

# İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Solunum Fonksiyon Testleri

## Pulmonary Function Tests in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Dr. Funda COŞKUN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

### ÖZET

İPF tanı aşamasından itibaren yakın fonksiyonel değerlendirme yapılması gereken bir hastalıktır. Bu konuda bize en fazla yardımcı olacak parametreler; DLCO, FVC ve 6 dakika yürüme testidir. İPF'nin ileri dönemlerinde saptanan temel patoloji restriktif solunum yetersizliğidir. Restriksiyonu saptamada total akciğer kapasitesinde azalma görülmesi önemlidir. İPF'nin erken döneminde normal spirometri değerleri saptanmakla birlikte hafif orta düzeyde düşük DLCO saptanabilir. SFT parametreleri sadece hastalığın varlığını saptamada değil, aynı zamanda tedaviye yanıtı değerlendirmede ve prognoz tayininde de önemlidir. Takip sırasında FVC değerlerinde %10-15, DLCO değerinde ise %20'lik bir artış tedaviye yanıt olarak değerlendirilmelidir. FVC ve DLCO değerinin %60'ın altında olması ise surveyin belirgin az olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik pulmoner fibrozis, FVC, DLCO, 6 DYT.

### SUMMARY

IPF is a disease that must be closely monitored by functional parameters from the initial diagnosis. Parameters which are more useful are; DLCO, FVC, and 6MWT. The basic pathology in advanced IPF is restrictive pulmonary dysfunction. Decrease in total lung capacity is important for detection of restriction. Spirometry can be normal in early stage of IPF, but DLCO can be mild/moderately decreased. PFT parameters are not only used for the diagnosis of the disease, they are also important in evaluation of the therapy response and predicting prognosis. 10-15% increase in FVC, and 20% in DLCO during the follow up must be accepted as therapy response. < 60% for both FVC and DLCO is accepted as poor prognosis.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis, FVC, DLCO, 6MWT.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Funda COŞKUN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa  
e-posta: funda\_coskun@hotmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2017.0014

## GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'nin tanı aşamasında, tedavi planlanmasında ve izleminde fonksiyonel değerlendirme önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer hastalıklarının fonksiyonel değerlendirmesi denildiğinde ilk akla gelen testler solunum fonksiyon testleridir. Tanı aşamasında ve sonrasında akciğerlerin etkilenme düzeyini gösterebilmek için solunum fonksiyon testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Solunum fonksiyon testleri içerisinde ise dinamik testlerden statik testlere, karbonmonoksit difüzyon testinden kardiyopulmoner egzersiz testlerine kadar bir çok yöntem kullanılabilir. En yaygın kullanılan dinamik solunum testlerinden başlayarak bütün testlerin İPF'de sonuçlarına bu bölümde göz atacağız.

## Solunum Fonksiyon Testleri

İPF fibrozisle seyreden bir akciğer hastalığıdır. Fibrozise gidişin sebebi bilinmemekle birlikte akciğer parankimindeki kontrolsüz ve önlenemeyen fibrozis akciğer kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır. Erken dönemde solunum fonksiyon testleri normal saptanabilir. İlerleyen dönemde restriktif solunum yetersizliği bulguları saptanır. Total akciğer kapasitesinde, fonksiyonel rezidüel kapasitede ve rezidüel volumde azalma saptanır<sup>(1,2)</sup>. Zorlu vital kapasitede (FVC) azalma ile birlikte zorlu ekspiratuar volüm birinci saniyede (FEV<sub>1</sub>)'de azalma olması nedeniyle Tiffenau oranı genellikle normal hatta artmış olarak izlenmektedir. Akım volüm halkasına bakıldığında ise normalde beklenen halkanın boyut olarak daha küçük bir şekilde ortaya çıktığını görebiliriz. Tanı anında saptanan FVC değerlerinin hastanın prognozunu göstermediği konusunda çalışmalar mevcuttur<sup>(3,4)</sup>.

Akciğer parankim hastalıklarında genellikle havayolu fonksiyonları korunur. İPF'ye eşlik eden havayolu hastalıklarının olması durumunda hem restriktif hem de obstrüktif tipte solunum yetmezliği ile karşılaşmak mümkündür.

Hastalığın ağırlığının belirlenmesi konusunda dinamik solunum fonksiyon testleri, difüzyon düzeyini yansıtan karbonmonoksit difüzyon testine (DLCO) ya da egzersiz testlerine göre daha az korelasyon göstermektedir (5).

Tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılacak olan parametreler tartışmalıdır. İPF hastalarında FVC ve DLCO'nun takipte kullanılabilmesi görüşü yaygındır. FVC değerlerinde %10-15, DLCO değerinde ise %20'lik bir artış tedaviye yanıt olarak değerlendirilmelidir<sup>(6)</sup>. İPF olgularında semptomlarda kötüleşme

olmamasına rağmen solunum fonksiyon testlerinde kötüleşmenin olması tedaviye yanıtızlığı göstermektedir ve bu hastalar akciğer nakli için değerlendirilmelidirler<sup>(7)</sup>.

Solunum fonksiyon testlerinin prognozu belirleyip belirlemediği konusunda da araştırmalar yapılmıştır. Prognozu solunum fonksiyon testlerine göre belirleme diğer intertisyel akciğer hastalıklarına göre İPF'de daha olasıdır. FVC ve DLCO değerinin %60'ın altında olması durumunda surveyin belirgin az olduğu bildirilmiştir<sup>(8)</sup>.

FVC değerindeki %10'luk düşüş ise bir diğer kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir<sup>(5)</sup>. DLCO'nun beklenen değerinin %45'ten düşük olması ya da bir yıl içinde %20'den fazla azalması da kötü prognoz bulgusu olarak değerlendirilmektedir<sup>(9)</sup>.

## Karbonmonoksit Difüzyon Testi

Akciğerde alveol ve kapiller arasında başta oksijen olmak üzere tüm gazların değişimine yol açan primer mekanizma difüzyondur. Diffüzyon kapasitesi bir gazın (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>) alveolokapiller membrandan bir birim zamanda belirli bir basınç altında, yüksek basınçtan alçak basınca doğru geçişidir. Diffüzyon gaz ve sıvı fazlar arasında elektrokimyasal bir olay olup, gazların parsiyel basınç gradyenti doğrultusunda olur.

Difüzyon kapasitesinin ölçümünde indikatör gaz olarak CO gazı tercih edilmiştir, çünkü hemoglobine affinitesi oksijenden 210 kat yüksektir, kandaki çözünürlüğü fazladır, venöz kanda genellikle bulunmaz. Böylece tüm CO hemoglobine bağlanacağı için difüzyon kapasitesinin hesaplanması daha kolaydır. Transfer katsayısı veya spesifik difüzyon katsayısı (DLCO/VA) adını alan parametre ise her bir litre akciğer volumüne düşen difüzyon kapasitesini gösterir. DLCO/VA DLCO'ya göre daha az değişkenlik gösterir. DLCO akciğer parankimini tutan intertisyel fibrozis, yaygın granülomlar, interstisyel veya inflamatuvar eksudasyon veya dissemine karsinom durumlarında azalır. Bu hastalıklarda DLCO azalırken DLCO/VA'nın sabit kalması obstrüktif hastalıklardan ayıran bir bulgudur. DLCO bu grupta akciğer volumünde azalma, alveol yüzey alanında ve kapiller yatakta azalma nedeniyle azalır. İnterstisyel hastalıkların ayırıcı tanısında yararlı değildir ancak en erken bozulan parametre olabilir. DLCO'da azalma eforla gelişecek arteriyel oksijen desaturasyonunu da gösterebilir<sup>(10)</sup>.

DLCO, vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma ile tanımlanan restriktif akciğer hastalıkları-

nın ayırıcı tanısında yararlıdır. Akciğer hacimlerinde azalma düşük DLCO değeri ile birlikte ise, interstiyel akciğer hastalıkları düşünülür<sup>(11,12)</sup>. Akciğer hacimlerinde azalma normal DLCO değerleri ile birlikte ise, plevral effüzyon ya da kalınlaşma, obezite, nöromuskuler hastalıklar ya da kifoskolyoz gibi akciğer dışı restriktif hastalıklar düşünülmalıdır.

İPF'nin erken döneminde normal spirometri değerleri saptanmakla birlikte hafif orta düzeyde düşük DLCO saptanabilir. Bu durumda mutlaka İPF araştırılmalıdır<sup>(13)</sup>.

Wells ve ark. birleşik fizyolojik indeks "Composite Physiologic Index (CPI)" tanımını kullanarak İPF hastalarında prognozu belirlemeye çalışmışlardır<sup>(14)</sup>. Bu indeksin formülü şu şekildedir:

$$91 - (0.65 \times \% \text{ beklenenin DLCO}) - (0.53 \times \% \text{ beklenenin FVC}) + (0.34 \times \% \text{ beklenenin FEV}_1).$$

DLCO, FVC ve FEV<sub>1</sub> kullanılarak hesaplanan CPI değerinin amfizemin eşlik etmediği İPF olgularında prognozu belirleyici olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. CPI yeni bir indekstir ve daha fazla hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>(15)</sup>.

### Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri

İPF'de egzersiz sırasında VO<sub>2pik</sub>, VE<sub>pik</sub>, solunum rezervi azalır. VE<sub>pik</sub>/MVV artar. VE/VCO<sub>2</sub> artar Ventilatuvar etkinlik azalır. Vd/VT ve VT/IC artar. Solunum sıklığı > 60 /dk üstüne çıkar. P(a-ET)CO<sub>2</sub> artar, PaO<sub>2</sub> azalır, P(A-a)O<sub>2</sub> artar (16).

İPF'de alveollerde destrüksiyon vardır. Elastik recoil artar, solunum işi artar ve ventilatuvar fonksiyon azalır. Aynı zamanda Vd/VT'nin artması sonucunda ventilatuvar ihtiyaç artar. Bütün bu mekanizmalar sonucunda ventilatuvar yetersizlik ortaya çıkar. Kapiller dekstrüksiyonun da tabloya eşlik etmesiyle pulmoner vasküler direnç artar, sol ventrikül doluşu azalır, kardiyak fonksiyon azalır. Kapiller dekstrüksiyon aynı zamanda hipoksemiye neden olur. Hipoksemiye kardiyak fonksiyon azalır ve kardiyak debi ihtiyacı artar. Ventilatuvar ihtiyacın artması da hipoksemiye gözlenir. Sonuç olarak dolaşımsal yetersizlik oluşur. Ventilatuvar ve dolaşımsal yetersizliğin oluşması ile egzersiz kısıtlanması ortaya çıkar<sup>(17)</sup>.

İPF'de artmış ölü boşluk ventilasyonu, uygunsuz ventilasyon, artmış santral dürtü ve mekanoreseptörlerin uyarılması ile artan ventilatuvar ihtiyaç ortaya çıkar ve buna bağlı olarak da egzersiz intoleransı gelişir. İPF'de egzersizde ventilatuvar kısıtlanmayı en iyi gösteren parametre solunum rezervindeki azal-

madır. İPF'de mekanik kısıtlanma nedeniyle TV çok artırılamaz. Egzersiz sırasındaki ventilasyon artışı solunum hızındaki artışla sağlanır. Artan elastik recoil ve mekanoreseptörler hızlı ve yüzeysel solunuma neden olur. EELV ise genellikle fazla etkilenmez veya minimal değişir. İleri dereceli olgularda ise TV, IC'ye yaklaşır (> %80), VT/IC dispne şiddeti ile ilişkilidir ve IC genellikle değişmez. İPF'de pulmoner kapiller yatakta destrüksiyon, altta yatan akciğer hastalığının şiddeti ile orantılıdır. Egzersiz sırasında V/P dengesizliği, mikst venöz PO<sub>2</sub>'de azalma, diffüzyon defekti ve egzersiz sırasında restrikte kapiller sahadan geçen eritrositlerin geçiş zamanındaki kısalma nedeniyle PO<sub>2</sub>'de belirgin azalma görülür. Aynı zamanda alveoloarteriyel oksijen farkı da artar. Oksijen nabızı azalır.

Pulmoner vasküler defekt ve/veya sağ kalp disfonksiyonu ve/veya iskelet kas disfonksiyonuna bağlı olarak aneorobik eşik düzeyinde azalma izlenir. Sistemik oksijen transportundaki bozulma sonucu bu olgularda laktik asidoz artar. Oksijen tüketimi/iş yükü oranı ise azalır (< 10).

Vasküler yatak tıkanıklığı, hipoksik vazokonstrüksiyon ve akciğer hacimlerdeki azalmaya bağlı olarak PVR de artış, PAB da artış gözlenir. PVR nedeniyle egzersizde kardiyak debide de beklenen artmalar izlenemez. İPF'de egzersiz sırasında görülen desatürasyon, sarkoidozdan ve skleroderma ve kriptojenik fibrozan alveolitten daha belirgindir<sup>(18)</sup>.

### Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi (6DYT) hastaların egzersiz kapasitelerini değerlendirmeye yönelik, kolay, uygulanabilir, tekrarlanabilir ve güvenilir bir testtir. 6DYT genel olarak pulmoner, kardiyovasküler ve nöromuskuler sistemler hakkında bizlere bilgi vermektedir. Hastaların yorgunluklarına bağlı olarak testi kendilerinin sonlandırması nedeniyle maksimal yoğunlukta ki test düzeyine erişilememektedir. Bununla birlikte 6DYT günlük yaşam kapasitelerini göstermesi açısından önemli bir testtir.

İPF hastalarında 6DYT özelliklerini değerlendiren çalışmalar küçük hasta gruplarında olması nedeniyle tutarsız sonuçlar göstermektedir<sup>(19-21)</sup>. Bununla birlikte minimal klinik anlamlı farklılık sadece birkaç çalışmada tahmin edilebilmiştir<sup>(22,24)</sup>. Minimal klinik anlamlı farklılık klinisyenlerin tedaviyi yönlendirmeleri için önem arz eder<sup>(25)</sup>. Takip sırasında kullanılması hastanın egzersiz fonksiyonlarının takip edilmesini sağlar.

du Bois ve ark.'nın çalışmasında İPF'li olgularda 6DYT'nin bir yıllık mortalite tayininde bağımsız fak-

tör olarak rol aldığı gösterilmiştir<sup>(26)</sup>. du Bois yaptığı çalışmada minimal klinik anlamlı farklılık değerini 24-45 m arasında bulmuştur. Yapılan çalışmada bu anlamlı değişiklik süresi 24 hafta olarak alınmış ve bir yıl sonraki mortalite değerleri değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, İPF tanı aşamasından itibaren yakın fonksiyonel değerlendirme yapılması gereken bir hastalıktır. Bu konuda bize en yardımcı olacak araçlar ise DLCO, FVC ve altı dakika yürüme testidir. Prognoz tayininde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi kullanılacak olan bu parametreler hemen hemen her yerde kolaylıkla yapılabilecek değerlendirme ölçütleridir.

#### KAYNAKLAR

1. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med* 2004; 25: 435-53.
2. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration* 2004; 71: 209-13.
3. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 639-44.
4. Collard HR, King TE Jr, 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; 168: 538-42.
5. Tabak L. Parankim Hastalıklarında Solunum Fonksiyon Testleri. In: *Solunum Fonksiyon Testleri*, Saryal S, Ulubay G (eds). Aves Yayınları, Ankara 2012; 185-90.
6. Hanson D, Wintrebauer R, Kirtland S, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 302-10.
7. Mogulkoc N, Brutsch M, Bishop P, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 103-8.
8. Jazek V, Fucik C, Michaljenic A, Jezkova L. The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Bull Eur Physiopatol Respir* 1980; 16: 711-20.
9. Miki K, Maekura R, Hiraga T, et al. Impairments and prognostic factors for survival in patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2003; 97: 482-90.
10. Demir T. Difüzyon Testi. In: *Akciğer Fonksiyon Testleri*, Yıldırım N (ed). Turgut Yayıncılık, 2004: 146-53.
11. Zompatori M, Calabro E, Chetta A, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis or idiopathic pulmonary fibrosis? Diagnostic role of high resolution computed tomography (HRCT). *Radiol Med* 2003; 106: 135-46.
12. Watters LC, King TE, Schwartz MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 97-103.
13. Gülbaş G, Günen H. Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. *Solunum Dergisi* 2011; 13(1): 1-8.
14. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-9.
15. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011; 38: 176-83.
16. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
17. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. *Principles of exercise testing and interpretation*. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2005.
18. Naji NA, Connor CM, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 237-43.
19. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain [review]. *Chest* 2001; 119: 256-70.
20. Chetta A, Aiello M, Foresi A, et al. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 170-5.
21. 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; 25: 96-103.
22. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1430-5.
23. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 117-23.
24. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, et al. Six-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimal important difference. *Thorax* 2010; 65: 173-7.
25. Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, Wyrich KW, Norman GR. Methods to explain the clinical significance of health measures. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 371-83.
26. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-Minute-Walk test in idiopathic pulmonary fibrosis test validation and minimal clinically important difference. *AJRCCM* 2011; (183): 1231-37.