

# İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Pulmoner Rehabilitasyon

## Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Dr. Pınar ERGÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

### ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'de progresif pulmoner restriksiyon, ventilatuar yetmezlik, bozulmuş gaz değişimi dispne algısında artma, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel kapasitede azalma ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Pulmoner rehabilitasyonun (PR) en önemli bileşeni olan egzersiz eğitimi kronik solunum hastalıklarının önlenmesi ve komplikasyon gelişiminin yönetilmesinde güvenli ve etkili bir yaklaşımdır. Güncel veriler egzersize dayalı PR programlarını İPF'li hastalarda standart tedavinin bir parçası olarak önermektedir. Ancak İPF'de egzersiz eğitime yanıt ve adaptasyonun farklılık gösterdiği, tedavi yaklaşımı olarak egzersizin zamanlaması ve kullanılacak yöntemlerle ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik pulmoner fibrozis, pulmoner rehabilitasyon, egzersiz kapasitesi.

### SUMMARY

Progressive pulmonary restriction, ventilatory failure, impaired gas exchange in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) cause increase in dyspnea perception, decrease in exercise capacity, and functional capacity, and deterioration in life quality. Exercise education, the most important component of pulmonary rehabilitation (PR), is an delicate and efficient approach for preventing the chronic respiratory illness, and managing the complications. Current data recommends PR based upon exercise for IPF patients as a part of standard therapy. But, it is determined that response to exercise education and adaptation differs in IPF, further studies are required for the exercise time and methods which will be used as therapeutic approaches.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary rehabilitation, exercise capacity.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Pınar ERGÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

e-posta: drpinarergun@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2017.0021

## GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis erişkinlerde ileri yaşlarda görülen ilerleyici dispne, azalmış egzersiz kapasitesi ve bozulmuş yaşam kalitesiyle karakterize, progresif bir interstisyel akciğer hastalığı (İAH)'dır. İPF'de progresif pulmoner restriksiyon, ventilatuar yetmezlik, bozulmuş gaz değişimi dispne algısında artma, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel kapasitede azalma ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur<sup>(1-4)</sup>. Median sağkalm süresi tanıdan itibaren iki-beş yıl olup, kötü prognozla karakterizedir<sup>(1-3)</sup>. Ancak İPF tedavisindeki gelişmeler umut verici olup mortalite oranlarında azalma ve sağ kalım sürelerinde artış beklenmektedir. Farmakolojik tedavinin erken başlanması hastalık progresyonu ve solunum fonksiyonlarındaki azalmayı azaltmaktadır<sup>(5)</sup>. Akciğer nakli ile cerrahi sonrası sağ kalım 10 yıla kadar uzayabilmekte iken transplantasyon bekleme sürecinde mortalite oranları %44'lere kadar çıkmakta, hastaların üçte biri akut atak nedeniyle kaybedilmektedir<sup>(6,7)</sup>. Sağ kalım uzadıkça yaşam kalitesinin artırılması ve eşlik eden hastalıkların yönetimi de önem kazanmaktadır. Avustralya İPF veri tabanında kayıtlı hastaların incelenmesine dayanan en geniş serili çalışmada, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi, dispne, anksiyete skorları değerlendirilmiş ve hastaların üçte birinde yaşam kalitesinde klinik anlamlı düşme izlendiği ve buna solunum fonksiyonlarında (FVC) %5'lik azalmanın eşlik ettiği bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Pulmoner rehabilitasyonun (PR) en önemli bileşeni olan egzersiz eğitimi kronik solunum hastalıklarının önlenmesi ve komplikasyon gelişiminin yönetilmesinde güvenli ve etkili bir yaklaşımdır. Yakın zamanda direkt gözetimli egzersiz programlarının İPF'li hastalarda da egzersiz kapasitesini artırdığı, dispne algısını azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir<sup>(8,9)</sup>. İPF'de egzersize kronik adaptasyon mekanizmaları henüz netlik kazanmamış olsa da güncel veriler egzersize dayalı PR programlarını İPF'li hastalarda standart tedavinin bir parçası olarak önermektedir.

Bu bölümde İPF'li hastalarda PR programlarının bileşeni olarak egzersiz eğitiminin niçin, nerede ve nasıl uygulanacağı ile ilgili bilgiler verilmiştir.

## NİÇİN?

Anatomik olarak İPF'de akciğerlerde yıllar içinde skar dokusunda artış, katılaşma, kollaps, alveol duvarlarında kalınlaşma, parankimal hasar ve interstisyel fibrozis gelişir<sup>(3,10)</sup>. İstirahatte solunum fonksiyonlarında restriktif solunum fonksiyon paterni, DLCO'da azalma söz konusudur. Arter kan gazlarının ince-

lenmesinde normal ya da hafif hipoksemik sonuçlar görülürken olgularda hızlı yüzeysel solunum paterni saptanır. Hastalık ilerledikçe akciğer kompliyansı ve volümlerde düşme görülür<sup>(4)</sup>.

Egzersiz kapasitesinde azalma en önemli bulgulardan biridir ve birden çok nedene bağlıdır. Yapılan çalışmalarda mekanik ve solunumsal sınırlanma, gaz değişim anormallikleri, difüzyon kapasitesinde azalma, solunum dürtüsündeki değişiklikler, anormal solunum paterni ve egzersiz boyunca dinamik hipoventilasyon gelişimi, kaslara yetersiz oksijen sunumu, dolaşımsal kısıtlılık, solunum ve periferik kas disfonksiyonunu da içeren birçok faktörün kombinasyonu sonucu geliştiği gösterilmiştir<sup>(11,12)</sup>. İPF'de egzersiz testleri; egzersiz kapasitesi, egzersiz boyunca maksimum iş yükü ve maksimal oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub> max)'inde azalma ile karakterizedir<sup>(13)</sup>. Sağlıklı kişilerden farklı olarak bu olgularda egzersiz boyunca azalmış akciğer kompliyansına bağlı olarak, tidal volüm artışı yerine solunum frekansının arttığı, hızlı ve yüzeysel solunum paterni geliştiği izlenir<sup>(13,14)</sup>. Aynı zamanda egzersiz ile arteriyel oksijenizasyonda düşme ve alveolar-arteryel oksijen gradiyentinde artma ile gaz değişim anormallikleri görülür. Egzersiz ve istirahat halindeki hipokseminin nedeni çoğunlukla difüzyon azalmasından çok ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğudur<sup>(4,13)</sup>. İPF tanılı olgularda farklı gaz eliminasyon yöntemlerinin kullanıldığı bir çalışmada, P(A-a)O<sub>2</sub>'nin %81'i ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna, %19'u oksijen difüzyon limitasyonuna bağlanmıştır<sup>(15)</sup>. Hansen ve Wasserman'ın yaptığı çalışmada, 42 İAH tanılı olguda, zirve egzersiz PaO<sub>2</sub> ile zirve egzersiz P(A-a)O<sub>2</sub> arasında ters korelasyon izlenmiş olup, bu tablo düşük ventilasyon perfüzyon oranının (V/Q) sorumlu olduğu gaz değişim anormalliğine bağlanmıştır. Ek olarak zirve egzersiz PaO<sub>2</sub> ile egzersiz sonu ölü boşluk tidal volüm oranı (VD/VT) ilişkili bulunmuş, bunun da artmış V/Q oranı ile karakterize gaz değişim anormalliğine bağlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hem artmış hem de azalmış V/Q ile VO<sub>2</sub> max arasında güçlü ilişki saptanmış ve özellikle artmış V/Q (artmış ölü boşluk) ile bu ilişkinin daha fazla olduğu bulunmuştur<sup>(11)</sup>.

Dispne İPF'de predominant bir semptomdur ve klinik olarak egzersiz kapasitesinde azalma, yaşam kalitesinde kötüleşme ve mortalite ile ilişkilidir<sup>(1,16-18)</sup>. İAH olguları egzersizde inspirasyon için yeterli zamana sahip değillerdir ve bu da dinamik hipoinflasyona neden olmaktadır. Solunum frekansı arttığında, total solunum zamanı ve egzersizin sonuna doğru inspiryum sonu akciğer volümünde düşme gözlenir<sup>(11,12)</sup>.

Bacak yorgunluğu ve ağrısı, göğüste huzursuzluk hissi ve yetmezlik egzersizin sonlandırılmasındaki diğer önemli nedenlerdir<sup>(13,14)</sup>. İPF olgularında quadriceps kas gücü, egzersiz kısıtlanması (azalmış VO<sub>2</sub> max) ve akciğer fonksiyonları (azalmış vital kapasite) ile ilişkili bulunmuştur<sup>(19)</sup>. İPF olgularını içeren başka bir çalışmada, infrared spektroskopiyile kardiyopulmoner egzersiz testinde egzersiz kısıtlanması, mitokondriyal miyopatiye bağlı defektif periferik oksijen kullanımına bağlanmıştır<sup>(20)</sup>. İPF olgularını da içeren İAH olguları ile yapılan bir çalışmada, akciğer transplantasyonu sonrası tüm olgularda normal veya normale yakın akciğer fonksiyon testleri olsa da, periferik kas limitasyonuna bağlı maksimal egzersiz kapasitesinde azalma görülmüştür<sup>(21)</sup>.

Dispne ve fonksiyonel kısıtlanma yaşam kalitesinde bozulmayla sonuçlanır. Yapılan çalışmalarda yaşam kalitesini en çok etkileyen faktörün dispne olduğu görülmüştür<sup>(5,22)</sup>. Bir başka çalışmada da, nefes darlığı algısı ile yaşam kalitesi ve depresif semptomların ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>(23)</sup>. İPF olguları için hastalığa özgü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketi geliştirilmemiştir. Swigris ve ark., KOAH'lı hastalara benzer biçimde İPF olgularında da beden sağlığı ve bağımsızlık ile ilgili alt başlık skorlarının düşük olduğunu ve bunların dispne ölçümü, beden sağlığı ve enerji/halsizlik ölçeği alt başlıklarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>(24)</sup>. İPF olgularında korku, panik ve kaygıya sık rastlanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada, Hastane Anksiyete Depresyon skalasının kontrol grubuna göre yüksek olduğu ama tanısal olmadığı bulunmuştur<sup>(25,26)</sup>.

Tüm bu gerekçeler İPF'li hasta yönetiminde pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının niçin yer alması gerektiğini göstermektedir. Pulmoner rehabilitasyon, kronik solunum hastalığı nedeniyle semptomatik, egzersiz kapasitesi azalmış, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaşayan, yaşam kalitesi bozulmuş olgularda fiziksel ve sosyal performansı kişinin sahip olabileceği en iyi düzeye çıkarmayı hedefleyen, bireysel ihtiyaçlar doğrultusunda yapılandırılan, multidisipliner bir tedavi yaklaşımıdır<sup>(20,21)</sup>. En önemli bileşeni egzersiz eğitimi olmakla birlikte, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi gerekli olgularda nutrisyonel destek tedavi, psikososyal değerlendirme ve destek, hasta ve ailesinin eğitimi gibi bileşenleri içerir. Amerika Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) durum değerlendirme raporunda İPF'nin de içinde bulunduğu İAH'de pulmoner rehabilitasyonun bir bileşeni

olarak egzersiz eğitiminin yer alması önerilmektedir<sup>(9)</sup>. 2011'de güncellenen İPF durum raporunda da PR'nin bu olgu gruplarının yönetimindeki önemine dikkat çekilmiştir<sup>(27)</sup>. Yenilerde yayınlanan bir sistematik derleme, PR'nin İAH ve İPF'de egzersiz kapasitesinde artma, yaşam kalitesinde iyileşme ve dispne algısında azalma sağladığını bildirmiştir<sup>(28)</sup>. İPF'de egzersiz kapasitesinin ölçümü olarak kullanılan altı dakika yürüme testi (6DYT) mesafesi ve VO<sub>2</sub> pik mortalite için güçlü prognostik belirteçlerdir<sup>(29-32)</sup> ve egzersiz eğitiminin 6DYT ve VO<sub>2</sub> pik'de artış sağladığı gösterilmiştir<sup>(18,19,33,34)</sup>. Bu sonuçlar egzersiz eğitim programlarının İPF prognozunda olumlu gelişmeler sağlayacağını düşündürse de sağ kalıma etkisiyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

### NE ZAMAN?

İPF'de düzenli egzersiz ve fiziksel aktivitenin etkili bir yaklaşım olduğu gösterilmekle birlikte tedavi yaklaşımı olarak egzersiz eğitiminin zamanlamasıyla ilgili az sayıda çalışma vardır. Bazı çalışmalarda egzersiz adaptasyonunun hafif-orta şiddetteki İPF'de daha iyi olduğu gösterilmiştir. Holland ve ark. FVC, desaturasyon düzeyi ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarına göre hafif olarak grupladıkları 44 İPF'li olgudan 25'inde egzersiz eğitim yanıtının daha iyi olduğunu göstermişlerdir<sup>(35)</sup>. Kozu ve ark.'nın çalışmasında da 65 İPF tanılı olguda dispne algısı hafif-orta düzeylerde olanlarda PR sonrası egzersiz kapasitesinde istatistiksel anlamlı artış sağlandığı gösterilmiştir<sup>(18)</sup>. Elli İPF tanılı toplam 99 İAH olan olguda yapılan bir çalışmada, bazal 6DYT mesafesi düşük olanların PR sonrası egzersiz kapasitelerindeki artışın daha fazla olduğu görülmüştür<sup>(36)</sup>. Güncel veriler İPF'de egzersiz eğitime yanıt ve adaptasyonun farklılık gösterdiğini, tedavi yaklaşımı olarak egzersizin zamanlaması ve kullanılacak yöntemlerle ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

### NEREDE?

İPF'de PR programları dahilinde uygulanan egzersiz eğitim stratejilerinin yapılan çalışmalarda farklılık gösterdiği görülmektedir<sup>(36)</sup>. Birçok çalışmada dış hasta PR programları ve direkt gözetimli egzersiz eğitimi uygulanmakla birlikte az sayıdaki çalışmada evde PR, hastanede yatarak PR veya kombine program yapıları kullanılmıştır<sup>(18,19,33,34,39)</sup>. İPF'li hastaların bulgu ve semptomları göz önüne alındığında programlara ulaşım sorunu olmayan olgularda hastane merkezli dış hasta PR programlarında direkt gözetimli egzersiz eğitiminin önerilen yaklaşım olduğunu söylemek mümkündür.

Tablo 1. İPFV hastalar için direkt gözetimli egzersiz eğitim program önerisi.

Faz	Sıklık	Tip	Süre	Yoğunluk	Öneriler
Başlangıç (0-6 hafta)	2-3 gün/hafta	Aerobik  Güçlendirme  Germe ve Gevşeme egzersizleri  Solunum egzersizleri	20-40 dakika  10-20 dakika  10-15 dakika güçlendirme için  10 dakika /2kez/gün	%50-60 VO <sub>2</sub> pik Veya 6DYT yürüme mesafesindeki yürüme hızının %70-80 Veya Borg skalasında dispne algısı 3-5 1Maksimum tekrarrın %40-60, 8-10 tekrar MİP ve MEP'in %30-40	İş yüklerini hastanın tolere ettiği düzeye göre ayarlayın. Egzersizde desatüre olan olgularda O <sub>2</sub> desteği verin Desatürasyon olduğunda aralıklı egzersiz uygulayın Altı hafta sonunda hastanın egzersiz kapasitesini tekrar değerlendirin
Düzelme/ilerleme (6 hafta-6 ay)	2-4 gün/hafta	Aerobik  Güçlendirme  Germe ve Gevşeme egzersizleri  Solunum egzersizleri	20-50 dakika  20-30 dakika  10-15 dakika  10 dakika /2kez/gün	% 70-80 VO <sub>2</sub> pik Veya 6DYT yürüme mesafesindeki yürüme hızının %80-100 Veya Borg skalasında dispne algısı 4-7 1Maksimum tekrarrın %40-60, 8-10 tekrar MİP ve MEP'in %40-50	Egzersiz süre ve iş yükünü kademeli olarak artırmın Egzersizde desatüre olan olgularda O <sub>2</sub> desteği verin Desatürasyon olduğunda aralıklı egzersiz uygulayın 3. ve 6. ay sonunda hastanın egzersiz kapasitesini tekrar değerlendirin

## NASIL?

İPF'de en etkin egzersiz modalitesinin ne olduğu ve yoğunluk, süre, sıklık gibi egzersiz reçetelenmesiyle ilgili başlıklar henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmalarda KOAH'lı olgularda önerilen protokollerin dikkate alındığı, egzersiz eğitim sürelerinin beş hafta-altı ay, haftada iki-beş seans şeklinde yapılandırıldığı görülmektedir. Uzun süreli programlarda ve daha sık seanslarla uygulandığında kazanımların daha fazla olduğu görülmüştür<sup>(39)</sup>. Direkt gözetimli PR programları sonrasında yapılandırılan idame tedavi protokollerinin bu grup olgulardaki etkinliği de henüz netlik kazanmamıştır<sup>(41)</sup>. ATS/ERS pulmoner rehabilitasyon durum değerlendirme raporuna göre kapsamlı PR programları, aerobik egzersiz, güçlendirme ve gevşeme eğitimi, hasta ve ailesinin eğitimi, nutrisyonel ve psikososyal desteği içermelidir<sup>(9)</sup>. Tablo 1'de İPF'de önerilen egzersiz program içeriği verilmiştir. İleri evre olgularda pulmoner fibrozisin sonucu olarak sekonder pulmoner hipertansiyon geliştirebilmektedir. Ciddi pulmoner hipertansiyonu olan olgular da egzersiz yoğunluğuna dikkat edilerek programa alınabilirler<sup>(9)</sup>. Bu olguların, egzersiz boyunca kalp hızları ve kan basınçları monitörize edilmeli, dolaşım kollaps ve senkopa neden olabilen, intratorasik basıncı artıran egzersizlerden (güçlendirme veya yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz) kaçınılmalıdır. Egzersiz yoğunluğu kademeli olarak azaltılmalı, hemodinamik durum bazal değerlere dönünceye kadar monitörizasyona devam edilmeli, olguda göğüs ağrısı, baş dönmesi veya taşikardi olursa egzersize son verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. 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; 183: 788-824.
2. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84.
3. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 8.
4. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
5. Glaspole IN, Chapman SA, Cooper WA, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the Australian IPF Registry. *Respirology* 2017. <https://doi.org/10.1111/resp.12989>.
6. Klooster L, Nossent GD, Kwakkel-van Erp JM, et al. Ten-year survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation. *Lung* 2015; 193: 919-26.
7. Bennett D, Fossi A, Bargagli E, et al. Mortality on the waiting list for lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single-centre experience. *Lung* 2015; 193: 677-81.
8. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2014; 88: 378-88.
9. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 13-64.
10. Fukuda Y, Basset F, Ferrans VJ, et al. Significance of early intra-alveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsy specimens from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 1995; 26: 53-61.
11. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996; 109: 1566-76.
12. Markovitz GH, Cooper CB. Exercise and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 272-80.
13. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med* 2004; 25: 435-53.
14. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease-mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis* 2010; 7: 101-11.
15. Agusti AG, Roca J, Gea J, et al. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 219-25.
16. Ryerson CJ, Donesky D, Pantilat SZ, et al. Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 771-82.
17. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40: 101-9.
18. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Effect of disability level on response to pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011; 16: 1196-202.
19. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008; 13: 394-9.
20. Tirdel GB, Girgis R, Fishman RS, Theodore J. Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1231-7.
21. Reinsma GD, ten Hacken NH, Grevink RG, et al. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1310-6.
22. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, et al. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117: 1627-32.
23. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 954-61.

24. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2005; 60: 588-94.
25. Naji NA, Connor MC, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 237-43.
26. Tzanakis N, Samiou M, Lambiri I, et al. Evaluation of health-related quality-of-life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 105-12.
27. 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: 788-824.
28. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD006322.
29. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1421-9.
30. Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 402-7.
31. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, et al. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 117-23.
32. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659-64.
33. Ozalevli S, Karaali HK, Ilgin D, et al. Effect of home-based pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* 2010; 5: 31-7.
34. Rammaert B, Leroy S, Cavestri B, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir* 2011; 28: 52-7.
35. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, et al. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med* 2012; 106: 429-35.
36. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442-7.
37. Vainshelboim B, Fox BD, Oliveira J, et al. Exercise training in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 69-77.
38. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2014; 88: 378-88.
39. Holland AE, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No. CD006322.
40. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-413.
41. Kenn K, Gloeckl, Behr J. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis-a review. *Respiration* 2013; 86(2): 89-99.