nin "Olağan İnterstisyel Pnömoni (OİP) Kayıt Çalışması"nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak bulundu. Bu olguların sadece % 4.7'si 50 yaşın altında, % 82.9'u ise 60 yaşın üstündedir. Olguların % 83.7'si erkek, % 16,3'ü kadındı. Bizim çalışmamızda da benzer olarak ortalama yaş 65,5±8,9 idi ve olguların % 6,3'ü 50 yaş altındaydı. Erkek hasta oranı kadınlardan yüksekti(% 66,7 vs. % 33,3). YRBT parametrelerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında erkeklerde total skewness kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti. Bu durum bizim olgu grubumuzda kadınların hastalık kliniği olarak daha ağır tabloya sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Diffüz parankimal akciğer hastalıklarında ve bunlar içerisinde özellikleriyle en önemli grubu oluşturan İPF'nin başlıca semptomları nefes darlığı ve öksürüktür(14). Çalışmamızda da literatüre benzer olarak en fazla başvuru şikayetleri nefes darlığı ve öksürük idi(sırasıyla % 74,6 ve % 69,8).

Olguların ek hastalıkları incelendiğinde hiç KOAH hastası olmadığı saptandı. Çalışmamız retrospektif karakterde olması sebebi ile hastalara tanı konduğu dönemde mevcut olan ek hastalıkları not edilmiştir ve takip edilen hekimlerce KOAH tanısı alan olmamıştır. Aynı zamanda çalışmamıza sadece İPF tanısı olan hastaların alınması, Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu olan hastaların dahil edilmemiş olması da bunun bir sebebi olarak gösterilebilir.

Sigara kullanımı ile İPF gelişim riski arttığı bilinmektedir ve hastaların çoğunda ortalama 20 paket/yıldan fazla sigara öyküsü bulunmaktadır(4). İPF hastalarının %60-75'inde sigara alışkanlığı olduğu bilinmektedir(52). Bizim çalışmamızda benzer olarak hastaların % 39,7'si hiç sigara içmemiş, % 60,3'ünün sigara anamnezi mevcuttu. Ortalama 28,74±31,33 paket/yıl kullanıma sahipti. Aktif sigara içenlerde hiç içmemişlere oranla % HAA'nın ve alt segmentlerde akciğer dansitesinin daha düşük olması burada gelişmiş olan fibrotik değişikliklere bağlı traksiyon bronşiektazileri ve bal peteği akciğeri açıklanabilir.

Arter kan gazı, tanı anında veya süreçte gelişen solunum yetmezliğinin takibi için kullanılan testlerden biridir. Hastalık progresyon gösterdikçe PaO2'de düşüş beklenmektedir. Çalışmamızda 31 olgunun arter kan gazı değerlendirmesinde PaO2 ile kantitatif parametrelerden total skewness, total kurtosis, orta segment skewness ve orta-alt segment kurtosis arasında istatistiki anlamlı olarak pozitif korelasyon saptandı. Bu durum skewness ve kurtosis değerlerinin azalması ile klinikte hipokseminin de derinleştiğinin bir göstergesi olabilir. PaCO2 ile de üst segment akciğer dansitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü. Bu durum hastalığın progrese olması ve sadece orta-alt segmentte değil üst segmentte de tutulumun ağırlaşmış olabileceği ile açıklanabilir.

Solunum yetmezliği olan grupta total YRBT parametrelerinden MLD'nin anlamlı olarak yüksek olduğu, total skewness ve total kurtosisin ise anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. %HAA ile istatistiki anlamlı korelasyon görülmedi. Ancak solunum yetmezliği olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek idi. Hastalığın gidişatında solunum yetmezliği gelişmiş olması, kliniğin progrese olduğunun göstergelerinden biridir ve bu durumda daha önce SFT ile korelasyon sonuçlarında görülen mevcut hastalığın daha ağır olduğu olgularda MLD değerinin yüksek, total skewness ve total kurtosis değerinin düşük olması durumu ile uyuşmaktadır. Bölünmüş YRBT parametreleri ile olan değerlendirmede ise üst segment akciğer dansitesi hariç, total YRBT parametrelerine benzer olarak diğer tüm parametreler ile istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlendi. Üst segment akciğer dansitesi ile anlamlı farklılık olmamakla birlikte solunum yetmezliği olan grupta da bu değer daha yüksek idi.

Mortalite görülen olgularda da total YRBT parametreleri solunum yetmezliği olan gruba benzer olarak MLD'nin anlamlı olarak yüksek olduğu, total skewness ve total kurtosisin ise anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Ek olarak % HAA bu grupta anlamlı olarak yüksek idi. Hastaların mortalite kayıtları her ne kadar herhangi bir nedene bağlı ölüm olarak kaydedilmiş olsa da kantitatif BT analiz bulgularının mortalite öngörüsü hakkında yardımcı olabileceğini düşündürmüştür. Best ve arkadaşlarının yapmış olduğu İPF'de fizyolojik testler, kantitatif BT indeksleri ve mortalitenin öngörüleri olarak BT görsel skorları çalışmasında da bizim sonuçlarımıza benzer olarak mortalite ile skewness ve kurtosis değerleri arasında istatistiki anlamlı ilişki saptanmış ancak MLD değeri ile saptanmamış(53). Mortalite verisinin bölünmüş YRBT parametreleri ile incelenmesinde ise solunum yetmezliği ile benzer olarak bütün segmentlerin dansite değerleri mortalite olan grupta daha yüksek, skewness ve kurtosis değerleri ise daha düşük saptandı. Ancak istatistiki anlamlılık sadece orta segment akciğer dansitesi,orta-alt segment skewness ve orta segment kurtosis ile mevcuttu. Bu durum hastalığın progresyonunun orta ve alt segmentte baskın olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda 6 DYT sırasında görülen desatürasyonun ve daha kısa yürüme mesafesinin artmış mortalite riski için bir belirteç olduğu ileri sürülmekle beraber prosedürün standardizasyonunun olmaması nedeniyle prognostik değeri sınırlıdır(29-31). Bizim çalışmamızda test boyunca parmak ucu saturasyon ölçümü 4 birimden fazla düşüş olan hastalar desatüre olarak kabul edilerek gruplandı. Yürüme mesafesi ile herhangi bir YRBT kantitatif parametresi arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu durum testin rutin uygulanışında meydana gelen teknik bir problemden kaynaklanıyor olabilir. Total yürüme mesafesi yerine hastanın desatüre olduğu yürüme mesafesi ve süresinin not edilmesi daha değerli olabilir ve böylece anlamlı sonuç elde edilebilir. Teste başlangıç SpO2 ile MLD ve üst-orta segment LD arasında anlamlı olarak negatif korelasyon görülürken, total skewness, total kurtosis, üst-orta segment skewness ve üst-orta-alt segment kurtosis ile pozitif korelasyon görüldü. Bitiş SpO2 değeri ile tüm akciğer dansiteleri ve % HAA arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken, tüm skewness ve kurtosis değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Desaturasyon gözlenen grupta MLD, % HAA ve orta-alt segment LD anlamlı olarak yüksek saptanırken, total skewness, total kurtosis, orta-alt segment skewness ve orta-alt segment kurtosis anlamlı olarak düşük saptandı. Testin başlangıcında ve/veya bitişinde ölçülen saturasyon değerlerinin düşük olması ve test sırasında desaturasyonun mevcut olması bir çok parametrede olduğu gibi hastalığın şiddetinin arttıkça ortalama akciğer dansitesinin arttığını, kurtosis ve skewness değerlerinin ise azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda olgulara tanı konma şekilleri klinik-radyolojik(n=56) ve biyopsi(n=7) olarak gruplandı. Tanı konma yöntemlerine göre total ve bölünmüş YRBT kantitatif parametreleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Biyopsi ile tanı konulan hasta sayısı nispeten az olmakla birlikte bu durum İPF'de patolojik tanının her zaman için şart olmayacağının göstergelerinden biri olabilir.

Sonuç olarak nicel BT ölçümleri, noninvaziv ve kantitatif yapıları ve minimal kullanıcı müdahalesi gereksinimleri nedeniyle İPF indeksleri olarak kullanım için caziptir. Çalışmamızda akciğerlerin YRBT kantitatif analizi sonucu elde edilen ortalama akciğer dansitesi, skewness ve kurtosis ölçümlerinin İPF'li hastalarda SFT, AKG ve 6 DYT testi gibi klinik değerlendirmelerin sonuçları ile korele olduğu bulunmuştur. Basitlik, objektiflik ve tekrarlanabilirlik özellikleri göz önüne alındığında, bu yöntem henüz kliniğe yansımayan değişikliklerin ve günlük klinik uygulamada hastaların prognozunun değerlendirilmesinde klinisyen ve radyoloğa yardımcı olur.

6. ÖZET

Amaç: İdiyopatik pulmoner fibrozisde akciğer hasarının kantitatif analiz kullanılarak değerlendirilmesi olasılığı son yıllarda YRBT'nin daha da önem kazanmasını neden olmuştur ve hastalığın gidişatının makul bir göstergesi olarak görülmüştür. İPF'de YRBT ile yapılan radyolojik görüntülemenin, hastalığın seyrinde günlük pratikte sıklıkla kullanılan SFT, AKG ve 6 DYT gibi klinik testler ve bunların sonuçları ile korelasyonunun kantitatif bilgisayarlı tomografi ile analizi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya güncel rehberlere göre tanı almış klinik olarak stabil, YRBT çekimi olan ve bu çekim ile +/- 30 gün süre zarfı içerisinde SFT (FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO), 6 DYT ve AKG (pH, pCO2, pO2, SpO2) değerlendirmeleri olan olgular(n=63) alındı. YRBT kantitatif parametreleri olan MLD, kurtosis, skewness ve % HAA, yarı-otomatik akciğer parankim segmentasyonu ile DICOM tabanlı görüntü işleme yazılımı kullanılarak hesaplandı. Akciğer; üst bölge, karina seviyesinin üzerindeki alan, alt bölge inferior pulmoner ven seviyesinin altındaki alan ve üst-alt bölgeler arasındaki alan orta bölge olarak 3 bölüme ayrıldı ve bölünmüş YRBT modeli olarak isimlendirildi. Bütün parametreler bu 3 bölüm için de hesaplandı. Hastaların demografik bilgileri, klinik testleri ile radyolojik bulguları analiz edildi.

Bulgular: Olguların spirometrik değerlendirmeleri ile; MLD, % HAA ve bölünmüş akciğer dansiteleri arasında negatif korelasyon saptanırken, tüm skewness ve kurtosis sonuçları arasında pozitif korelasyon saptandı. PaO2 ile skewness ve kurtosis değerleri arasında istatistiki anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. PaCO2 ile üst segment akciğer dansitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü. 6 DYT yürüme mesafesi ile kantitatif parametreler arasında anlamlı ilişki görülmedi. 6 DYT başlangıç SpO2 ile MLD, total skewness, total kurtosis, üst-orta segment LD, skewness ve üst-orta-alt segment kurtosis arasında istatistiki anlamlı ilişki görülürken bitiş SpO2 ile tüm parametreler arasında istatistiki anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: İPF olgularında YRBT kantitatif analizi sonucu elde edilen akciğer dansitesi, skewness ve kurtosis ölçümlerinin SFT, AKG ve 6 DYT testi gibi klinik değerlendirmeler ile korele olduğu bulunmuştur. Görsel değerlendirme yerine ölçülebilirlik üzerine dayalı objektif bir sonuç veren kantitatif analiz, İPF hastalarında klinik durumu ön görme yetisini değerlendirmede olanacak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner fibrozis, kantitatif analiz, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, interstisyel akciğer hastalıkları

7. ABSTRACT

Purpose: The possibility of evaluating lung damage using quantitative analysis in idiopathic pulmonary fibrosis has caused HRCT to gain more importance in recent years and has been considered as a reasonable indicator of the course of the disease. The aim of this study is to analyze the correlation of radiological imaging performed with HRCT in IPF with clinical tests such as PFT, arterial blood gas(ABG) and 6-min walk test (6 MWT) which are frequently used in the course of the disease, and their results with quantitative computed tomography.

Materials and Methods: Patients(n=63) with clinically stable, has a HRCT scan and with PFT, 6 MWT and ABG evaluations within +/- 30 days were included in the study.
HRCT quantitative parameters MLD, kurtosis, skewness and % HAA were calculated using DICOM based image processing software with semi-automated lung parenchyma segmentation. Lungs were divided into 3 parts; area above the carina level as upper region, area below the inferior pulmonary vein as lower region and the area between the upper and lower region as the middle region and named as the divided HRCT model. All parameters were calculated for these 3 regions. Demographic information, clinical tests and radiological findings of the patients were analyzed.

Results: With spirometric evaluations of cases, negative correlation was found between MLD, % HAA and divided lung densities, a positive correlation was found between all skewness and kurtosis results. There were statistically significant positive correlations between PaO2 with skewness and kurtosis values. There was a significant positive correlation between PaCO2 and upper segment lung density. There was no significant relationship between 6 MWT walking distance and quantitative parameters. While there was a statistically significant relationship between 6 DYT initial SpO2 and MLD, total skewness, total kurtosis, upper-middle segment LD, skewness and upper-middle-lower segment kurtosis, a statistically significant relationship was found between ending SpO2 and all parameters.

Conclusion: Lung density, skewness and kurtosis measurements obtained by quantitative analysis of HRCT in IPF cases were found to be correlated with clinical evaluations such as PFT, ABG and 6 MWT. Quantitative analysis, which gives an objective result based on measurability instead of visual evaluation, will provide an opportunity to evaluate the predictive ability of the clinical situation in IPF patients.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, quantitative analysis, high resolution computed tomography, interstitial lung diseases

8. KAYNAKLAR

1. **Tabak L, Kumbasar ÖÖ.** *Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları, Türk Toraks Derneği Toraks Kitapları Sayı 17, Bölüm 1.* 2013
2. **Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T.** *Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. Eur Respir J*. 2015.
3. **Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T.** *The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. Eur Respir Rev*. 2018.
4. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.** *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med*. 2011.
5. **Ohkubo H, Nakagawa H, Niimi A.** *Computer-based quantitative computed tomography image analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review. Respir Investig*. 2018.
6. **Robbie H, Daccord C, Chua F, Devaraj A.** *Evaluating disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev*. 2017.
7. **Travis WD, King TE, Bateman ED, et al.** *American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. ; 2002.
8. **Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.** *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.
9. **Özlü T, Metintaş M.** *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı.İstanbul Tıp Kitabevi.* 2010
10. **Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE.** *The epidemiology of interstitial lung diseases*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994.
11. **Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M.** *Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. BMC Pulm Med*. 2013.
12. **Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al.** *Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. Clin Respir J*. 2014.
13. **Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G.** *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med*. 2006.

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

15. **Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al.** *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter case-control study. Am J Epidemiol*. 2000.

16. **Molyneaux PL, Maher TM.** *The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev*. 2013.

17. **Naik PK, Moore BB.** *Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med*. 2010.

18. **Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al.** *Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. Eur Respir J*. 2013.

19. **Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al.** *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J*. 2006.

20. **Hoyne GF, Elliott H, Mutsaers SE, Prêle CM.** I*diopathic pulmonary fibrosis and a role for autoimmunity. Immunol Cell Biol*. 2017.

21. **Wolters PJ, Collard HR, Jones KD.** *Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014.

22. **Funke-Chambour M, Geiser T.** *Idiopathic pulmonary fibrosis: The turning point is now! Swiss Med Wkly*. 2015.

23. **Oldham JM, Noth I.** *Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. Respir Med*. 2014.

24. **Erbay M. Özsu SS.** İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Pulmoner Hipertansiyon. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2017

25. **Mogulkoc N**, **Brutsche MH, Bishop PW, et al.** *Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med* 2001

26. **Tabak L.** *Parankim Hastalıklarında Solunum Fonksiyon Testleri. Aves Yayıncılık.* 2012

27. **Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T.** *Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: The potential for a simple classification. Thorax*. 2005.

28. **Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK.** *Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med*. 2003.

29. **Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al.** *Prognostic Value of Desaturation during a 6 Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med*. 2003.

30. **Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G.** *The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J*. 2005.
31. **Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al.** *Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest*. 2009.
32. **Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM.** *Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med*. 2006.
33. **Kebbe J, Abdo T.** *Interstitial lung disease: The diagnostic role of bronchoscopy. J Thorac Dis.* 2017.
34. **Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E.** *Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med Case Reports*. 2016.
35. **Richeldi L, Collard HR, Jones MG.** *Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet*. 2017.
36. **National Institute of Health.** *Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. US Natl Libr Med*. 2013.
37. **Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al.** *Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med*. 2016.
38. **Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al.** *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med*. 2018.
39. **Demirkazik FB.** *İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanı ve Takibinde Radyolojinin Rolü. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2014.
40. **Alicia Chen M, Ronald A. Karwoski, BA David S. Gierada, MD Brian J. Bartholmai, MD Chi Wan Koo MD.** *Quantitative CT Analysis of Diffuse Lung Diseasetle.Radiographics.* 2019.
41. **Silva M, Milanese G, Seletti V, Ariani A, Sverzellati N.** *Pulmonary quantitative CT imaging in focal and diffuse disease: Current research and clinical applications. Br J Radiol. 2018.*
42. **Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, et al.** *Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med*. 2009.
43. **Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T.** *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Frequency and clinical features. Eur Respir J*. 2006.
44. **Wiertz IA, Wuyts WA, van Moorsel CHM, et al.** *Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology.* 2018.

45. **Raghu G.** *Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. Eur Respir J*. 2017.

46. **Weill D, Benden C, Corris PA, et al.** *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Hear Lung Transplant*. 2015.

47. **Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, et al.** *Lung Transplantation in Pulmonary Fibrosis: Challenging Early Outcomes Counterbalanced by Surprisingly Good Outcomes Beyond 15 Years. Transplant Proc. 2009.*

48. **Torrisi SE, Palmucci S, Stefano A, et al.** *Assessment of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using quantitative HRCT indexes. Multidiscip Respir Med*. 2018.

49. **Yabuuchi H, Matsuo Y, Tsukamoto H, et al.** *Evaluation of the extent of ground-glass opacity on high-resolution CT in patients with interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis: Comparison between quantitative and qualitative analysis. Clin Radiol*. 2014.

50. **Ash SY, Harmouche R, Vallejo DLL, et al.** *Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res*. 2017.

51. **Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA.** *Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: Relationship with physiologic impairment. Radiology*. 2003.

52. **Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y.** *Idiopathic pulmonary fibrosis - Results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. Respirology*. 2008.

53. **Best AC, Meng J, Lynch AM, et al.** *Idiopathic pulmonary fibrosis: Physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. Radiology*. 2008.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Ayşegül Akçeli Şahin
aysegulakceli@gmail.com / Çapa – Fatih, İstanbul

EĞİTİM

2016 - ...	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi, Göğüs Hastalıkları
2010 - 2014	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Doktorluğu
2007 - 2010	University of Szeged, Faculty of Medicine Medicine
2004 - 2007	Adana Anadolu Lisesi (Adana)
1997 - 2004	Özel Çukurova Bilfen İlkokulu (Adana)

İŞ DENEYİMİ

2016 - ...	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

ARAŞTIRMA DENEYİMİ

2019 - 2020	Araştırma Görevlisi / Tıpta Uzmanlık Tezi İdiyopatik Pulmoner Fibrozisde Radyolojik Görüntülemenin Klinik Korelasyonunun Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi ile Analizi İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı - Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Erelel