



doi • 10.5578/tt.57501

Tuberk Toraks 2017;65(3):210-219

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2017 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 14.08.2017

KLİNİK ÇALIŞMA
RESEARCH ARTICLE

Difüz parankimal akciğer hastalıklarında prognozla ilişkili parametrelerin araştırılması

Coşkun CANIVAR¹
Züleyha BİNGÖL¹
Zeki KILIÇASLAN¹
Tülin ÇAĞATAY¹
N. Gülfer OKUMUŞ¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

ÖZET

Difüz parankimal akciğer hastalıklarında prognozla ilişkili parametrelerin araştırılması

Giriş: Difüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH)'nda prognozla ilişkili parametreler tedavi ve takip süreçlerinde belirleyici öneme sahiptir. Çalışmamızın amacı; DPAH tanısıyla takip edilen hastaların genel özelliklerini, sağkalım sürelerini, mortaliteyle ilişkili faktörleri ve hastalık alt grupları arasındaki farklılıkları saptayabilmektir.

Materyal ve Metod: Poliklinik dosyalarından demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, ek hastalıkları, aldıkları tedaviler, solunum fonksiyon testleri, ekokardiyografi bulguları, 6 dakika yürüme testleri (6DYT), arter kan gazı sonuçları, radyolojik bulguları, sağkalım süreleri kaydedildi. Hastaların sağkalım süreleri ve mortaliteyle ilişkili parametreler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 44 idiopatik pulmoner fibrozis (İPF), 34 skleroderma ve 26 romatoid artrit (RA) akciğer tutulumu olan 104 hasta alındı. İPF, skleroderma ve RA hastalarında mortalite oranları benzerdi. İPF hastalarında median sağkalım süresi skleroderma ve RA hastalarına göre daha kısaydı (İPF'de 35.1 ± 22.4 ay, sklerodermada 61.1 ± 27.9 ay, RA'da 60.0 ± 52.1 ay; p= 0.001, p= 0.016). İPF, skleroderma ve RA hastalarında mortalite oranları benzerdi. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde mortalite, > 60 yaş (24/64 vs. 5/40, p= 0.007), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (5/7 vs. 24/97, p= 0.017), reflü (7/13 vs. 22/91 p= 0.043), olağan interstisyel pnömoni paterni (11/48 vs. 18/56, p= 0.054), başvuruda düşük PaO₂ (< 60 mmHg) (6/8 vs. 8/32, p= 0.014), 6DYT'de desatürasyon (13/28 vs. 1/18, p= 0.003), birinci yılda anlamlı DLCO kaybı (6/10 vs. 4/33, p= 0.023) olanlarda daha fazla idi. Altı dakika yürüme mesafesi (6DYM) ve KOAH varlığı mortaliteyi bağımsız etkileyen faktörler olarak saptandı (p= 0.013, p= 0.02). Alt grup analizinde 6DYM; İPF, skleroderma ve RA için mortaliteyi etkileyen tek bağımsız parametre olarak bulundu.

Sonuç: KOAH varlığı ve 6DYM DPAH'da mortaliteyi bağımsız etkileyen faktörlerdir. İPF, skleroderma ve RA için 6DYM mortaliteyi etkileyen tek bağımsız parametredir.

Anahtar kelimeler: İdiopatik pulmoner fibrozis, mortalite, romatoid artrit, skleroderma

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Züleyha BİNGÖL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL - TURKEY
e-mail: kayazuleyha@yahoo.com

SUMMARY**Investigation of parameters related to prognosis in diffuse parenchymal lung diseases prognosis in interstitial lung diseases**

Introduction: Parameters related to prognosis in diffuse parenchymal lung disease (DPLD) have a decisive influence on treatment and follow-up processes. We aimed to define baseline characteristics and factors that effect the mortality of the group of patients with DPLD and to determine distinctions between subgroups.

Materials and Methods: Demographic characteristics, complaints, comorbidity, treatment, pulmonary function tests, echocardiographic findings, six minute walking test (6MWT), arterial blood gases analysis, radiological findings and survival time were collected from outpatient clinics database. Patients' survival time and mortality-related parameters were evaluated.

Results: This study consisted of 104 patients. Forty-four of them idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 34 scleroderma and 26 rheumatoid arthritis (RA) with lung involvement. Mortality rates were similar for the groups but median survival was shorter in patients with IPF than scleroderma and RA (IPF: 35.1 ± 22.4 months, scleroderma: 61.1 ± 27.9 months, RA: 60.0 ± 52.1 months; $p=0.001$, $p=0.016$ respectively). Mortality was higher in patients who are >60 years old (24/64 vs. 5/40, $p=0.007$), had chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (5/7 vs. 24/97, $p=0.017$), gastroesophageal reflux (7/13 vs. 22/91 $p=0.043$) and usual interstitial pattern (11/48 vs. 18/56, $p=0.054$), low PaO_2 (<60 mmHg) at admission (6/8 vs. 8/32, $p=0.014$), desaturation on 6MWT (13/28 vs. 1/18, $p=0.003$), high reduction of DLCO/year (6/10 vs. 4/33, $p=0.023$). COPD and 6 minute walking distance (6MWD) were found as independently related factors for mortality ($p=0.013$, $p=0.02$) for whole group.

Conclusion: As a result, 6MWD and COPD were found as independently related factors for mortality for all patients. In subgroup analysis for IPF, scleroderma, and RA; 6MWD is only independent factor for mortality.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, mortality, rheumatoid arthritis, scleroderma

GİRİŞ

İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), idiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen alt tipi olup mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). İPF'nin prognoz tayininde solunum fonksiyon testleri, pulmoner egzersiz testleri, sağ kalp fonksiyonlarının etkilenmesi, radyolojik ve histopatolojik paternler önemli belirteçler arasındadır (2). Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) tipik olağan interstisyel pnömoni (OİP) bulguları olan hastalar radyolojik görünümleri atipik olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir (3). Yapılan çalışmalarda biyopsi örneğinde fibroblast odaklarının yaygınlığı yaşam süresinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ekokardiyografi (EKO)'de sistolik pulmoner arter basıncının 50 mmHg'den fazla olması %45'lik bir yıllık sağkalım ile ilişkilidir (4). Bu nedenlerle İPF tanısı alan hastaların takip ve tedavisini yönlendirmede prognozu belirleyen parametrelerin bilinmesi önemlidir. Kollajen doku hastalıkları (KDH)'nda akciğer tutulumu hastaların morbidite ve mortalitesini artırmaktadır (5). Akciğer tutulumunun ortalama insidansı %15 olmakla birlikte altta yatan hastalığa bağlı olarak değişkenlik gösterir (6). KDH'de akciğer tutulumunun araştırılması hastalığın tedavisi ve prognozunu değerlendirmek için önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, interstisyel akciğer hastalığı polikliniğinde takipli hastaların, demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, ek hastalıkları, tanı yöntemleri,

aldıkları tedaviler, solunum fonksiyon testleri, EKO bulguları, pulmoner egzersiz testleri, arter kan gazı sonuçları, radyolojik bulguları, sağkalım süreleri ile ilgili verilerinin retrospektif olarak incelenip bu parametrelerin sağkalıma etkilerini ve hastalık grupları arasında farklılıkları saptamaktır. Çalışmaya idiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık saptanan İPF tanılı hastalarla KDH içinde en sık akciğer tutulumu yapan skleroderma ve romatoid artrit (RA)'li hastalar dahil edilmiştir.

MATERYAL ve METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları polikliniğinde 1 Ocak 1995 ve 1 Nisan 2015 tarihleri arasında takip edilen İPF, skleroderma akciğer tutulumu ve RA akciğer tutulumu olan hastalar çalışmaya alındı. Radyolojik olarak OİP paterni olmayan veya olası OİP paterni olup histopatolojik olarak İPF tanısı olmayan hastalarla dosya verileri eksik olan 11 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Biyopsi yapılan hastalarda patoloji rapor tarihi, klinik-radyolojik olarak tanı konulan hastalar da ise bulgu saptanan ilk tomografi rapor tarihleri, tanı tarihi olarak kabul edildi. Hastaların dosyaları taranarak yaşı, cinsiyeti, mesleği, klinik semptomları, primer hastalık tanı tarihi, sigara öyküsü, ek hastalıkları, almış olduğu ilaç tedavisi, tanı şekli, solunum fonksiyon testi parametre-

leri, 6 dakika yürüme testi (6DYT) değerleri, arter kan gazı sonuçları, pulmoner arter basıncı düzeyi ve YRBT görüntülemelerinin bulguları kaydedildi. Solunum fonksiyon testi (SFT) ve DLCO değerleri tanı anı ve birinci yıl sonuçları kaydedildi. FEV₁/FVC %70'in üzerinde iken, FVC %80'in altında ise restriktif patern olarak kabul edildi. DLCO değerlendirmesi %81 ve üzeri "normal" değer, %61-80 arası "hafif derecede" düşük, %41-60 arası "orta derecede" düşük, %40 ve altı ise "ileri derecede" düşük kabul edildi (7). Hastaların birinci yıl SFT sonuçları değerlendirilirken FVC'de \geq %10 veya \geq 200 mL düşüş anlamlı FVC kaybı olarak değerlendirildi. DLCO birinci yıl sonuçları değerlendirilirken %15 ve üzeri düşüş olması anlamlı DLCO kaybı olarak değerlendirildi (8). 6DYT'de başlangıç parmak ucu saturasyonuna göre bitiş parmak ucu saturasyon değerinde %4 ve daha fazla düşüş olması anlamlı desatürasyon olarak değerlendirildi (2). Hastaların sağkalım bilgileri hastane kayıtlarından veya telefon görüşmesi sağlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 21.0 paket programı (AIMS, İstanbul, Türkiye) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı bilgiler ortalama \pm standart sapma ve sayı (%) olarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik olarak değişkenler sayı (%) olarak verildi. Değişkenlerin gruplar arasında normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk test ile araştırıldı. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Student's T testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin saptanmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki mortalite oranları belirlendi. Kaplan-Meier yöntemiyle sağkalım analizi yapıldı. Yaşam süresi ile ilişkili parametreler Spearman korelasyon yöntemi ile araştırıldı. Korelasyon saptanan parametreler ve mortaliteyle ilişkili olması muhtemel klinik parametreler Logistic regresyon analizine koyularak bağımsız risk faktörü araştırıldı.

BULGULAR

İPF tanılı 44 olgu, skleroderma akciğer tutulumu olan 34 olgu ve RA akciğer tutulumu olan 26 olgu olmak üzere toplam 104 hasta çalışmaya alındı. İPF olgularının çoğunluğu erkek iken skleroderma ve RA olgularının çoğunlukla kadın idi ($p < 0.001$) (Tablo 1). İPF'li hasta grubunun yaş ortalaması skleroderma tanılı hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.02$). İPF'li ve

RA tanılı hastaların yaş ortalamaları benzerdi (Tablo 1). İPF'li hastaların %65'inde sigara kullanım öyküsü varken sklerodermalı hastaların %5.8'inde, RA hastalarının %42'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. İPF'li hasta grubunda, KDH (skleroderma + RA) olan hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında sigara içme oranı daha yüksekti ($p < 0.001$). İPF'li hasta grubunda 38 hastanın meslek bilgilerine ulaşıldı. Bu olguların 15'inde çevresel veya mesleki maruziyet şüphesi vardı. KDH olan hasta grubunda meslek bilgilerine ulaşılan 59 hastadan 8'inin çevresel veya mesleki maruziyet şüphesi olduğu görüldü. İPF'li gruptan 33 (%75) hastada, sklerodermalı gruptan 20 (%58) hastada ve RA'lı gruptan 14 (%54) hastada bir veya birden fazla ek hastalık (diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, iskemik kalp hastalığı (İKH), gastroözefageal reflü (GÖR) ve geçirilmiş tüberküloz) saptandı. İPF'li hastaların GÖR ve KOAH tanılarının sklerodermalı hastalara göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$, $p = 0.033$). Yine İPF'li hastaların GÖR tanılarının RA'lı olgulara göre anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($p = 0.001$).

İPF'li %81.8'inde nefes darlığı, %59'unda öksürük, sklerodermalı hastaların %67.2'sinde nefes darlığı, %23.5'inde öksürük ve RA'lı hastaların %69'unda nefes darlığı ve %53'ünde öksürük şikayeti vardı. İPF'li hastalarda öksürük şikayeti sklerodermalı hastalara göre anlamlı olarak fazlaydı ($p = 0.003$). Diğer semptomlar açısından hastalık grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların tanı yöntemleri değerlendirildiğinde İPF'li hastaların 2 (%4.54)'sine bronkoskopik yöntemle, 11'ine cerrahi biyopsi yöntemiyle ve 31 (%70.4)'ine klinik-radyolojik olarak tanı konulduğu görüldü. RA ve skleroderma hastalarında akciğer tutulumu tanılarının tamamının klinik-radyolojik olarak tanı konulduğu saptandı. Primer hastalık tanısı ile akciğer tutulumunu saptanması arasında geçen süre sklerodermalı hastalarda 64.97 ± 76.6 ay, RA'lı hastalarda 91 ± 88.5 ay olarak saptandı.

İPF'li hastaların 15 (%34)'inin immünsüpresif tedavi (metilprednizolon, azatiopirin) aldığı görüldü. Skleroderma tanılı hastaların 31 (%91.1)'inin, RA tanılı hastaların 24 (%92.3)'ünün tanı sonrası immünsüpresif tedavi aldığı saptandı.

İPF'li hastaların 6DYT desatürasyon gelişen hasta sayısı oranının RA tanılı hastalara göre anlamlı olarak fazla olduğu görüldü ($n = 17/18$, %94 vs. $n = 3/10$,

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	İPF	Skleroderma	RA	p
Cinsiyet n (%)				
Kadın	14 (31.8)	32 (94.1)	21 (80.7)	< 0.001
Erkek	30 (68.2)	2 (5.9)	5 (19.3)	
Yaş ortalaması (yıl)	63.9 (± 9.32)	55.06 ± 13.7	59.96 ± 10.34	0.02*, AD**
Sigara (%)				
Hiç içmemiş	15 (34)	32 (94.2)	15 (57.7)	< 0.001
Halen içiyor/Bırakmış	29 (66)	2 (5.8)	11 (42.3)	
Sigara (paket-yıl)	38.2 ± 32.5	20 ± 7	32.2 ± 25.2	
DM n (%)	4 (9.09)	4 (11.7)	4 (15.3)	AD
HT n (%)	16 (36.3)	15 (44.1)	5 (19.2)	AD
KKY n (%)	2 (4.54)	0	0	AD
İKH n (%)	5 (11.3)	3 (8.82)	2 (7.6)	AD
GÖR n (%)	13 (29.5)	0	0	< 0.001*,**
KOAH n (%)	6 (13.6)	0	1 (3.84)	0.033*
Astım n (%)	2 (4.54)	1 (2.94)	0	AD
Geçirilmiş TB n (%)	5 (11.3)	2 (5.88)	1 (3.84)	AD

AD: Anlamlı değil, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, RA: Romatoid artrit, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, GÖR: Gastroözefageal reflü, TB: Tüberküloz. * İstatistiksel anlamlılık İPF ve Skleroderma olguları arasında mevcut. ** İstatistiksel anlamlılık İPF-RA arasında mevcut.

%30 p= 0.001). İPF'li hastaların 6DYM ortalaması 430 ± 102 metre, skleroderma ve RA tanılı hastaların 6DYM ortalaması 357 ± 88 metre saptandı. İPF'li hastalarla KDH tanılı hastalar arasında 6DYM açısından anlamlı fark saptanmadı.

İPF'li 25 hastanın AKG analizi verilerine ulaşıldı ve tanı anında ortalama PaO₂: 69.3 ± 12.5 mmHg, PaCO₂: 38.9 ± 4.03 mmHg idi. İPF'li hasta grubunda tanı anında 5 hastada PaO₂ değeri < 60 mmHg iken birinci yıldaki AKG (n= 9)'de ortalama PaO₂: 62.4 ± 13.9, ortalama PaCO₂: 40.8 ± 4.5 mmHg idi. Skleroderma akciğer tutulumu olan hasta grubunda tanı anında 11 hastanın AKG analizi sonuçlarına ulaşıldı. Üç hastada PaO₂ < 60 mmHg iken ortalama PaO₂: 73.09 ± 18.74 mmHg, ortalama PaCO₂: 39.3 ± 3.4 mmHg idi. RA'lı hasta grubunda tanı anında 4 hastanın AKG'sine ulaşıldı ve bir hastanın PaO₂ değeri < 60 mmHg idi. İPF hastaları ile skleroderma hastalarının başlangıçtaki PaO₂ değerleri istatistiksel olarak farklı değilken birinci yıl kontrolünde İPF tanılı hastala-

rın PaO₂ değerleri skleroderma hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu (62.4 ± 13.99 mmHg, 82.8 ± 4.65 mmHg p= 0.019).

Tanı sırasında solunum fonksiyon testlerinde İPF hastalarının (n= 40); 19 (%47)'u restriktif paternde, biri (%2.5) obstrüktif paternde ve 20 (%50)'si normal SFT sonuçlarına sahipti. DLCO değerlerine ulaşılan 30 hastanın 7 (%23.3)'sinde normal, 7 (%23.3) hastada hafif derecede, 12 (%40) hastada orta derecede ve 4 (%13.3) hastada ileri derecede düşük DLCO değeri olmak üzere hastaların %76'sında düşüktü. Skleroderma akciğer tutulumu olan hastaların 32'sinin SFT değerlerine ulaşıldı. Bu hastalardan 16 (%50)'sı restriktif paternde, 2 (%6.25)'si obstrüktif paternde ve 14'ü normal SFT sonuçlarına sahipti. Sklerodermalı hastaların tanı anında 25'inin DLCO değerine ulaşıldı. DLCO değeri 6 (%24) hastada normal iken, 8 (%32) hastada hafif derecede, 9 (%36) hastada orta derecede, 2 (%8) hastada ise ileri derecede olmak üzere hastaların %70'inde düşüktü. RA akciğer tutulumu

olan hastaların 23'ünün SFT değerlerine ulaşıldı. Bu hastalardan 8 (%34.7)'i restriktif paternde, 3 (%13) 'ü obstrüktif paternde ve 12 (%52.3)'si normal SFT sonuçlarına sahipti. RA akciğer tutulumu olan hasta grubunda tanı anında 21'inin DLCO değerine ulaşıldı. DLCO değeri 8 (%38) hastada normal iken, 7 (%33.3) hastada hafif derecede, 4 (%19) hastada orta derecede, 2 (%9.5) hastada ileri derecede olmak üzere hastaların % 62'sinde düşüktü. İPF'li hastaların tanı anında FEV₁ (mL) ve FVC (mL) değerleri skleroderma tanılı hasta grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p= 0.042, p= 0.012) (Tablo 2). İPF'li hastaların 29'unda birinci yıl SFT sonuçlarına ulaşıldı ve 11 (%37.9) hastada anlamlı FVC kaybı saptandı. Sklerodermalı hastaların 25'inde birinci yıl SFT değerlerine ulaşıldı ve 9 (%36) hastada FVC kaybı saptandı. RA'lı hastaların 16'sında birinci yıl SFT değerlerine ulaşıldı ve 4 (%25) hastada anlamlı FVC kaybı görüldü. Birinci yılda FVC kaybı açısından hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. İPF'li 21 hastada birinci yıl DLCO sonuçlarına ulaşıldı ve 4 hastada anlamlı DLCO kaybı görüldü. Skleroderma tanılı 19 hastada birinci yıl DLCO değerlerine ulaşıldı ve 2 hastada anlamlı DLCO kaybı saptandı. RA'lı 9 hastada birinci yıl DLCO değerlerine ulaşıldı ve 4 hastada anlamlı DLCO kaybı görüldü. Birincin yıl anlamlı DLCO kaybı açısından tanı grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı. İPF'li hasta-

ların birinci yıl FVC (%) değerleri RA tanılı hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p= 0.032) (Tablo 3).

Transtorasik EKO sonuçları değerlendirildiğinde İPF'li hasta grubundan dört hastanın verilerine ulaşıldı ve bir hastanın sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) normal düzeydeyken üç hastanın PABs değeri 50 mmHg'nin üzerindeydi. Skleroderma tanılı hastalarda dokuz hastanın EKO verilerine ulaşıldı ve iki hastanın PABs değeri normal sınırlarda iken yedi hastanın 25-50 mmHg arasında idi. RA'lı dört hastanın EKO verisine ulaşıldı ve PABs değeri iki hastada normal sınırlarda, iki hastada 25 mmHg'nin üzerinde idi.

İPF'li hasta grubunda, hastaların 29 (%65.9)'u OİP paternine, 12 (%27.2)'si olası OİP paternine ve 3 (%6.8)'ü OİP dışı paterne sahipti. Skleroderma akciğer tutulumu olan hastaların 7 (%20.5)'si OİP paternine, 24 (%70.5)'ü nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) paternine, 3 (%8)'ü diğer radyolojik görünümlere sahipti. RA akciğer tutulumu olan hastaların 8 (%30.7)'i OİP paternine, 9 (%34.6)'u NSİP paternine, 2 (%7.6)'si diğer radyolojik görünümlere ve 7 (%26.9)'si romatoid parankimal nodül görünümüne sahipti. Tüm hasta gruplarında radyolojik OİP paterni olan olgular diğer radyolojik paterne sahip olgularla karşılaştırıldığında OİP paternine sahip olguların tanı anı DLCO (%) ve PaO₂ düzeyi, diğer radyolojik

Tablo 2. Hastaların başvuru sırasındaki solunum fonksiyon testi sonuçları

	İPF	Skleroderma	RA	p
FEV ₁ (mL)	2029 ± 671	1722 ± 500	1702 ± 718	0.042*
FEV ₁ (%)	77.6 ± 17.3	80.5 ± 17.6	87 ± 27.9	AD
FVC (mL)	2465 ± 808	2014 ± 591	2124 ± 847	0.012*
FVC (%)	76 ± 20.5	76.8 ± 22	83.8 ± 27	AD
FEV ₁ /FVC	86.8 ± 11.8	84.7 ± 9.8	79.8 ± 12.06	AD
DLCO (%)	63.07 ± 20.7	65.2 ± 21	71 ± 23.6	AD

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, RA: Romatoid artrit, AD: Anlamlı değil.
* İstatistiksel fark İPF ile skleroderma olguları arasında bulunmuştur.

Tablo 3. Hastaların birinci yıl solunum fonksiyon testi sonuçları

	İPF	Skleroderma	RA	p
FEV ₁ (mL)	1938 ± 547	1722 ± 494	1626 ± 667	AD
FVC (mL)	2302 ± 694	2062 ± 527	2024 ± 822	AD
FVC (%)	73.4 ± 17.6	81.7 ± 18	87.4 ± 24.3	0.032**
FEV ₁ /FVC	90.3 ± 13.4	81.1 ± 11.4	81.2 ± 12	AD
DLCO (%)	61.04 ± 24.8	68.8 ± 19.5	76.1 ± 26.2	AD

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, RA: Romatoid artrit, AD: Anlamlı değil.
** İstatistiksel fark İPF ile RA olguları arasında bulunmuştur.

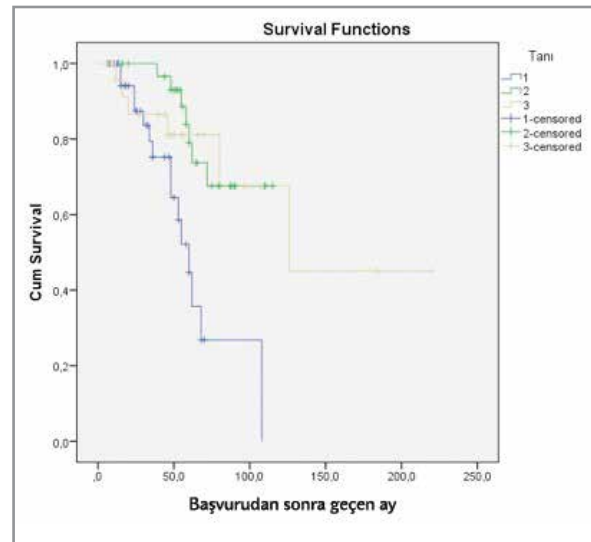
Table 4. OİP paterni ile diğer radyolojik paternlere sahip hastaların karşılaştırılması

	OİP paterni	Diğer radyolojik paternler	p
FEV ₁ (mL)	1776 ± 488	1909 ± 745	AD
FEV ₁ (%)	78.7 ± 19	78 ± 24	AD
FVC (mL)	2206 ± 647	2258 ± 861	AD
FVC (%)	77.6 ± 22	79 ± 23	AD
FEV ₁ /FVC	85 ± 11	84 ± 11	AD
DLCO (%)	58 ± 17.8	70 ± 22.5	0.01
PaO ₂ (mmHg)	67 ± 12	75 ± 16.2	0.034
Birinci yıl DLCO (%)	56 ± 15	77 ± 26	0.003
Birinci yıl PaO ₂ (mmHg)	66.8 ± 14.5	84 ± 3.6	0.048
Birinci yıl FVC (mL)	2125 ± 644	2176 ± 705	AD
Birinci yıl FVC (%)	76.9 ± 20	81.4 ± 19.2	AD

OİP: Olağan interstisyel pnömoni, AD: Anlamlı değil.

paternlere sahip hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p= 0.01$, $p= 0.03$) (Tablo 4). Ayrıca OİP paternine sahip olguların yaş ortalamaları (63.7 ± 9) diğer radyolojik paterne sahip olgulara göre (57.3 ± 12) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0.04$). OİP paterni ve diğer radyolojik paterne sahip olgular arasında hastaların diğer özellikleri ve akciğer volümleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

İPF tanılı hastaların 16 (%36)'sının, skleroderma tanılı hastalardan 7 (%20)'sinin ve RA tanılı hastalardan 6 (%23)'sının izlem esnasında kaybedildiği saptandı. Hasta tanı grupları arasında mortalite oranlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Şikayet başlangıcından sonra ortalama sağkalım süresi İPF'de 35.11 ± 22.4 ay (7-108 ay) sklerodermada 61.14 ± 27.96 ay (6-115 ay), RA'da 60.07 ± 52.18 ay (6-220 ay) idi (Şekil 1). Kaplan-Meier Survi analizinde; İPF tanılı hastalarda median sağkalım süresi skleroderma ve RA hastalarına göre daha kısaydı ($p= 0.001$, $p= 0.016$). Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde mortalite, > 60 yaş (24/64 vs. 5/40, $p= 0.007$), KOAH (5/7 vs. 24/97, $p= 0.017$), reflü (7/13 vs. 22/91 $p= 0.043$), OİP paterni (11/48 vs. 18/56, $p= 0.054$), başvuruda düşük PaO₂ (< 60 mmHG) (6/8 vs. 8/32, $p= 0.014$), 6DYT'de desatürasyon (13/28 vs. 1/18, $p= 0.003$), birinci yılda anlamlı DLCO kaybı (6/10 vs. 4/33, $p= 0.023$) olanlarda daha fazla idi. Yaşam süresi ile yaş ($r= -0.318$, $p= 0.001$), başvuru sırasındaki PAO₂ ($r= 0.489$, $p= 0.001$), anlamlı desatürasyon varlığı ($r= 0.434$, $p= 0.003$) ve yıllık DLCO kaybı ($r= 0.324$, $p= 0.023$) arasında korelasyon saptandı. Mortalite ile ilişkili bulunan parametreler ve başvuru



Şekil 1. Tüm hasta gruplarında yaşam süresi.

sirasındaki fonksiyonel parametreler (FVC, DLCO, 6DYM) regresyon analizine koyulduğunda tüm grupta 6DYM ve KOAH varlığı mortaliteyi bağımsız etkileyen faktörler olarak saptandı ($p= 0.013$, $p= 0.02$). Sadece İPF olguları değerlendirildiğinde mortalite ile yaş ($r= 0.328$, $p= 0.03$) ve OİP paterni arasında ($r= 0.344$, $p= 0.022$) korelasyon saptandı. İPF'li hastalarda radyolojik olarak OİP paterni olan 29 hastadan 14 (%48.3)'ünün, olası OİP veya OİP dışı radyolojik paterni olan 15 hastadan 2 (%13.3)'sinin kaybedildiği saptandı. Mortalite varlığı ile korelasyon gösteren parametreler ve başvuru sırasındaki fonksiyonel parametreler (FVC, DLCO, 6DYM, PaO₂) regresyon analizine koyulduğunda İPF olgularında 6DYM mortalite-

yi bağımsız etkileyen tek faktördü ($p= 0.039$). Skleroderma grubunda ileri yaş, tanı anı FVC (%) ve DLCO (%), birinci yıl anlamlı FVC (%) ve DLCO (%) kaybı, 6DYM ve tanı anı PaO₂ düzeyi ile mortalite arasında ilişki saptandı. Skleroderma grubunda da 6DYM mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen tek faktördü ($p= 0.013$). RA grubunda ileri yaş, tanı anı FVC (%), birinci yıl anlamlı FVC (%) kaybı, tanı anı DLCO (%), PaO₂ ve 6DYM mortalite ile ilişkili saptandı. RA grubunda da 6DYM mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen tek faktör olarak saptandı ($p= 0.013$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada DPAH grubundan İPF, skleroderma ve RA tanıları hastaların genel özellikleri, sağkalım süreleri ve mortaliteyle ilişkili faktörler araştırıldı. Genel grup analizinde KOAH varlığı ve 6DYM mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen parametreler olarak saptandı. İPF, skleroderma ve RA alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise sadece 6DYM'nin mortaliteyi bağımsız olarak etkilediği görüldü. Çalışmamızda mortalite oranı İPF'li hastalarda %36, sklerodermalı hastalarda %20, RA'lı hastalarda %23 olarak bulundu.

Novelli ve arkadaşları 2014 yılında 42 İPF hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, mortaliteyi %23.8 olarak bulmuş ve YRBT'deki bal peteği görünümünün $> \%15$ 'in üzerinde olmasının mortaliteyle ilişkili olduğunu saptamıştır. Başlangıçta FVC'si düşük olan ve altı ay sonrasında solunum fonksiyonlarında daha fazla düşüş olan kişilerde mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmış ve solunum fonksiyonlarının YRBT bulgularına göre mortaliteyi daha iyi öngördüğü belirtilmiştir (9). Bizim çalışmamızda İPF'li hasta grubunda mortalite ile yaş ($r= 0.328$, $p= 0.03$) ve OİP paterni ($r= 0.344$, $p= 0.022$) arasında korelasyon saptanmasına rağmen OİP paterni mortaliteyi bağımsız etkileyen faktör olarak bulunmadı. Solunum fonksiyonlarının mortaliteye etkisi görülmedi.

SFT'lerin interstisyel akciğer hastalıklarında mortaliteyi öngörmeye önemli bir gösterge olduğuna yönelik çalışmalar bulunmaktadır (10-14). Bu çalışmalardan birinde olgulardan FVC değerinde %5-10 azalma saptananlarda klinik gidişin FVC değeri stabil olanlara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir (14). İngiliz Toraks Derneği (BTS)'nin SFT'nin tanı ve takipteki yeri ile ilgili önerilerinde yer aldığı üzere, İPF'li hastalarda ilk 6-12 ay içerisinde FVC'de $> \%10$, DLCO'da $> \%15$ düşme, yüksek mortaliteyle ilişkilidir (8). Son yıllarda yayınlanan ATS/ERS/JRS/ALAT klavuzunda bazal FVC

değerinin mortalite üzerine etkisi net olmadığı, FVC'de %5-10 azalma mortalite belirteci olabileceği ve DLCO $< \%40$ olmasının mortaliteyi artırdığı belirtilmiştir (15). Çalışmamızda tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde mortaliteyle yıllık DLCO kaybı ($r= 0.324$, $p= 0.023$) arasında orta düzeyde korelasyon saptandı. Fakat FEV₁, FVC ve DLCO değerlerinde mortalite ile korelasyon bulunmazken birinci yıl anlamlı FVC kaybı ve anlamlı DLCO kaybı ile mortalite arasında da korelasyon saptanmadı. Alt gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde İPF grubunda solunum fonksiyonlarının mortalite ile ilişkisi saptanmazken, skleroderma grubunda tanı anı FVC (%), DLCO (%) ve birinci yıl anlamlı FVC (%) ve DLCO (%) kaybının mortalite ile ilişkili olduğu görüldü. RA'lı hasta grubunda ise tanı anı FVC (%), DLCO (%) ve birinci yıl anlamlı FVC kaybı mortalite ile ilişkili olarak saptandı. Çalışmamızda yer alan İPF'li olguların çoğunluğu hafif-orta derecede restriktif solunum fonksiyon kaybına sahip olup yalnızca %11'inin FVC (%) değeri %50'nin altında idi. İPF'li olgularımızda mortalite oranı yüksek olmasına (%36) rağmen yıllık FVC kaybı ile mortalite arasında korelasyon olmamasının nedeni olguların büyük çoğunluğunun hafif-orta düzeyde restriksiyona sahip olmaları ile açıklanabilir. Ayrıca olguların mortalite nedenlerinin solunum yetmezliği ile ilişkili olmayabileceğini de düşündürmüştür.

Güncel bir meta-analizde interstisyel akciğer tutulumu olan RA hastalarında mortaliteyi öngören belirteçler; yaş, erkek cinsiyet, düşük DLCO, yaygın fibrozis, OİP paterni varlığı olarak saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda RA grubunda yaş, tanı anı FVC (%), birinci yıl anlamlı FVC (%) kaybı, tanı anı DLCO (%), PaO₂ ve 6DYM mortalite ile ilişkili saptandı. Ancak RA'lı hastalarda mortaliteyi bağımsız olarak belirleyen tek faktör 6DYM olarak bulundu.

İnterstisyel akciğer tutulumu olan skleroderma hastalarında mortaliteyi öngören belirteçleri derleyen bir meta-analizde, mortaliteyle ilişkili parametreler; ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük FVC, düşük DLCO, YRBT'de yaygın hastalık varlığı olarak saptanmış (17). Çalışmamızda skleroderma grubunda ileri yaş, tanı anı FVC (%) ve DLCO (%), birinci yıl anlamlı FVC (%) ve DLCO (%) kaybı, 6DYM ve tanı anı PaO₂ düzeyi ile mortalite arasında ilişki saptandı. Ancak skleroderma grubunda mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen tek parametre yine 6DYM idi.

İPF'li hastaların erkek cinsiyet, sigara içme oranı ve yaş ortalamalarının KDH'lere bağlı akciğer fibrozisi

olan hastalardan fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10,18). İPF'nin prognozu ile ilgili bir çalışmada ileri yaş ve erkek cinsiyet sağkalımı kısaltan faktörler olarak bildirilmiştir (19). Çalışmamızda İPF'li hasta grubunda erkek cinsiyet anlamlı olarak fazlaydı. Ancak erkek cinsiyetin mortaliteyle ilişkisi saptanmadı. İPF'li hasta grubunda yaş ortalaması skleroderma tanılı hasta grubuna göre anlamlı olarak fazla olmasına rağmen İPF ve RA tanılı hastaların yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde mortaliteyle yaş arasında ilişki saptanırken erkek cinsiyet ile ilişki saptanmadı. İPF'li hasta grubunda, skleroderma ve RA akciğer tutulumu olan hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında sigara içme oranı anlamlı olarak yüksekti. Ancak sigaranın mortaliteyle ilişkisi saptanmadı. Bizim sonucumuza benzer olarak sigara içmenin İPF ve KDH'de mortalite üzerine etkisi olmadığı da bildirilen çalışmalar bulunmaktadır (10).

DPAH'a başlıca semptomlar nefes darlığı ve öksürüktür (2). Çalışmamızda da benzer olarak en fazla başvuru şikayetleri nefes darlığı ve öksürük idi. İPF'li hastalarda öksürük şikayeti sklerodermalı hastalara göre anlamlı olarak fazlaydı. Diğer semptomlar açısından hastalık grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Manali ve arkadaşları İPF'li hastalarda semptom süresinin sağkalıma etkisi olmadığını saptamışlardır (20). Çalışmamızda da benzer şekilde şikayet sıklığı ile mortalite arasında ilişki saptanmadı.

İPF'ye en sık eşlik eden hastalıklar HT, koroner arter hastalığı (KAH), DM, GÖR, depresyon ve osteoporoz olarak bildirilmiş iken bunlardan sadece DM'nin sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilirken; bir başka çalışmada KAH olan İPF'li olgularda prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (21,22). KDH'lerde de artmış KAH prevalansı bildirilmiştir. RA tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha sık KAH, miyokard infarktüsü ve ani ölüm bildirilmiştir (23). Çalışmamızda İPF'li hastalarda HT (%36) ve GÖR (%29) en sık eşlik eden iki hastalık olarak saptanmıştır. Sklerodermalı hastalarda HT (%44), RA'lı hastalarda ise DM (%15) ve HT (%19) en sık eşlik eden hastalıklar olarak bulunmuştur. Literatürün aksine çalışmamızda tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde mortalite ile KOAH varlığı arasında ilişki saptandı. Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde DPAH'a eşlik eden hastalıkların sağkalım üzerine etkilerinin net olarak tanımlanmadığı görülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda egzersiz sırasında desatürasyon ile hastalığın YRBT bulguları arasında zayıf ilişkinin

saptandığı ancak DLCO ve akciğer volümleri ile kuvvetli ilişkilerin tespit edildiği ve bunlara ek olarak 6DYT sırasında oksijen saturasyonunun %88'in altına inmesinin fibrozisle seyreden akciğer hastalıklarında prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (24-26). BTS'nin önerilerine göre, başvuru sırasında 6DYT'de desatürasyon varlığı interstisyel akciğer hastalıkları için güçlü bir prognostik belirteçtir (8). Çalışmamızda tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde mortalite ile 6DYT'de anlamlı desatürasyon varlığı arasında ilişki saptandı. Ayrıca mortalite ile ilişkili parametreler açısından yapılan regresyon analizinde 6DYM mortaliteyi etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı.

Çalışmamızda skleroderma akciğer tutulumu olan hastalarda literatür bilgisi ile uyumlu olarak en sık NSİP (%70) paterninde, ikinci sıklıkta ise OİP (%20) paterninde radyolojik tutulum olduğu görüldü (27-29). RA'lı olgularda ise yine literatür verileri ile uyumlu olarak görülen radyolojik paternler NSİP (%34), OİP (%30) ve romatoid nodüllerdi (%26) (27-29). Çalışmamızda mortalite ile OİP paterni arasında ilişki saptandı. Novelli ve arkadaşları İPF tanılı olguların dahil edildiği çalışmada OİP paterni ve olası OİP paterni olan olguların karşılaştırılmasında bazal SFT değerleri ve altıncı ay SFT değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (9). Çalışmamızda bundan farklı olarak, tüm hasta gruplarında OİP paterni olan olgular diğer radyolojik paterne sahip olgularla karşılaştırıldığında OİP paternine sahip olguların tanı anı DLCO (%) ve PaO₂ düzeyi, diğer radyolojik paternlere sahip hastalara göre anlamlı olarak düşüktü. Gruplar arasında hastaların diğer özellikleri ve akciğer volümleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Pulmoner hipertansiyon İPF'li hastalarda kötü prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır (30). Bir çalışmada pulmoner hipertansiyonu olan İPF'li hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu ancak yaş, cinsiyet ve FVC değeri dışlandıktan sonra bu etkinin devam etmediği gösterilmiştir (21). Başka bir çalışmada sklerodermada pulmoner hipertansiyon sağkalım üzerine tek başına olumsuz etkisi bulunan risk faktörü olarak tanımlanmıştır (31). Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon varlığının mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu durumun olguların sadece %16'sının EKO verilerine ulaşılmış olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezli ve retrospektif olması, ölüm nedenlerinin hastalık dışı nedenlere bağlı olup olmadığının net olmaması, pulmoner hipertansiyon gibi mortaliteye etkisi bilinen parametrelerdeki verilerin eksik olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak; interstisyel akciğer hastalıklarının prognozunu etkileyen klinik-fonksiyonel belirteçlerin ortaya konulması hastalığın takip ve tedavisine yön verecektir. Özellikle etkin medikal tedavisi olmayan İPF olgularında mortaliteyi öngören faktörlerin belirlenmesi ve bu sayede prognozu kötü olan olguların erken nakil listelerine alınması son derece önemlidir. Bizim çalışmamızda DPAH'ında KOAH varlığı ve 6DYM'nin kısa olması mortaliteyi etkileyen bağımsız parametreler olarak saptanmıştır. Literatürdeki farklı sonuçların daha geniş prospektif çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tabak L, Kumbasar Ö. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları. *Türk Toraks Derneği Toraks Kitapları*. Sayı 17, Bölüm 1.
2. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2011, Bölüm 5.
3. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143-8.
4. Nadrous HF, Pellikka P, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:616-7.
5. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med* 2008; 29:149-64.
6. Altıay G. Kollajen doku hastalıklarında difüz parankimal akciğer tutulumu. *Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Toraks Kitapları* 2013;17:169-77.
7. Çiftçi F, Köktürk N. Difüzyon testleri, solunum fonksiyon testleri. *Toraks Kitapları* 56-67.
8. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 (Suppl 5):S1-58.
9. Novelli F, Tavanti L, Cini S, Aquilini F, Melosini L, Romei C, et al. Determinants of the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:880-6.
10. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705-11.
11. Erbes R, Schaberg T, Lodenkenber R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997;111:51-7.
12. Latsi P, Bois R, Nicholson A, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia, the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2003;168:531-7.
13. Flaherty KR, Munfort JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:543-8.
14. Zappala JC, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity in associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:830-6.
15. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-24.
16. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:493-500.
17. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PC, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014;146:422-36.
18. Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology* 2002;41:676-9.
19. Perez A, Rogers RM, Dauber JH. The prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Biol* 2003;29:19-26.
20. Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, Kalomenidis I, Emili JM, Sotiropoulou C, et al. The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102:586-92.
21. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014;108:647-53.
22. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2010;104:1035-41.
23. Maradit-Kremers H, Crowson C, Nicola P, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognised coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
24. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-min walk in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084-90.
25. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent served on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:962-9.
26. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1150-7.

27. Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic manifestations systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000;20:1623-35.
28. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasinowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radio Graphics* 2012;1:33-50.
29. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radio Graphics* 2002;22:151-65.
30. Ley B, Collard R, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonar fibrosis. *Am J respir Crit Care Med* 2011;183:431-40.
31. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung diseases. *J Rheumatol* 2003;30: 2398-405.