

İdiopatik Pulmoner Fibrozisde Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Dr. Harun KARAMANLI

SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

İdiopatik pulmoner fibrozis (IPF) ilerleyici kötüleşen dispne, öksürük, gerileyen akciğer fonksiyonları, azalan egzersiz kapasitesi ve azalan sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile karakterize etyolojisi kesin belli olmayan kronik akciğer hastalığıdır. Solunumsal kısıtlama, gaz değişim anormallikler, difüzyon ve dolaşım kısıtlanma IPF'deki egzersiz intoleransının temel sebepleridir. Bu kronik akciğer hastalarında ki azalmış günlük aktivite, fiziksel yetersizlik ve yaşam kalitesindeki gerilemenin temel sebebidir. Semptomatik akciğer fibrozisli bu hastalar geniş kapsamlı pulmoner rehabilitasyon için iyi adaylardır. Pulmoner rehabilitasyon sonrası fonksiyonel egzersiz kapasitelerinde, dispne algısı ve yaşam kalitelerinde düzelmeler IPF hastalarında kanıt oluşturmuştur. Uzun dönem ve çok sayıda katılımcılı çalışmaların azlığına rağmen pulmoner rehabilitasyon IPF'nin dahil olduğu kronik akciğer hastalarında rehberlerin kanıtları doğrultusunda tavsiye edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik pulmoner fibrozis, pulmoner rehabilitasyon.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic lung condition of uncertain etiology that causes progressive shortness of breath, cough, reduced exercise tolerance and quality of life. Ventilatory limitation, gas exchange abnormalities, diffusion limitation and circulatory limitation have been reported as some of the causes of exercise intolerance in IPF. Reduced daily physical activity may lead to loss of physical fitness and reduced quality of life seen in patients with chronic lung disease. Therefore symptomatic patients with lung fibrosis may be good candidates for comprehensive pulmonary rehabilitation (PR) programs. Improvements in functional exercise capacity, dyspnoea and quality of life are seen immediately following pulmonary rehabilitation, with benefits also evident in IPF. Although there are a few investigations with longer-term effects and large of included participants, pulmonary rehabilitation is recommended for patients with chronic lung diseases including idiopathic pulmonary fibrosis according to international guidelines.

Key Words: Idiopathic pulmonary rehabilitation, pulmonary rehabilitation.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Harun KARAMANLI

SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

e-posta: drharun@hotmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2019.011

Pulmoner rehabilitasyon (PR), kronik solunum hastalığı nedeniyle semptomatik, egzersiz kapasitesi azalmış, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaşayan, yaşam kalitesi bozulmuş vakalarda fiziksel ve sosyal performansı bireyin sahip olabileceği en iyi seviyeye ulaştırmayı amaçlayan, kişisel gereksinimler doğrultusunda şekillendiren, multidisipliner bir tedavi yaklaşımıdır⁽¹⁾. Kapsamlı PR programları sadece aerobik şartlarda güçlendirme-endurans egzersiz eğitimi ve solunumsal terapiyi değil beraberinde eğitim, beslenme önerileri, öz bakım ve fizyolojik durumu geliştirme amaçlı davranışsal modifikasyon tekniklerini de içerir⁽²⁾. İdiopatik pulmoner fibrozis (IPF) sebebi belli olmayan, öncelikli olarak yaşlı erişkinlerde gelişen, akciğerde sınırlı kronik ilerleyici fibrozan intertisyel pnömonidir. Tedavi seçenekleri sınırlıdır. Mevcut ilaç terapileri belirgin toksik yan etkileri ile birçok hastaya uygun olamayabilir. IPF için ilaç tedavilerinin yaşam kalitesi ve semptomları üzerine düzeltici etkisine yönelik kanıt elde edilememiştir⁽³⁾. İlerleyici kötüleşen dispne, gerileyen akciğer fonksiyonları, azalan egzersiz kapasitesi ve azalan sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile karakterize hastalıktır^(4,6). Fibrozis ilerledikçe, dispne ve yorgunluk kötüleşir, hastalar zamanla azalmış fiziksel aktivite (örneğin; giyinme ve yıkanma aktivitesi) performansı sergiler, şiddetlenmiş nefes darlığı, iskelet kaslarında kondisyonsuzluk, sosyal izolasyon, bozulmuş duygusal hal tarifleyebilirler⁽⁷⁾. IPF’de egzersiz intoleransının sebepleri multifaktoriyel ve karışıktır⁽⁸⁾. Ventilatuvar kısıtlılık, gaz değişiminde anormallikler, difüzyon kısıtlanması ve dolaşımsal sınırlamaların egzersiz intoleransına sebep olabileceği düşünülmüştür⁽⁸⁾. 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 izlenir⁽⁹⁾. Dolaşımsal sınırlamalar pulmoner kapiller hasarlanma ve pulmoner vazokontrüksiyon ve buna bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon ve kardiyak disfonksiyondan ibaretir. Son 30 yılda yoğunlaşan araştırmalara ve IPF de efektif terapiye rağmen kötü prognoz kaçınılmazdır ve ortalama yaşam süresi oranları halen tanıdan sonra ortalama beş yıldan azdır⁽¹⁰⁾. Semptomatik akciğer fibrozis hastalarında kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programı iyi bir seçenektir. ATS/ERS/Japon/Latin Amerikan Göğüs Solunum Dernekleri kanıta dayalı kılavuzlarında IPF hastalarının çoğunluğu için PR önermektedir⁽¹¹⁾. 2007’de yayınlanan “American College of Chest Physicians ve American Association of Cardiovascular and Pulmonary Reha-

bilitation” kanıta dayalı PR rehberinde, KOAH dışı kronik solunumsal hastalıklı olgularda PR, kanıt 1B düzeyinde önerilmektedir⁽¹²⁾. IPF hastalarında ilaçların dışındaki pulmoner rehabilitasyon seçeneği daha uzun ve iyi yaşam kalitesi, daha aktif ve daha az dispne şikayeti, daha az depresyon ve anksiyete, hastalık üzerinde daha iyi kontrol duygusu kazandırmaktadır⁽¹³⁾. PR KOAH hastalarında olduğu gibi IPF hastalarında da hedeflere başarılı şekilde ulaşmada yardımcı olmaktadır⁽⁷⁾. IPF hastaları egzersiz kısıtlaması ve belirgin günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık ile pulmoner rehabilitasyona adaydırlar⁽¹⁴⁾. PR programı sıklıkla semptomatik ve azalmış günlük yaşam aktiviteleri olan kronik solunumsal hastalıklarında multidisipliner, kapsamlı ve kanıta dayalı uygulamadır⁽¹⁵⁾. Pulmoner rehabilitasyon hasta değerlendirilmesi, düzenli egzersiz programına katılım, eğitim ve düzeltilmiş davranışsal değişimleri içerir⁽¹⁵⁾. İntertisyel akciğer hastalarında (İAH) iki randomize kontrollü çalışmada pulmoner rehabilitasyon sonrası fonksiyonel egzersiz kapasitesinde, dispne ve yaşam kalitesinde kısa dönem kazanımların elde edildiği gösterilmiştir^(16,17). Ancak bu kazanımların büyük bir kısmı KOAH hastalarındaki kazanımlara göre daha düşük seviyede kalmıştır⁽¹⁸⁾ ve bu kazanımlar Altı ay sonrasında maalesef devam ettirilememiştir⁽¹⁶⁾. Huppmann ve ark İAH tanılı 402 kişi üzerinde 11 yıllık takipleri sonucu PR’nin yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumları üzerinde olumlu gelişmeler sağladığı göstermiştir⁽¹⁹⁾. Yayınlanan uluslararası IPF yönetim bildirgesinde (ATS/ERS/JRS/ALAT) PR’un zayıf pozitif katkı sağladığı, ancak bununla birlikte, küçük bir kısmı hariç IPF bireylerin hemen hemen hepsine PR tedavisi tavsiye edilmiştir⁽¹¹⁾.

Günümüzde IPF rehberlerinde egzersiz kısıtlılığın patofizyolojik temelleri KOAH hastalarından farklı olduğundan bahsedilir⁽²⁰⁾. KOAH’da solunumsal kısıtlılık ve iskelet kas disfonksiyonu egzersiz kısıtlamasının temel faktörleridir⁽²¹⁾, ancak IPF’de pulmoner gaz değişim^(22,23) ve dolaşımsal faktörlerde bozulma⁽²⁴⁾ egzersizi kısıtlayıcı temel faktörlerdir. IPF’de egzersiz performansının dolaşımsal patolojiler ile doğrudan ilişkisi vardır⁽²³⁾ ve egzersizin tetiklediği hipoksemi ile karakterizedir⁽²⁵⁾. Pulmoner arteriyel hipertansiyon sıktır ve egzersizi olumsuz etkiler⁽²⁶⁾. Egzersiz esnasında gereken kardiyak debi artışı sağlanamaz ve kas oksijen gereksinimini karşılanamaz⁽²⁴⁾. IPF hastalarında egzersiz kısıtlayıcı diğer temel faktör, dinlenme esnasında alveol arteriyel basınç farkındaki artış,ndifüzyon kapasite-

sindeki ve pulmoner fonksiyon parametrelerindeki (FEV₁) azalmadır⁽²⁷⁾. Maksimal artan egzersiz esnasında arteriyel hipoksemi belirgin derinleşir⁽²⁴⁾ ve egzersiz ve maksimal iş yüklerinde oksijen gereksinimi artar⁽²³⁾. IPF'nin de içinde yer aldığı restriktif akciğer hastalarında egzersiz toleransında, günlük yaşam aktivitelerinde, HRQL (sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi) azalma; nefes darlığında ve yorgunlukta artış sıklığıdır⁽²⁸⁾.

Bugüne kadar temelde orta ve ileri derecede KOAH hastalar üzerinde PR'un (egzersiz temelli) etkileri araştırılmıştır. Denetimli-kapsamlı PR programları klinik ilişkili orta ve şiddetli stabil KOAH hastalarında pulmoner fonksiyonlarda belirgin değişiklik oluşturmadan yaşam kalitesi, egzersiz ve fonksiyonel kapasitesinde olumlu gelişmeler sağlamıştır⁽²⁹⁾. Mevcut rehberlerde kronik akciğer hastalarında egzersiz reçetelenmesi, solunumsal mekanik ve periferik kas disfonksiyonuna bağlı egzersiz kapasitesi azalmış KOAH hastalarında yapılan çalışmalarını kanıt olarak temel almıştır⁽³⁰⁾. Böylece semptomatik akciğer fibrozisli hastalarda kapsamlı PR programlarının etkinliği iyi bir kanıt oluşturmuştur⁽³¹⁾.

IPF hastalarındaki en önemli semptomlardan biri dispnedir. Dispne, IPF hastalarında egzersiz kapasitesinde kısıtlamaya sebep olan en sık rastlanan semptomlardan biridir⁽³²⁾. İAH'da dispne KOAH'takinden daha farklı bir mekanizma ile oluşur. Bu mekanizmalar başlıca; fizyolojik restriksiyon (azalmış kompliyans ve artmış recoil sebebi ile), ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, difüzyon bozulması, kardiyovasküler ve dolaşım kısıtlama, anksiyete ve depresyon, iskelet ve solunumsal kas zayıflığıdır⁽⁸⁾. Ferreira ve ark.⁽⁵⁰⁾ IPF hastasında yaptığı çalışmada, dört haftalık egzersiz ve eğitimsel aktivite programı içeren PR programı ile dispne şiddeti ölçeği olarak kullanılan Borg skoru ortalamasında azalma sağlamışlardır⁽³³⁾.

Başka bir çalışmada, 31 IPF hastasının katıldığı ve direkt gözetimli dört haftalık ve devamında 12 haftalık eve reçete edilen PR programı ile dispne algısında ve Borg skalasında belirgin düzelme sağlanmıştır⁽¹³⁾. Direkt gözetimli 31 IPF hastada uygulanan sekiz haftalık PR programının, bir yıl sonrası dispne üzerine etkisinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada algılanan nefes darlığında modifiye BORG skalası ile düzelme gösterilmiştir⁽³⁴⁾. Ayrıca, ek olarak bu çalışmada PR'un endurans ve yaşam kalitesinde gelişme ve hastane yatış gereksinimlerinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak mevcut

bu çalışmada oksijen ihtiyacı yüksek şiddetli IPF hastalar üzerindeki PR etkisinin verileri yetersiz düzeydedir.

Önceki çalışmalarda oksijen desteğinin İAH da egzersiz enduransı ve maksimal iş yükünde artış sağladığı⁽³⁵⁾, beraberinde kan laktik asidoz seviyelerinde gerileme sağladığı gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Birçok hipoksemik restriktif akciğer hastasında KOAH hastalarından farklı olarak egzersiz esnasında oksijen gereksinimi egzersizin daha başlangıç seviyelerinde gerekmektedir. Minimal aktivite sonrası dramatik oksijen saturasyonu düşmeleri olabilmekte, bu durum rehabilitasyon sürecini olumsuz etkilemektedir, bu hastaları oksijen desteğini ile yeterli saturasyon düzeyini sağlayarak PR uygulanmalıdır. Yaş ve altta yatan hastalık dikkate alınarak, oksijen saturasyonu > %90 tutacak şekilde ve akım hızı her vaka için tek tek değerlendirilerek tatbik edilmelidir.

IPF hastalarındaki diğer bir kısıtlayıcı özellik fonksiyonel egzersiz intoleransıdır. Fonksiyonel egzersiz toleransı KOAH ve İAH'da hastalarında genelde 6DYT ile değerlendirilir. Hem İAH ve KOAH hastalarında dispne derecesi ve 6DYT mesafesi mortalite belirteci olarak tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Bir çok çalışmada, PR programı sonrası 6DYT ile fonksiyonel egzersiz kapasitesinde istatistiksel belirgin gelişme tespit edilmiştir^(5,32,33,37,38). PR bitiminden hemen sonra katılımcılar PR almayan gruba göre daha uzun mesafe (ortalama 44 metre/altı dakika) yürümüşlerdir. Bu gelişme İAH'da 6DYT için minimal klinik anlamlılık aralığı 30-33 m olarak tespit edilmiştir⁽³⁹⁾. Nishiyama ve ark.⁽¹⁷⁾ PR'nin 6DYT için etkisini 46 metre, Holland ve ark.⁽¹⁶⁾ İAH için ortalama 6DYT artışını 35 m, (34 IPF hastası ile yapılan alt grup analizinde 25 metre), Ferreira ve ark.⁽³³⁾ 113 İAH hastasında ortalama artışı 56 metre; Swigris ve ark.⁽⁴⁰⁾ 21 IPF hastasında yaptığı çalışmada 6DYT de 61 metre gelişme dokümente etmiştir. Tam tersi Kozu ve ark.^(18,36) IPF hastasında 6DYT de artışı sadece 16 m bulmuşlardır. İAH için 6DYT için minimal klinik anlamlı farklılık (MCID) halen tartışmalıdır. KOAH hastalarında Puhon ve ark tarafından minimal klinik anlamlı farklılık 54 m tespit edilmiştir⁽⁴¹⁾. Sekizyüzyirmiiki IPF hastasının katıldığı geniş kohort çalışmasında 6DYT minimal klinik anlamlı farklılık yapılan istatistik ile 24-45 metre ölçülmüştür⁽⁴²⁾. Swigris ve ark.⁽⁴³⁾ 6DYT'de minimal klinik anlamlı farklılığı 28 m olarak ölçmüştür.

IPF hastalarında quadiceps gücü egzersiz kapasitesi ile direkt ilişkilidir⁽³²⁾. Periferik kas disfonksiyo-

nunun egzersiz kısıtlamasının ortaya çıkmasında büyük katkısı vardır^(32,44). İPF olgularını içeren başka bir çalışmada, infrared spektroskopiyile kardiyopulmoner egzersiz testinde egzersiz sınırlaması, mitokondriyal miyopatiyle ilgili defektif periferik oksijen kullanımına bağlanmıştır⁽⁴⁵⁾. İPF hastalarının da dahil olduğu İAH olgularla yapılan bir çalışmada, akciğer nakliardından tüm olgularda normal veya normale yakın akciğer fonksiyon testleri olsa da periferik kas kısıtlanmasına bağlı maksimal egzersiz kapasitesinde düşüş görülmüştür⁽⁴⁶⁾. İPF hastalarında kortikosteroid ve immunsupresan ajanlarla tedaviler, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, beslenme eksiklikleri, fiziksel inaktivite ve yaşlanma periferik kas fonksiyonlarını etkiler⁽⁴⁴⁾. Periferik kas güçsüzlüğü İPF hastalarında gelişir ve egzersiz intoleransına sebep olur⁽³²⁾.

İPF hastalarındaki diğer bir kısıtlayıcı mekanizma günlük yaşam aktivitelerinde azalmadır. Aynen KOAH hastalarında olduğu gibi quadriceps kas zayıflığının diğer bir olası nedeni azalmış anabolik hormonlar ile gelişen miyopatidir⁽⁴⁷⁾. İPF hastalarında rehabilitasyon programının diğer temel gerçeği alt ekstremitelerde kas egzersiz eğitimi ile egzersiz toleransının gelişmesidir. Egzersiz eğitimi üst ve alt ekstremitelerde endurans, gerilme ve gevşeme teknikleri, enerji koruma teknikleri, yavaş ve derin solunum, yeterli oksijenizasyon, nutrisyonel değerlendirme ve kas, kilo kaybının engellenmesini içerir.

İleri akciğer fibrozisli hastalar evden çıkma ve yürüme gibi günlük düzenli fiziksel aktiviteleri yapamayacak kadar çok dispne olabilirler⁽¹³⁾. Kronik akciğer hastalarında ki azalmış günlük aktivitenin fiziksel sağlığı kaybetme ve yaşam kalitesinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾. İPF vakaları için bu hastalığa spesifik sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketi geliştirilmemiştir. Swigris ve ark, KOAH'lı olgulara benzer formatta İPF vakalarında da vücut sağlığı ve bağımsızlık ile ilişkili alt başlık puanlarının düşük olduğunu ve bunların dispne ölçümü, vücut sağlığı ve enerji/yorgunluğu ölçeği ile başlıklar ile bağlantılı olduğunu rapor etmişlerdir⁽⁴⁹⁾. İPF teşhisli 41 vakaya St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) uygulanan çalışmada, toplam SGRQ skoru ile total akciğer kapasitesi, DLCO, istirahat PaO₂, egzersizde ölçülen en düşük PaO₂, bazal dispne indeksi arasında korelasyon bulunurken, zirve VO₂ ve vital kapasite arasında korelasyon bulunmamıştır⁽⁵⁰⁾. Diğer bir çalışmada ise, SGRQ ve SF-36 ile değerlendirilen yaşam kalitesinin, 6DYM, dispne skorları, FEV₁, FVC ve

DLCO ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu izlenmiştir⁽⁴⁾. Jastrzebskive ark.⁽¹³⁾ 12 haftalık PR programı sonrasında günlük fiziksel aktivitede ve SF-36 (36-item short form survey) ve SGQR ile ölçtükleri HRQL (sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi) skorlarında düzelleme sağladıklarını göstermişlerdir. Yine Nishiyama ve ark.⁽³²⁾ çalışmalarında İPF hasta grubunda kontrol grubuna göre SGRQ skorlarında PR sonrası istatistiksel anlamlı farklılık tespit etmişlerdir. Total SGRQ skorlarında gelişmenin dörtten fazla olması minimal klinik anlamlı farklılık KOAH hastalarında tespit edilmiştir⁽⁵¹⁾. Bu çalışmada total SGRQ skorlarında iki grup arasındaki farkın 6.1 olması İPF için pulmoner rehabilitasyonun klinik olarak etkili olduğunu göstermiştir. Ancak İPF'de total SGRQ skorlarında minimum klinik anlamlı farklılık için kesin bir değer tespit edilmemiştir, bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Holland ve ark.⁽¹⁶⁾, 34 hastanın İPF tanılı olduğu 57 İAH hastasında Kronik Solunumsal Hastalık Anketi (CRDQ) kullanarak yaptığı çalışmada PR sonrası CRDQ skorlarında belirgin düzelleme sağlandığını göstermiştir. Ancak sağlanan kazanımların altı aydan daha uzun sürmediği görülmüştür. Bu durum İPF hastalarında egzersiz eğitiminin kısa dönem yararı olduğunu desteklemiştir⁽²⁾.

Naji ve ark.⁽³⁴⁾ İAH hastalarında anksiyete ve depresyon skorlarında PR sonrasında belirgin düzelmeler tespit edilmiştir. Daha ilginç olanı bazı araştırmacılar PR katılımcılarında mental sağlıklarında ki düzelmelerin fiziksel yönlerdeki düzelmelerden daha fazla olduğunu göstermiş olmalarıdır⁽⁵⁰⁾.

Önceki çalışmalarda İPF hastalarında dört-sekiz haftalık PR sonrası PaO₂ ve DLCO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu bulgular Nishiyama ve ark.⁽³²⁾ tarafından 10 haftalık PR programı öncesi ve sonrası bulunan PaO₂ ve DLCO değerlerindeki farksızlık ile desteklenmiştir. PR programının fibrozis ve alveolakapiler membran kalınlaşmasına etki etmediğini düşündürmüştür. PR'nin İPF patolojisinde yer alan bozulmuş gaz değişimi ve difüzyon defektlerinden ziyade kas oksijen tüketiminde düzelleme sağladığını düşündürmüştür.

İPF hastalarında, PR ile uyku kalitesi ve uyku bozukluklarındaki ilgi çekici gelişmeler çalışılmıştır^(52,53). Küçük bir çalışmada İPF hastalarında uyku etkinliğindeki düşüş, arousal indeksindeki artış ve uykunun birinci evresindeki artışlar yaş kontrollü çalışmada gösterilmiştir⁽⁵²⁾. Diğer bir çalışmada İPF hastalarında düşük uyku kalitesi (Pittsburgh uyku Ölçeği ile ölçülmüş) tespit edilmiştir. İlginç

olarak 6DYT, oksijenizasyon, pulmoner fizyoloji ölçükleri ile uyku kalitesi arasında korelasyon tespit edilmemiştir⁽⁵⁴⁾, bu durum uyku kalitesi ile hastalık şiddeti arasında ilişki olmadığını düşündürmüştür. Paradoksal olarak mevcut çalışmada⁽⁴⁰⁾, Pittsburgh uyku ölçeği indeksi skorları PR sonrası artış göstermiş, ancak bu değişiklik küçüktür ve anlamlı klinik önem arz etmemektedir. Sonuç olarak PR IPF hastalarının fonksiyonel egzersiz kapasitesi, dispne şikayetleri ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi açısından için kanıtı dayalı kazanımlarla önem arz etmektedir. Ancak bu kanıtların daha uzun süreli ve daha çok katılımcının olduğu randomize perspektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı devam etmektedir. Hastalar pulmoner rehabilitasyon programlarına, son dönem akciğer gelişmesi beklenmeden, tanı ve medikal tedavi aşamasında yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nici L, et al. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation 2006; 173: 1390-413.
2. Holland, A. and C. Hill, Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Cd006322.
3. Swigris JJ, et al. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* 2005; 127: 275-83.
4. Chang JA, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease 1999; 116: 1175-82.
5. Collard HR, et al., Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis 2003; 168: 538-42.
6. Flaherty, K.R., et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test 2006; 174: 803-9.
7. Swigris JJ, et al. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: A call for continued investigation 2008; 102: 1675-80.
8. Markovitz GH, C.B.J.C.o.i.p.m. Cooper, Exercise and interstitial lung disease. 1998; 4: 272-80.
9. Burdon JG, Killian KJ, Jones NL. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax* 1983; 38: 778-84.
10. King Jr, TE, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis 2014; 370: 2083-92.
11. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management 2011; 183: 788-824.
12. Ries AL, et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines 2007; 131: 4-42.
13. Jastrzebski D, et al. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation 2006; 57: 139.
14. Spruit MA, et al. *Rehabilitation and palliative care in lung fibrosis* 2009; 14: 781-7.
15. Spruit MA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation 2013; 188: e13-e64.
16. Holland AE, et al. Short-term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. 2008.
17. Nishiyama O, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis 2008; 13: 394-9.
18. Kozu R, et al. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease 2011; 81: 196-205.
19. Huppmann P, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease 2013; 42: 444-53.
20. Kurihara N, et al., Exercise performance and limiting factors in patients with chronic lung diseases 1990; 36: 129-39.
21. Pepin V, et al. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: Mechanisms of limitation 2007; 4: 195-204.
22. Agustí AG, et al. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis 1991; 143: 219-25.
23. Harris-Eze A, et al. Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease 1996; 154: 994-1001.
24. Hansen JE, KJC. Wasserman, Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. 1996; 109: 1566-76.
25. Lama VN, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. 2003; 168: 1084-90.
26. Lettieri CJ, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis 2006; 129: 746-52.
27. Chung F, EJPT. Dean, Pathophysiology and cardiorespiratory consequences of interstitial lung disease-review and clinical implications: a special communication 1989; 69: 956-66.
28. Dowman L, CJ Hill, AEJCDOSR. Holland, Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease 2014 (10).
29. Lacasse Y, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease 2001 (4).
30. O'donnell DE, et al. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease 2001; 164: 770-7.
31. Tzanakis N, et al. Evaluation of health-related quality-of-life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests 2005; 16: 105-12.
32. Nishiyama O, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis 2005; 127: 2028-33.
33. Ferreira A, et al., Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: Benefits and predictors of response 2009; 135: 442-7.

34. Naji NA, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease 2006; 26: 237-43.
35. Harris-Eze AO, et al. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease 1994; 150: 1616-22.
36. Bye P, et al. Bicycle endurance performance of patients with interstitial lung disease breathing air and oxygen. 1982; 126: 1005-12.
37. Salhi, B., et al., Effects of pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases. 2010; 137: 273-9.
38. Ferreira G. et al. Results of an 8-week, outpatient pulmonary rehabilitation program on patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. 2006; 26: 54-60.
39. Holland AE, et al. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. 2009; 103: 1430-5.
40. Swigris JJ, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis 2011; 56: 783-9.
41. Puhan, M.A., et al., Interpretation of treatment changes in six-minute walk distance in patients with COPD. 2008.
42. Du Bois RM, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference 2011; 183: 1231-7.
43. Swigris JJ, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: Longitudinal changes and minimum important difference 2010; 65: 173-7.
44. Spruit MA, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. 2005; 60: 32-8.
45. Tirdel GB, et al. Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 1231-7.
46. Reinsma GD, et al. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 1310-6.
47. Casaburi, R. Skeletal muscle function in COPD. Chest, 2000; 117 (5 Suppl 1): 267-71.
48. Coups EJ, et al. Physical activity among lung cancer survivors: changes across the cancer trajectory and associations with quality of life 2009; 18: 664-72.
49. Swigris J, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review 2005; 60: 588-94.
50. Nishiyama O, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? 2005; 99: 408-14.
51. Jones PW, F. Quirk CJRM. Baveystock, The St George's respiratory questionnaire. 1991; 85: 25-31.
52. Mermigkis C, et al. Sleep quality and associated daytime consequences in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. 2009; 18: 10-5.
53. Agarwal S, et al. Interstitial lung disease and sleep: What is known? 2009; 10: 947-51.
54. Krishnan V, et al. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. 2008; 134: 693-8.