



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ GÖĞÜS
HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE 2015-2020 YILLARI
ARASINDA İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS TANISI
ALAN HASTALARIN RESTROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Nur KALENDEROĞLU

Antalya, 2021

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNDE 2015-2020 YILLARI ARASINDA İDİYOPATİK
PULMONER FİBROZİS TANISI ALAN HASTALARIN
RESTROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Nur KALENDEROĞLU

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında her kademedede destek veren, uzmanlık eğitimim süresince bana her aşamada yardımcı olan, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, ilgisini hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR’e çok teşekkür ederim.

Göğüs hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bana her aşamada yardımcı olan, değerli hocalarım; Prof. Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ, Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK ve Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ hocalarıma, Dr. Öğr. Üyesi Nurgül BOZKURT’a, Uzm. Dr. Hülya Dirol ve Uzm. Dr. Fatih Üzer’e teşekkür ederim.

Tez araştırmasının ve uzmanlık eğitimimin her kademesinde yardımlarını esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı personeline; rotasyon yaptığım kliniklerdeki tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli aileme ve desteği ile her zaman yanımda olan değerli eşim Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU’na teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Emine Nur KALENDEROĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım.....	3
2.1.1. Sınıflandırma.....	3
2.1.2. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler	5
2.1.3.İdiyopatik Pulmoner Fibrozis.....	5
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Risk Faktörleri	5
2.3.1.Yaş.....	6
2.3.2.Erkek cinsiyet	6
2.3.3.Sigara kullanımı... ..	6
2.3.4.Genetik.....	7
2.3.5.Çevresel ve Mesleksel Maruziyetler	8
2.3.6.Viral ve Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	8
2.3.7.Gastroözofageal Reflü.....	9
2.4. Patogenez.....	9
2.5.Klinik Bulgular.....	10
2.5.1. Laboratuvar Testleri.....	11
2.5.2. Biyobelirteçler.....	12
2.5.3. Fonksiyonel değerlendirme	12
2.5.4. Görüntüleme yöntemleri.....	16
2.5.5. Histopatoloji.....	20
2.6. Tanı algoritmaları.....	21
2.7. Prognoz ve izlem.....	23
2.8. Hastalığın akut alevlenmesi.....	24

2.9. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tedavisi.....	25
2.9.1. Farmakolojik Tedaviler.....	26
2.9.2. Nonfarmakolojik Tedaviler.....	29
2.9.3. Akciğer Transplantasyonu.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Araştırmanın tipi.....	32
3.2. Araştırmanın Yeri, Örneklemi ve Zamanı.....	32
3.3. Araştırmaya alınma kriterleri.....	32
3.4. Araştırmadan çıkarılma kriterleri.....	32
3.5. Verilerin Toplanması.....	32
3.6. Etik Kurul Onayı.....	33
3.7. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	62
7. ÖZETLER.....	65
7.1. Özet.....	65
7.2. Abstract.....	67
8. KAYNAKLAR.....	69
9. EKLER.....	86
9.1. IPF şüphesi olan hastaya anamnezde sorulması gereken sorular (Ek 1).....	82
9.2. Etik Kurulu Formu (Ek 2).....	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANA	Antinükleer antikor
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
Anti-CCP	Anti-cyclicitrullinatedpeptide antikorları
BAL	Bronkoalveoler lavaj
BDH	Bağ doku hastalığı
BFT	Böbrek fonksiyon testleri
BNP	Beyin natriüretik peptid
CPAP	Continous positive airway pressure
CRP	C-reaktif protein
DİP	Deskuamatif interstisyel pnömoni
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DM	Diabetes Mellitus
DPAH	Diffüz parankimal akciğer hastalığı
EKO	Ekokardiyografi
FGF	Fibroblast growth factor
FGFR	Fibroblasts growth factor receptor
FVC	Zorlu vital kapasite
GER	Gastroözefageal reflü
GERH	Gastroözefageal reflü hastalığı
YRBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
IL-1	İnterlökin-1
IAH	İnterstisyel akciğer hastalıkları
IIP	İdiyopatik interstisyel pnömoniler
IPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
IPF-AE	İdiyopatik pulmoner fibrozis akut alevlenmesi
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KL-6	Krebsvon den lungen-6
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPFA	Kombine pulmoner fibroz amfizem
KPET	Kardiyopulmoner egzersiz testi

LIP	Lenfositik interstisyel pnömoni
MCP	Monocyte chemoattractant protein-1
MMP	Matriks metalloproteinaz
MUC5B	Mucine 5B promotor bölgesi
NAC	N-asetilsistein
NSIP	Non-spesifik interstisyel pnömoni
OUA	Obstrüktif uyku apnesi
PDGF	Platelet driven growth factor
PDGFR	Platelet derived growth factor receptor
RB-IAH	Respiratuvar bronşiyoli ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
RF	Romatoid faktör
rhTM	Rekombinan insan trombomodülin
SaO2	Arteriyel oksijen satürasyonu
SFT	Solunum fonksiyon testleri
SpO2	Parmak ucu oksijen satürasyonu
PA	Pulmoner arter
PH	Pulmoner hipertansiyon
SPC	Sürfaktan proteinler C
SPA	Sürfaktan proteinler A
TERC	Telomerase RNA component
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TAK	Total akciğer kapasitesi
TGF-beta	Transforming growth factor-beta
TNF-alfa	Tümör nekroz faktörü-alfa
TOLLIP	Toll-interacting protein
UIP	Usual interstisyel pnömoni
USOT	Uzun süreli oksijen tedavisi
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VK	Vital kapasite
6DYT	Altı dakika yürüme testi
6DYM	Altı dakika yürüme mesafesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Sınıflaması	4
2.2. IPF Patogenezi	10
2.3. Akım volüm halkası (normal)	13
2.4. Akım volüm halkası (küçük)	13
2.5. Subplevral alanda fibrozis ile çevrili çok sayıda bal peteği kistler (H&E, ×40)	20
2.6. Fibroblastik odak (H&E, ×200)	20
2.7. IPF İçin Tanısal Algoritma	21
4.1. Hastalara ait sigara içme öyküsü	38
4.2. Solunum sistemi oskültasyon bulguları	39
4.3. Hastalara ait radyolojik bulguların dağılımı	39
4.4. Hastaların bronkoskopik muayene yapılma durumu	40
4.5. Hastalara cerrahi biyopsi yapılma durumu	41
4.6. Hastalara uygulanan ilaç tedavilerinin dağılımı	43
4.7. Tedavi gruplarına göre FVC (%) değerlerinin zamana bağlı değişimleri	45
4.8. IPF hastalarının mortalite yüzdeleri	48
4.9. Hastaların beş yıllık sağkalım durumları	49
4.10. Cinsiyete göre sağkalım hızlarının karşılaştırılması	50
4.11. Yaşa göre sağkalım hızlarının karşılaştırılması	51
4.12. Tek hekim ve konseye göre tanıların sağkalım hızlarının karşılaştırılması	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1 Fibrozan akciğer hastalığı ile ilişkili spesifik gen mutasyon veya varyantları	8
2.2. UIP için YRBT Kriterleri	17
2.3. IPF tanısı için HRCT ve histopatolojik paterne göre değerlendirme	22
2.4. IPF’de kötü prognoz kriterleri	24
4.1. Hastaların demografik özellikleri	35
4.2. Hastaların komorbidite durumları	36
4.3. Hastaların ilaç kullanma durumları	37
4.4. IPF hastalarının başvuru semptomları	38
4.5. Radyolojik tanılara göre bronkoskopi yapılma durumlarının karşılaştırılması	41
4.6. Radyolojik tanılara göre cerrahi biyopsi yapılma durumlarının karşılaştırılması	42
4.7. Hastaların konseyde değerlendirme oranları	42
4.8. IPF hastalarının FVC değerleri	44
4.9. IPF hastalarına ait FVC değerlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması	44
4.10. IPF hastalarının yaşadıkları yan etkiler	46
4.11. IPF hastalarının aldıkları tedavi ajanına göre yan etki durumunun karşılaştırılması	47
4.12. Antifibrotik tedavide switch yapılma durumlarının karşılaştırılması	48
4.13. Tedaviye göre mortalite oranlarının karşılaştırılması	49

1. GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde inflamasyon, fibroz ve yapısal bozulmaya neden olan heterojen bir grup hastalıktır. Hastalığa yol açan etken idiyopatik olabileceği gibi mesleki hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel faktörlere bağlı da olabilir. Sarkoidoz, kalıtsal hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları gibi otoimmün ve sistemik hastalıkların bir parçası olarak da ortaya çıkabilir (1-5).

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), kötü prognozlu, akciğer fonksiyonunda düşüş, ileri derece fibroz, yüksek mortalite ile ilişkili İAH'ın en agresif formlarından birisidir. IPF'li hastalarda ortalama yaşam süresi 2-5 yıldır (6). Mortalite oranı 13.36/100000 olarak bulunmuştur (7,8).

Kötü prognozlu bu hastalıkta erken tanı önemliyken, IPF tanısı genellikle geç konulmaktadır. İnsidans 100000'de 0.48-11.7 arasında saptanmıştır ve bu oran zaman içerisinde artmaktadır (8). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki interstisyel akciğer hastalığı tanıli hastaların değerlendirildiği araştırmada IPF insidansı ülkemizde 100.000'de 5 olarak bulunmuştur (10). IPF erkeklerde daha sık görülmekte ve yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. IPF 50 yaşın altındaki hastalarda nadiren görülür, 50 yaş üzerinde ise erkeklerde en sık saptanan interstisyel akciğer hastalığıdır. Türkiye'de IPF tanıli hastalarda yapılan çalışmada yaş ortalaması 65 bulunmuştur (3, 10).

IPF'nin spesifik nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara, tütün kullanımı çevresel veya mesleki maruziyetler, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar sayılabilir (9,11-13).

En sık görülen semptomlar, ilerleyici özellik gösteren dispne ve kuru öksürüktür. Fizik muayenede, oskültasyonda her iki hemitoraksta tabanlarda ince, velkro raller duyulur. Çomak parmak IPF'de sık olup, % 45-75 oranında bildirilmektedir (4). Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları IPF tanısının temelini oluşturur. IPF'de 'Olağan İnterstisyel Pnömoni' (UIP)

paterni görülür ve tanı için diğer UIP yapan nedenlerin dışlanması gerekir (16). Tipik klinik ve radyolojik bulguların varlığında (> 50 yaş, sinsi başlangıçlı dispne, inatçı kuru öksürük) YRBT’de tipik UIP paterni ile birlikte UIP’in diğer olası nedenleri dışlanmışsa multidisipliner bir yaklaşım ile biyopsi olmaksızın klinik olarak IPF tanısı konulabilir (1,16,17).

Tedavinin tarihsel seyrinde, IPF’nin inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğünden kortikosteroidler, immünsupresan ilaçlar ve sitotoksik ilaçlar kullanılmıştır. Ancak immünsupresan ilaçların tedavide etkisiz hatta zarar verici olduğu bulunmuştur (17). Son yıllarda antifibrotik tedavinin kullanıma girmesi ile hastalığın progresyona kadar geçen sürede ve sağkalım süresinde iyileşme gözlenmiştir (18). Antifibrotik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanibin kullanılmaya başlaması ile tedavi yaklaşımı tamamen değişmiştir. Bu ilaçlar, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatmakta ve sağkalım süresini uzatmaktadır (5).

Çalışmamızda kliniğimizde IPF tanısı alan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ile birlikte tanı, tedavi yaklaşımlarımızı ve tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın ülkemizdeki IPF hasta profiline ilişkin örnek bir araştırma olacağını düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İAH, akciğeri diffuz olarak etkileyen, akciğer parankiminde inflamasyon, fibroz ve yapısal bozulmaya neden olan heterojen bir grup hastalıktır (1-3). İlk kez 1935 yılında Hamman ve Rich tarafından ilerleyici akciğer fibrozisi tanımlanmıştır. Bugüne kadar değişik derecelerde akciğer fibrozisi ile giden akut veya kronik seyreden, nedeni bilinen veya bilinmeyen 200'ün üzerinde akciğer hastalığı tanımlanmış ve bu hastalıklara 1970'li yıllarda interstisyel akciğer hastalıkları adı verilmiştir (19).

Akciğer parankimi alveol epiteli, kapiller endoteli ve bu yapılar arasındaki potansiyel boşluk ile birlikte perivasküler ve perilenfatik dokuların bulunduğu septaları kapsar (19). 2002 yılında ATS ve ERS rehberleri, 'İnterstisyel Akciğer Hastalıkları' terimi yerine 'Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları' (DPAH) teriminin kullanılmasını daha uygun bulmuştur. Bu değişikliğin amacı, akciğer parankiminin primer hasar bölgesi olduğunu vurgulamaktır (1,20,21).

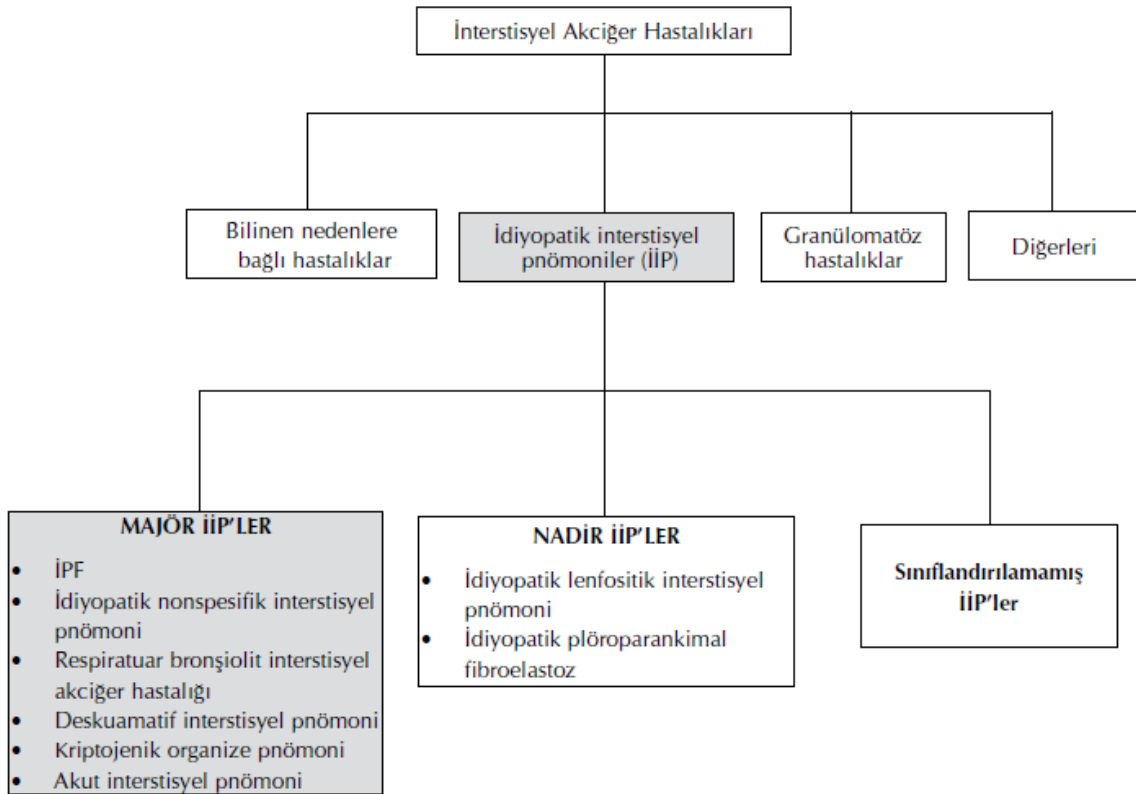
2.1.1. Sınıflandırma

DPAH içinde idiyopatik interstisyel pnömoniler (IIP) yeni gelişen tedavi prensipleri, tanısal algoritmalar ile önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. ATS/ERS'nin 2002 yılında yaptığı sınıflamaya göre DPAH'lar 4 kategoriye ayrılmıştır;

1. Nedeni bilinen DPAH'lar (ilaç toksisitesi, bağ dokusu hastalıkları ve çevresel/mesleki maruziyet vb.)
2. Granülomatöz DPAH'lar (sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi vb.)
3. Nadir görülen DPAH'lar (lenfanjiyoleiyomiyomatozis, pulmoner langerhans hücreli histiositozis, pulmoner alveoler proteinozis, eozinofilik pnömoni vb.),
4. İdiyopatik interstisyel pnömoniler.

IIP'ler de IPF ve IPF dışı idiyopatik interstisyel pnömoniler olarak ayrılmaktaydı (1). Ancak 2013 yılında eklenen terminolojiler nedeniyle yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. 2013 sınıflamasında 2002'deki temel antiteler korunmuş olup bununla birlikte birkaç önemli değişiklik olmuştur. IIP'ler majör,

nadir ve sınıflanamayan IIP'ler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (3). Majör IIP'ler kronik fibrozan tip (IPF ve NSIP), sigara ile ilişkili olanlar (RB-ILD ve DIP) ve akut/subakut tipler kriptojenik organize pnömoni (COP) ve akut interstisyel pnömoni (AIP) den oluşur. Yeni bir antite olan plöroparankimal fibroelastosis (PPFE) ile lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) nadir IIP'ler olarak sınıflanmıştır. Akut fibrinöz ve organize pnömoni (AFOP) ve bronşiolosentrik interstisyel pnömoni nadir histolojik patern olarak tariflenmiştir. Akciğer zedelenmesinin herhangi bir gruba uymayan mikst paternleri için sınıflanamayan IIP'ler grubu oluşturulmuştur (Şekil 1) (3,10).



Şekil 2.1. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Sınıflaması

2.1.2. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

IIP' ler çeşitli derecelerde inflamasyon ve fibrozis ile etiyolojisi bilinmeyen, diffüz parankimal akciğer hastalıklarının bir alt grubudur. ATS / ERS sınıflamasında IIP'ler; IPF, NSIP, RB-ILD, DIP, COP, AIP ve LIP olmak üzere 7 farklı antite olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2.1). Sınıflandırma büyük oranda histopatolojiye dayanır, ancak klinisyen, radyolog ve patoloğun olduğu mulidisipliner yaklaşım ile tanı konulması önerilmektedir (1).

2.1.3. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

IPF; etiyolojisi bilinmeyen, sıklıkla yaşlı erişkinde ortaya çıkan, histopatolojik veya radyolojik olarak UIP paterni ile karakterize, kronik progresif fibrotik bir akciğer hastalığı olup IIP'ler içinde en sık görüleni ve en ağır seyreden tipidir (5).

2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda metodolojik farklılıklar olması nedeni ile veriler birbirinden farklıdır. Bu çalışmalarda insidans 100000'de 0.48-11.7 arasında saptanmış olup Kuzey Amerika ve Avrupa çalışmalarında (100000'de 1.3-11.7) Güney Amerika ve Uzak Doğu Çalışmalarına (100000'de 0.48-1.4) göre daha yüksektir. Yılda 100000'de 2.8-9.3 IPF insidansı tahmin edilmektedir ve bu oran zaman içerisinde artmaktadır (8). Japonya'da yapılan çalışmada prevalansı 100000'de 10, insidansı ise 100000'de 2, 23 olarak bulunmuştur. Türkiye'de DPAH'ların derlendiği bir çalışmada IPF oranı %19.9 olarak bulunmuştur (3). Literatürde bu oran %17-37 arasındadır (25). IPF'in erkeklerde daha sık görüldüğü ve yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. 50 yaşın altındaki hastalarda IPF nadiren görülür. Prevalans ve insidans erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (4,17). Türkiye'de yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 65 olup, IPF 50 yaş üzerinde erkeklerde en sık saptanan interstisyel akciğer hastalığı olarak bildirilmiştir (3).

2.3. İdiyopatik Pulmoner Fibrozisde Risk Faktörleri

IPF, her ne kadar etiyolojisi bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlansa da gelişiminde bazı risk faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Başlıca risk

faktörleri; yaş, erkek cinsiyet, sigara içilmesi, genetik faktörler, çevresel ve mesleksi faktörler, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlardır (9,23,24).

2.3.1. Yaş

Nüfus çalışmaları, ileri yaşla birlikte IPF insidansının ve arttığını ve vakaların çoğunun 50-70 yaş aralığında teşhis edildiğini göstermiştir (25). Hastalık 70 yaşından sonra daha sık görülürken, 40 yaşın altında çok nadirdir. IPF' nin ileri yaşlarda daha sık görülmesinin nedeni apoptoz ya da rejenerasyon kabiliyetinin azalmasına bağlanmaktadır. Yaşlanma ile genomik instabilite, telomer koruyucu fonksiyonların kaybı, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon kaybı, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve değişen hücre içi iletişim sonucu pulmoner fibrozis tetiklenir (12,27-29).

2.3.2. Erkek cinsiyet

Dünya genelinde ulusal ve uluslararası kayıtlardan IPF vakaların yaklaşık % 70'ini erkeklerin oluşturduğu belirtilmektedir (30). Neden erken cinsiyetinde görüldüğü net olmamakla birlikte, geçmişte erkeklerin tütün kullanımının yaygın olması ve mesleki maruziyetler gibi durumlara atfedilmiştir. Bununla birlikte, cinsiyet farklılığına yönelik yapılan araştırmalarda, spesifik olarak inhalasyon maruziyeti olan erkeklerin IPF geliştirme olasılığının kadınlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (13). Hayvan modellerinde, erkek cinsiyet hormonlarının hızlandırılmış fibrozis gelişimi, kadın cinsiyet hormonlarının ise pulmoner fibroza karşı koruyucu olabileceği belirtilmektedir (31,32).

2.3.3. Sigara Kullanımı

IPF tanılı hastalarda sigara içme prevalansı % 41-83 arasında değişmektedir. Sigara dumanına in vitro olarak maruz kalan alveolar epitel hücreleri, fibroblast benzeri bir fenotip kazanır (33). Nikotinin kendisi, IPF'de önemli bir fibroz mediyatörü olan TGF- β üretimini tetikler (34). Sigara içmek aynı zamanda telomer kısalmasının hızlanması ile ilişkilidir. Sigara dumanı, epitel geçirgenliği artırarak reaktif oksidatif strese neden olur ve akciğerde doku yenilenmesini bozar (35).

Yirmi paket-yılından daha fazla sigara içmenin IPF patogenezinde rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (5,9,13). Ayrıca sigara içenlerde ya da geçmişte sigara içme öyküsü olanlarda IPF gelişme riski hem daha yüksektir hem de prognoz, sigara içmemiş IPF'lilere göre daha kötüdür (9).

2.3.4. Genetik

Familiyal IPF; primer biyolojik aile üyesinin en az ikisinde IPF bulunması olarak tanımlanmıştır. IPF olgularının 0.5-2.2'sini oluşturmaktadır (35). Daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve klinik özellikleri sporodik IPF'ye benzemektedir. Otozomal dominant vertikal geçişlidir (36). Özellikle familiyal IPF'de sporodik IPF'ye göre sürfaktan protein gen mutasyonu (37) ve hTERT (human telomerase reverse transcriptase) veya human telomerase RNA mutasyonları daha fazla saptanmıştır (38,39).

Sporodik IPF'de çeşitli gen polimorfizmlerinin sıklığının arttığı bildirilmiştir (1, 40). Bunlar matrix metalloproteinaz 1 (MMP 1), sürfaktan protein A-B, immünmodülatör genler, sitokinler (IL-1 (interlökin), IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, tümör nekrozis faktör α (TNF α), enzimler (α 1 antitripsin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), profibrotik moleküller (transforming growth factor (TGF) ve koagülasyon yolağındaki enzimleri (plazminojen aktivatör inhibitörleri 1-2) içeren genlerdir (7,29,41).

Konak savunması (MUC5B, ATP11A, TOLLIP), telomer devamlılığı (TERT, TERC, OBFC1) ve epitel bariyer fonksiyonunun (DSP, DPP9) IPF gelişimindeki rolü tanımlanmıştır (42,43). DNA'da epigenetik değişiklikler de (DNA metilasyonunun ve histon modifikasyonu) patogeneizde rol alır (27). MUCB5 taşıyanlarda IPF riski artsa da daha iyi prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir (41). Ancak günümüzde IPF tanısı konulan her hastada genetik tarama yapılması önerilmez. Sadece ailesel IPF ve erken yaşta IPF gelişen hastalarda, TOLLIP (Toll-interacting protein) mutasyonu olanlarda, akciğer transplantasyonuna erken yönlendirme hedeflenerek genetik tarama yapmak yararlı olabilir. Fibrotik akciğer hastalığı ile ilişkili spesifik gen mutasyon veya varyantları Çizelge 2.1'de belirtilmiştir (10).

Çizelge 2.1. Fibrotik Akciğer Hastalığı İle İlişkili Spesifik Gen Mutasyon/Varyantları

Anormal Gen/Varyasyonlar	Patogeneizde İleri Sürülen Mekanizmalar
MUC5B, TOLLIP, TLR3, ATP11A, DSP, DPP9, SPPL2C	Konak savunma bozukluğu
TERC (OD), TERT (OD), RTEL1, PARN, OBFC1	Telomer kısalması DNA onarımı
SFTPA1 (OD), SFTPA2 (OD), SFTPC (OD), SFTPB (OD), NKX2-1 (OD), ABCA3 (OD)	Sürfaktan disfonksiyonu
ELMOD2	Sinyal yolağının bozulması
HPS1 (OR), HPS4 (OR), AP3B1	İntraselüler protein değişimi, Sitoplazmik organel disfonksiyonu, Sürfaktan disfonksiyonu

2.3.5. Çevresel ve Mesleksel Maruziyetler

Belirli mesleki ve çevresel maruziyetler IPF ile ilişkilendirilmiştir. Ağaç tozu, metal tozu, taş / kum, çiftçilik ve hayvancılık ile uğraşan bireylerin kontrol gruplarına oranla daha fazla İPF tanısı aldıkları gösterilmiştir. Birleşik Krallık ve Japonya'dan alınan otopsi sonuçlarının analizi ile metal işçileri arasında IPF'den ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (37, 38).

2.3.6. Viral ve Bakteriyel Enfeksiyonlar

Lekgaben ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada enfeksiyonların sebep olduğu akciğer mikrobiyomunun bozulması ile IPF progresyonu arasında ilişki saptanmıştır (32). Viral enfeksiyonlardan özellikle Epstein Barr Virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve Human Herpes Virüs 7 (HHV 7)'nin; IPF patogenezinde ve akut atak gelişiminde rolü oynadığı düşünülmüştür (48). Yine başka bir çalışmada tekrarlayan viral ve bakteriyel enfeksiyonların hastalık ilerlemesi ile korele olduğu ve bu konuda biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (46). Prospektif bir çalışmada, IPF'li grup, kontrol grubu ve orta derecede KOAH'lı gruba kıyasla, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında daha fazla bakteriyel yüke sahip olduğu gösterilmiş, IPF grupları arasında da daha fazla bakteri yükünün, daha kötü hastalık prognozu ile ilişkili olduğu belirtmiştir.

Kronik viral enfeksiyon, özellikle Herpesviridae ailesinin üyeleri olan, EBV, CMV, HHV-7 ve HHV-8'in alveolar epitel hücrelerinde tekrarlayan hasara ve onarım kabiliyetinde bozulmaya yol açabileceği belirtilmiştir (47).

Bakteriyel enfeksiyonlar da hem hastalık gelişimi hem de prognoz ile ilişkili olabilir; IPF'li hastaların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada Streptococcus Pneumoniae ve Staphylococcus Aureus'un hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu spesifik organizmaların prognostik değeri sonraki çalışmalarda doğrulanmamış olsa da, Streptococcus'un ayrıca IPF'li deneklerin BAL sıvısında sağlıklı kontrollere ve KOAH'lı hasta grubuna kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür (48).

2.3.7. Gastroözofageal Reflü

IPF patogenezinde, tekrarlayan mikroaspirasyonla birlikte gastroözofageal reflü (GÖR) varlığı hipotezi de öne sürülmektedir. Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada IPF'li hastalarda yüksek düzeyde GÖR prevalansı bildirmiştir (42). Noth ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada; BT taramalarının tek merkezli retrospektif analizinde, GÖR ile ilişkili hiatal herninin, KOAH veya astımı olanlara kıyasla IPF'li hastalarda anlamlı olarak daha yaygın olduğunu göstermiştir (43). Prospektif bir çalışmada, IPF'li hastaların % 80'inin 24 saatlik pH düzeyi izlenmiş ve GÖR'e sahip olduğunu bulunmuştur. PH monitörizasyonu sırasında PPI ile tedavi edilmeyen hastalarda prevalansın % 87 daha yüksek olduğu belirtilmiştir (26). IPF'li hastalarda GÖR ve buna bağlı tekrarlayan mikroaspirasyonu engellemeyi hedefleyen tedavi yöntemleri denenmiştir. Retrospektif analizlerde, anti-asit tedavisinin kullanımının daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (44, 45). Lee ve arkadaşları tarafından IPF'de yapılan başka bir randomize kontrollü bir çalışmada, laparoskopik anti-reflü cerrahisinin, akciğer fonksiyonu üzerinde olası bir faydası olduğu görülmektedir (42, 45).

2.4. Patogenez

Genetik olarak yatkın bireyde, bazıları bilinen ama çoğu bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro hasar, alveoler epitel ve bazal membranı hasara uğratarak, TNF- α , IL-1 ve Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) gibi

proinflamatuar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olur. Salgılanan bu mediyatörler interstisyumda bulunan ya da dolaşımdan buraya göç eden başta fibroblastlar olmak üzere diğer hücreler ve inflamatuvar mediyatörleri aktive ederek doku hasarının sürmesine neden olur. Eş zamanlı olarak TGF- β , PDGF, FGF ve VEGF gibi profibrotik mediyatörler de endotelial, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Bütün bu değişikliklerin sonucunda fibroblastların proliferasyonu artarak, fibroblastların yüzey reseptör ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir ve bir bölümü de miyofibroblastlara dönüşerek aktif olarak kollajen sentezler. Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen depolanması gerçekleşir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir arada kümelenerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen depolanması, alveoller ve kapiller membranın normal ve işlevsel yapısını bozarak onarım ve rejenerasyon potansiyeli olmayan bal peteği akciğeri oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 2) (10, 39, 40).



Şekil 2.2. IPF Patogenezi

2.5. Klinik Bulgular

IPF kronik progresif bir hastalık olup en sık yavaş ve sinsi başlayan nefes darlığı ve kuru öksürük şikayeti mevcuttur. Hastalar genellikle 60 yaş üzerinde baş vurmakla birlikte 50 yaş üzerinde dispne ile gelen hastada ayırıcı tanıda IPF düşünülmelidir. Orta yaş ve genç hastalarda sarkoidoz, lenfanjiyomyomatozis

(LAM), pulmoner langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) daha yaygındır. Öksürük inatçıdır ve yaşam kalitesini bozabilir. Kilo kaybı, ateş, artralji, miyalji, yorgunluk gibi sistemik semptomlar yaygın değildir, varlığında alternatif tanılar düşünülmelidir (49, 50).

Anamnezde, ailede akciğer hastalığı öyküsü sorgulanmalı, romatizmal hastalığı düşündüren semptomlar (eklem ağrıları, eklem tutukluluğu, ağız, göz kuruluğu, kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde uyuşma, Raynaud fenomeni vb.), çevresel ve mesleki maruziyetler (duman, toz, asbest, silika maruziyeti vb.), terapötik ışınlamaya maruz kalma ve kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır (23).

Fizik muayenede genellikle bibaziler ince, velkro raller duyulur; ancak hastalığın erken döneminde tek taraflı olarak duyulabilir ve hastalığa spesifik değildir. Traksiyon bronşektazisine bağlı "squawk ronküs" duyulabilir. Hastaların % 45-75'inde çomak parmak saptanmaktadır (49,51).

IPF şüphesi olan hastalar, öncelikle interstisyel akciğer hastalığının potansiyel nedenleri için ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Tütün kullanımı, kullandığı ilaçlar (amiodaron, bleomisin, uzun süreli nitrofurantoin, biyolojik tedaviler vb.), asbest, silika, diğer dumanlar, buharlar, tozlar veya küflere maruz kalma, romatizmal hastalık belirtileri veya semptomları (eklem ağrısı, dijital ülser, kuru göz, ağız kuruluğu, yorgunluk, ateş, saç dökülmesi, kas güçsüzlüğü, ısığa duyarlılık, raynaud fenomeni, telenjiyektazi..), aile öyküsü sorgulanmalıdır (Ek 1) (4).

2.5.1.Laboratuvar Testleri

IPF'de laboratuvar testleri genellikle BDH ayırıcı tanısını yapmaya yöneliktir. Serolojik tetkikler, subklinik romatizmal hastalığı belirlemede faydalı olabilir. Tanıda yardımcı testler; antinükleer antikorlar (ANA), anti siklik sitriline peptit (Anti-CCP) antikorları, romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kreatin kinaz, aldolaz, Sjögren antikorları (anti-SS-A, anti-SS-B) ve skleroderma antikorlarıdır (anti-topoizomerez [scl-70], anti-PM-1) (5).

Tam kan sayımı, ESH, CRP, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından RF, ANA ve Anti-CCP rutin olarak

bakılmalıdır. IPF’li hastaların yaklaşık %20’sinde ANA düşük titrelerde pozitifdir. Eğer bağ doku hastalığı düşündüren klinik bulgular varsa ya da ANA yüksek titrede pozitif ise ayrıntılı antikor incelemesi ve romatolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bu amaçla mikst BDH için anti-U1 ribonükleoprotein antikorları, Sjögren sendromu için anti-SSA ve anti-SSB antikorları, sistemik lupus eritematozis için Sm, dsDNA, idiyopatik inflamatuvar miyopatiler için anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, sistemik skleroz için anti-sentromer, antitopoizomeraz ve anti-U3RNP, vaskülitler için ise ANCA’lar bakılmalıdır (5, 40).

2.5.2. Biyobelirteçler

Hastalık gelişme riskinin saptanmasında, hastalığın erken tanısında, prognoz belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde biyobelirteçler önemlidir. İdeal biyobelirteç, noninvaziv yöntemlerle kolayca elde edilebilen, geçerli ve güvenilir olmalıdır. IPF’de birçok biyobelirteç üzerinde çalışmalar yürütülmektedir, ancak henüz rutin klinik pratikte uygulanabilecek bir biyobelirteç belirlenmemiştir. Matriks metalloproteinaz (özellikle MMP-7 ve MMP-1), sülfaktan protein A ve D, endotelin-1, KL-6 (Krebsvon den lungen-6) antijen yakın gelecekte kullanılabilecek biyobelirteçler olarak görülmektedir (10, 52, 53).

2.5.3. Fonksiyonel değerlendirme

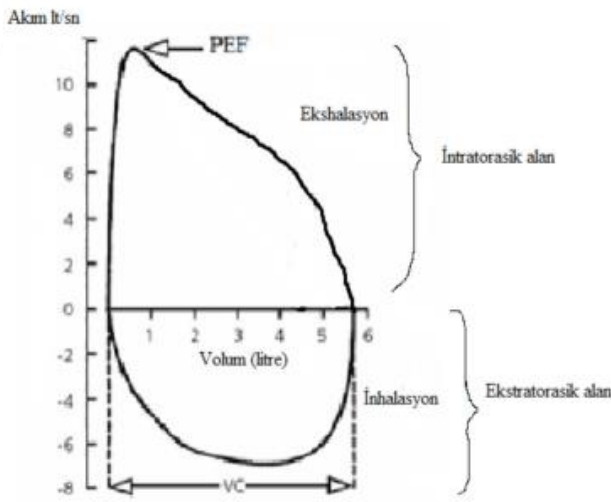
IPF tanı aşamasından itibaren yakın fonksiyonel değerlendirme yapılması gereken bir hastalıktır. Fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan testler; solunum fonksiyon testi (SFT), karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), 6 dakika yürüme testidir (6 DYT) ve İAH şüphesi olan ve kontrendikasyonu olmayan tüm hastalarda yapılmalıdır (4). Bu testler prognoz tayininde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi kullanılabilmektedir (54).

Solunum Fonksiyon Testleri

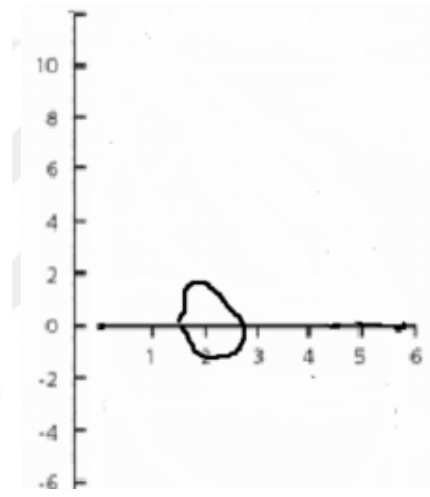
IPF seyrinde gelişen fibrozis akciğer kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır. Erken dönemde solunum fonksiyon testleri normal olup, ilerleyen dönemde restriktif solunum yetmezliği gelişmektedir. IPF’ye eşlik eden havayolu

hastalıklarının olması durumunda hem restriktif hem de obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir (4).

SFT’de total akciğer kapasitesi (TLC), fonksiyonel reziduel kapasite (FRC) ve reziduel volümde (RV) azalma saptanmaktadır (1,2). Hem zorlu vital kapasite (FVC)’de hem de ekspiratuar volüm birinci saniye (FEV1)’de azalma olması nedeniyle Tiffenau oranı genellikle normal hatta artmış olarak izlenmektedir. Akım volüm halkasının ise normalde beklenen halkaya benzer ve daha küçük bir şekilde ortaya çıktığı görülmektedir (Şekil 2.3, Şekil 2.4).



Şekil 2.3. Akım volüm eğrisi



Şekil 2.4. Restriktif Bozuklukta Akım Volüm Eğrisi

Karbonmonoksit Difüzyon Testi

Akciğerde alveol ve kapiller arasında başta oksijen olmak üzere tüm gazların değişimine yol açan primer mekanizma difüzyondur. Difüzyon kapasitesi (DLCO) bir gazın (O_2 , CO_2) alveolokapiller membrandan bir birim zamanda belirli bir basınç altında, yüksek basınçtan alçak basınca doğru geçişidir. 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

volumune düşen difüzyon kapasitesini gösterir. DLCO/VA DLCO'ya göre daha az değişkenlik gösterir. DLCO akciğer parankimini tutan interstisyel fibrozis, yaygın granulomlar, interstisyel veya inflamatuvar eksudasyon veya dissemine karsinom durumlarında azalır. Bu hastalıklarda DLCO azalırken DLCO/VA'nın sabit kalması obstruktif hastalıklardan ayıran bir bulgudur. DLCO bu grupta akciğer volümünde 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 desaturasyonu da gösterebilmektedir (55, 56).

DLCO, vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma ile tanımlanan restriktif akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında yararlıdır. Akciğer hacimlerinde azalma düşük DLCO değeri ile birlikte ise, interstisyel akciğer hastalıkları düşünülür (57,58). Akciğer hacimlerinde azalma normal DLCO değerleri ile birlikte ise, plevral effüzyon ya da kalınlaşma, obezite, nöromusküler hastalıklar ya da kifoskolyoz gibi akciğer dışı restriktif hastalıklar düşünülmelidir. IPF'nin erken döneminde normal spirometri değerleri saptanmakla birlikte hafif orta düzeyde düşük DLCO saptanabilir. Bu durumda mutlaka IPF araştırılmalıdır (59).

Wells ve arkadaşları, birleşik fizyolojik indeks "Composite Physiologic Index (CPI)" tanımını kullanarak İPF hastalarında prognozu belirlemeye çalışmışlardır (14). Bu indeksin formülü şu şekildedir: $91 - (0.65 \times \% \text{ beklenenin DLCO}) - (0.53 \times \% \text{ beklenenin FVC}) + (0.34 \times \% \text{ beklenenin FEV1})$. DLCO, FVC ve FEV1 kullanılarak hesaplanan CPI değerinin amfizemin eşlik etmediği İPF olgularında prognozu belirleyici olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. CPI yeni bir indeks olup daha fazla hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (60).

Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri

IPF'de artmış ölü boşluk ventilasyonu, uygunsuz ventilasyon, artmış santral dürtü ve mekanoreseptörlerin uyarılması ile artan ventilatuar ihtiyaç ortaya çıkar ve buna bağlı olarak da egzersiz intoleransı gelişir. IPF'de egzersizde ventilatuar kısıtlanmayı en iyi gösteren parametre solunum rezervindeki azalmadır. Kapiller dekstrüksiyona bağlı pulmoner vasküler direnç artar, sol ventrikül doluşu azalır, kardiyak fonksiyon azalır. Kapiller dekstrüksiyon aynı zamanda hipoksemiye

neden olur. Hipokseide kardiyak fonksiyon azalır ve kardiyak debi ihtiyacı artar. Ventilatuvar ihtiyacın artması da hipokseide gözlenir. Sonuç olarak dolaşımsal yetersizlik oluşur. Ventilatuvar ve dolaşımsal yetersizliğin oluşması ile egzersiz kısıtlanması ortaya çıkar (61).

IPF’de pulmoner kapiller yatakta destrüksiyon, altta yatan akciğer hastalığının şiddeti ile orantılıdır. Egzersiz sırasında ventilasyon perfüzyon dengesizliği, mikst venöz parsiyel oksijen basıncı PO₂ ’de azalma, diffüzyon defekti ve egzersiz sırasında kapiller sahadan geçen eritrositlerin geçiş zamanındaki kısalma nedeniyle parsiyel oksijen basıncı (PO₂)’de belirgin azalma görülür. Aynı zamanda alveoloarteriyel oksijen farkı da artar. 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 hacimlerindeki azalmaya bağlı olarak pulmoner vasküler rezistansta (PVR) artış, pulmoner arter basıncı (PAB)’da artış gözlenir. PVR nedeniyle egzersizde kardiyak debide de beklenen artmalar izlenemez. IPF’de egzersiz sırasında görülen desatürasyon, sarkoidozdan ve skleroderma ve kriptojenik fibrozan alveolitten daha belirgindir (62).

Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi (6 DYT), hastaların egzersiz kapasitelerini değerlendirmeye yönelik, kolay, uygulanabilir, tekrarlanabilir ve güvenilir bir test olup, genel olarak pulmoner, kardiyovasküler ve nöromusküler sistemler hakkında bilgi vermektedir. 6 DYT, fonksiyonel kapasitenin ölçümünde, egzersiz toleransını değerlendirmede, pulmoner rehabilitasyona cevabın, hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde ve pulmoner sorunun neden olduğu maluliyeti değerlendirmede kullanılmaktadır. Test sırasında solunum kısıtlılığı ortaya çıksa da, hastaların yürüme hızlarını azaltarak testi tamamlayabilmeleri avantajdır (63). Standart protokolü 30 metrelik kesintisiz bir koridorda veya açık alanda uygulanmakta, her 3 metreye işaret konulmaktadır. 6 dakika içinde yürünebilen mesafe 400-700 m arasında değişmektedir.

6 DYT günlük yaşam kapasitelerini göstermesi açısından da önemli bir testtir. 6 DYT sırasında ölçülen değişkenler, örneğin yürünen mesafe ve desatürasyon, IPF’li hastalarda güçlü mortalite belirleyicileridir. Takip sırasında kullanılması hastanın egzersiz fonksiyonlarının takip edilmesini sağlar (49, 50).

2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer Grafisi

Öksürük, ilerleyen nefes darlığı olan yetişkinlerde öncelikle PAAC çekilmelidir. PAAC %10 hastada normal saptanabilmektedir (50). PAAC grafisinde akciğer volümleri azalmıştır. IPF'deki en yaygın bulgular, retiküler işaretlerdeki artıştır; ancak bu bulgu diğer interstisyel akciğer hastalıkları ve kalp yetmezliği ile de ilişkili olabilen, spesifik olmayan bir bulgudur. İlerlemiş hastalıkta tutulum yaygınlaşır ve kötü prognoz göstergesi bal peteği izlenebilir. Akciğer grafisinin interstisyel akciğer hastalığı tanısındaki rolü kısıtlı olup İAH şüphesi olan tüm hastalarda YRBT çekilmelidir (4, 10).

Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları IPF tanısının temelini oluşturur. IPF’de UIP paterni görülmektedir ve tanı için diğer UIP yapan nedenlerin dışlanması gerekmektedir (1,10, 50,64).

Bal peteği 3-10 mm çapında (nadiren daha büyük) kalın duvarlı subplevral kistik lezyonlardır, sıklıkla retiküler patern ve traksiyon bronşektazilerine eşlik etmektedir. Kistler birbiri üzerine yaslanarak çok tabakalı yerleşim göstermektedir, bu özellik amfizem büllelerinden ayırımını sağlar (65, 66). Buzlu cam opasiteleri yaygın değildir ve ince retiküler patern ile birlikte görülmektedir. Yaygın buzlu cam dansitesi IPF için tipik olmayıp akut atak durumunda izlenebilir (1,14,66).

YRBT’de periferik, subplevral bibasiller retiküler opasiteler, bal peteği, traksiyon bronşektazileri ve interseptal kalınlaşma bulguları UIP bulguları olup bu dört bulgunun hepsinin saptanması durumunda “kesin UIP paterni”, bal peteği yok ve diğerleri varsa (alt zonlarda subplevral yerleşimli retikülasyonlar ve traksiyon bronşektazileri) “olası UIP paterni” olarak adlandırılmaktadır (36, 69). UIP paterni IPF dışında kronik hipersensitivite pnömonisi, BDH’ye bağlı interstisyel

pnömoniler gibi diğer kronik fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında da görülebilir. Bu nedenle YRBT’de UIP paterni olan bir hastada ancak tüm diğer nedenler dışlandıktan sonra IPF tanısı konulabilmektedir (50). Olası UIP ise IPF tanısı için yeterli değildir ve histopatolojik inceleme gerekmektedir (5, 10, 44). 2018 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT ortak konsensüsü ile son yıllardaki çalışmalar eşliğinde daha önce 2013’de yayınlanan rehber gözden geçirilerek yenilenmiştir. Bu rehberde göre UIP için YRBT kriterleri özetlenmiştir (Çizelge 2.2) (16).

Çizelge 2.2. UIP için YRBT Kriterleri

UIP	Olası (Probable) UIP
• Subplevral ve bazal ağırlıklı yerleşim • Dağılım sıklıkla heterojendir (Dağılım bazen diffüz, bazen asimetrik olabilir). • Bal peteği ± traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi (hafif buzlu cam, retiküler patern üzerine eklenebilir.)	• Subplevral ve bazal ağırlıklı yerleşim. • Dağılım sıklıkla heterojendir • Periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazisi ile birlikte retiküler patern, • Hafif düzeyde buzlu cam olabilir.
Belirsiz (Indeterminate) UIP	Alternatif tanı
• Subplevral ve bazal ağırlıklı yerleşim • Hafif buzlu cam veya ince retikülasyon (erken UIP paterni) • BT’de dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyolojiyi düşündürmeyecek akciğer fibrozisi	Alternatif tanıları düşündüren aşağıdaki bulguların olması: BT özellikleri: • Kistler • Belirgin mozaik atenüasyon artışı • Buzlu cam baskın olması • Yaygın mikronodüller • Nodüller • Konsolidasyon
	Baskın yerleşim:
	• Peribronkovasküler • Perilenfatik • Üst veya orta lob
	Diğer:
	• Plevral plaklar • Dilate özefagus • Distal klavikula erozyonu • Yaygın lenfadenopati • Plörezi, plevral kalınlaşma

Plevral hastalık IPF’de nadirdir, bu nedenle olması durumunda, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, asbestozis, kalp yetmezliği, ilaca bağlı akciğer hastalığı veya lenfanjitis karsinomatoza gibi alternatif veya eşlik eden bir tanı

olasılığı gözden geçirilmelidir. Üst lobları etkileyen plevral nodüler, idiyopatik plöropulmoner fibroelastoziste görülebilmektedir (66).

Bronkoalveolar Lavaj

ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda, klinik IPF'yi düşündürüp; YRBT paterni olası UIP veya UIP için belirsiz ise, eozinofilik pnömoni, sarkoidoz veya enfeksiyon gibi alternatif tanıları dışlamak için bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının hücresel analizi önerilmektedir (4).

IPF'de BAL bulgularının tanısal değeri yoktur ancak; nötrofil ve eozinofil artışı (ataklarda ve genellikle eozinofil sayısı $< \%10$) saptanabilir (73,74). BAL sıvısının hücresel analizi, IPF'nin kronik hipersensitivite pnömonisinden ayrılmasında faydalıdır. BAL'da lenfosit yüzdesi $> \%20$ olması durumunda hipersensitivite pnömonisinden şüphelenilmelidir (66).

Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi

IPF'de transbronşiyal biyopsinin (TBLB) tanı değeri; alınan örneğin küçük boyutta olması ve ezilme artefaktlarının yüksek olması nedeni ile düşüktür. Sarkoidoz, HP, eozinofilik pnömoni, PLHH, KOP, lenfanjitis karsinomatoza, diffüz alveoler hasar, amiloidoz, pulmoner alveoler proteinozis (PAP), alveolar mikrolitiazis ve kronik berilyum hastalığında tanısal olabilir (4,50).

Transbronşiyal Kriyobiopsi

Transbronşiyal kriyobiopsi, IPF tanısında standart prosedür olmamasına ve literatürdeki heterojen komplikasyon oranlarına rağmen deneyimli merkezlerde yapıldığında güvenli bir yöntem olarak görünmekte ve tanı için yeterli doku örneği sağlamaktadır. Kanama, pnömotoraks ve solunum yetmezliği komplikasyon olarak gelişebilmektedir. Gelecekte yapılacak cerrahi akciğer biyopsisi ve transbronşiyal kriyobiopsinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar sonucunda transbronşiyal kriyobiopsinin standartizasyon ve güvenlik profili netleşecektir (17,50,77).

Cerrahi Biyopsi

IPF tanısı için biyopsiye gerek duyuluyor ise altın standart yöntem, torakoskopik veya torakotomi ile cerrahi biyopsidir. Biyopsi kararı verirken kesin tanı elde etmekle kazanılacak yararın cerrahi girişimle alınacak riskten fazla olmasına dikkat edilmelidir (10).

Cerrahi akciğer biyopsisi, cerrahın uzmanlığına ve tercihinine bağlı olarak video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS, minimal invaziv torasik cerrahi olarak da adlandırılır) veya torakotomi yoluyla yapılabilmektedir (78). İdeal olarak, biyopsi, akciğerin birden fazla lobundan alınır. Cerrahi akciğer biyopsisi hastaların yaklaşık yüzde 89'unda kesin tanı (klinik değerlendirme ve YRBT ile birlikte) sağlar (79).

Akciğer Biyopsisi İçin Hasta seçimi

Klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve YRBT bulguları ile IPF tanısı konulamaz ise cerrahi akciğer biyopsisi düşünülmelidir, karar cerrahi prosedürün risklerine göre değerlendirilmelidir (6). ATS / ERS / JRS / ALAT kılavuzu ve Fleischner Society klavuzu, akciğer biyopsisi hakkındaki kararın multidisipliner bir yaklaşım ile cerrahi kararının alınmasını tavsiye etmektedir (28, 64). ATS / ERS / JRS / ALAT kılavuzu ayrıca aşağıdakileri önermektedir:

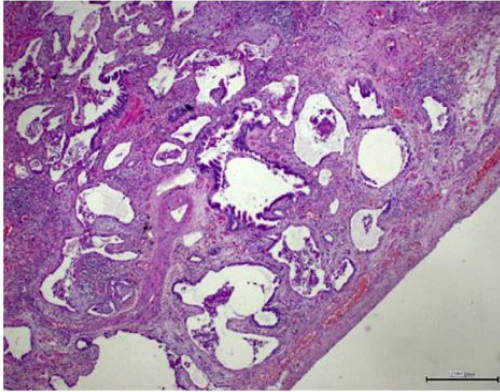
- İAH tespit edilen ve radyolojik ‘muhtemel UIP’, ‘indeterminate UIP’ veya ‘alternatif tanı’ ile uyumlu YRBT paterni olan hastalarda, olası komplikasyonlar (mortalite, kanama, ağrı vb..) değerlendirilerek, hastanın ciddi fizyolojik bozukluğu veya önemli bir komorbiditesi olmadığı sürece cerrahi akciğer biyopsisinin faydaları risklerinden daha fazla görülmektedir.
- Yeni tespit edilen İAH, HRCT modeli; UIP olan hastalar için ise cerrahi biyopsi önerilmemektedir.

IPF, 50 yaşın altındaki hastalarda nadirdir, bu hastaların değerlendirilmesinde cerrahi biyopsi faydalı olabilir; ancak ciddi fizyolojik bozukluğu veya önemli komorbiditesi olan hastalarda, cerrahi biyopsisinin riskleri, IPF tanısı koymanın faydalarından daha fazla görünmektedir (28).

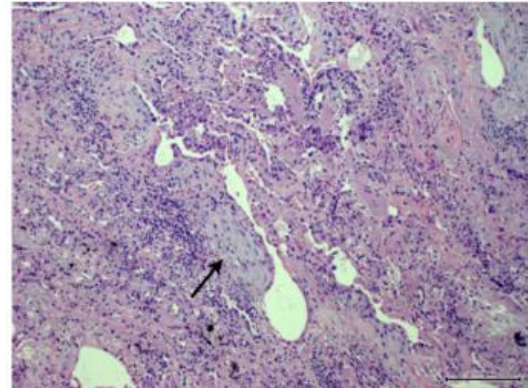
İAH için cerrahi akciğer biyopsisini takiben ölüm riski; ileri yaş, erkek cinsiyet, komorbiditeler, uzun süreli oksijen tedavisi gereksinimi gibi faktörlere bağlıdır ve bu risk faktörleri daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (78, 79).

2.5.5. Histopatoloji

IPF'nin histopatolojik tanısı; yamasal interstisyel fibrozis, bal peteği ve fibroblastik odaktan oluşan UIP'dir. Remodeling, bal peteği ve heterojen tutulum nedeni ile yamasal fibrozis izlenir ve bu değişiklikler normal parankime komşu subplevral ve paraseptal interstisyumunda daha yoğun görünmektedir (mekansal heterojenite). Bronş epiteli ve tip 2 pnömositlerin hiperplazisi sonucunda oluşan inflamasyon hafif düzeyde izlenmekte, interstisyum yamasal olarak lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltre görülmektedir. Fibrotik zon yoğun kollajenden oluşmakta ve periferindeki aktif fibroblastların proliferasyon ile fibroblastik odakları meydana getirmektedir (temporal heterojenite). Bal peteği sıklıkla mukus ve inflamatuvar hücreler ile dolu kistik fibrotik hava alanları ile karakterizedir. İnterstisyumdaki düz kas metaplazisi genellikle fibrozis ve bal peteği alanlarında görülmektedir (10).



Şekil 2.5. Subplevral alanda fibrozis ile çevrili çok sayıda bal peteği kistler (H&E,×40).

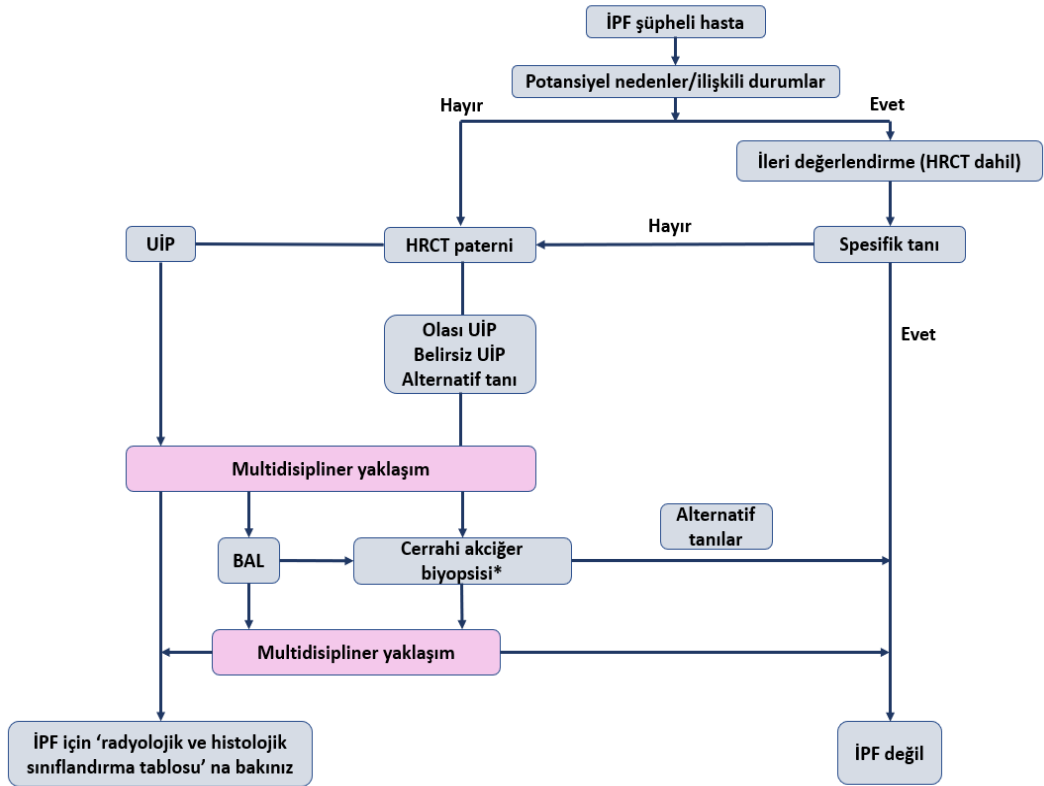


Şekil 2.6. Fibroblastik odak (H&E, ×200).

2.6. Tanı Algoritmaları

IPF, idiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen alt türü olup tanı için aşağıdaki basamaklar uygulanmalıdır (Şekil 2.7) (10,11).

- İleri yaş (>50 yaş) hastalarda sigara öyküsü, açıklanamayan ilerleyici dispne ve/veya radyolojik infiltrasyonlar, bibaziler velkro raller, çomak parmak varlığında IPF düşünülmelidir.
- Akciğer grafisi bulguları hastalığa spesifik olmayıp IPF şüphesi mevcut ise HRCT çekilmelidir.
- Hipersensitivite pnömonisi, BDH, pnömokonyoz, ilaç toksisitesi veya radyoterapi gibi iyatrojenik nedenler açısından değerlendirilmelidir.
- Hikaye, fizik muayene ve / veya laboratuvar bulguları ile IAH etiyojisi saptanırsa IPF dışlanmalıdır.
- YRBT’de saptanan bütün radyolojik paternler (UIP paterni dahil) , klinik ve histopatolojik bulgular ile tecrübeli bir radyolog ve patoloğun da bulunduğu multidisipliner bir yaklaşım ile IPF tanısı konulmalıdır .



Şekil 2.7. IPF İçin Tanısal Algoritma

ATS / ERS / JRS / ALAT klavuzunda YRBT paterni ve histopatolojik paterne göre tanı kriterleri güncellenmiştir (Çizelge 2.3).

IPF Şüphesi		Histopatolojik Patern			
		UIP	Olası UIP	Belirsiz UIP	Alternatif Tanılar
YRBT Paterni	UIP	IPF	IPF	IPF	IPF Dışı Tanı
	Olası UIP	IPF	IPF	IPF (Olası)*	IPF Dışı Tanı
	Belirsiz	IPF	IPF (Olası)*	Belirsiz**	IPF Dışı Tanı
	Alternatif Tanı	IPF (Olası)* / IPF Dışı Tanı	IPF Dışı Tanı	IPF Dışı Tanı	IPF Dışı Tanı

Çizelge 2.3. IPF tanısı için HRCT ve histopatolojik paterne göre değerlendirme

- Bu kılavuza göre histopatolojik patern UIP olup YRBT paterni UIP, ‘olası UIP’, ‘belirsiz UIP’ veya histopatolojik patern olası UIP olup YRBT paterni UIP veya ‘olası UIP’ ise hasta IPF kabul edilir. Histopatolojik patern ‘belirsiz UIP’, YRBT paterni UIP ise hasta IPF kabul edilmelidir.
- Histopatolojik patern UIP, YRBT paterni ‘alternatif tanı’ ise histopatolojik patern ‘olası UIP, YRBT paterni ‘belirsiz UIP’ ise, histopatolojik patern ‘belirsiz UIP’, YRBT paterni ‘olası UIP’ ise hasta ‘IPF olası’ tanıdır ve şu kriterler varlığında multidisipliner yaklaşık ile IPF tanısı koyulması önerilmektedir:
 - 50 yaş üzeri erkek veya 60 yaş üzeri kadında orta-şiddetli (lingula da lob olarak sayılırsa dört veya daha fazla lobta hafif; iki veya daha fazla lobda) bronşektazi/bronşiolektazi olması ,
 - HRCT’de yoğun (>%30) retikülasyon ve yaş >70 olması,
 - BAL sıvısında artmış nötrofil ve/veya lenfosit düzeylerinin olmaması.
- Histopatolojik patern ‘belirsiz UIP’, YRBT paterni de ‘belirsiz UIP’ ise , tanı ‘belirsiz’ kabul edilir ve
 - Uygun/yeterli biyopsi olmadan IPF olması olası değildir.

- Uygun/yeterli biyopsi ile multidisipliner tartışma ve/veya ek konsültasyon sonrasında daha spesifik bir tanıya yeniden sınıflandırılabilir.
- Histopatolojik patern olası UIP, ‘belirsiz UIP’ olup YRBT paterni ‘alternatif tanı’ ise ve YRBT paterni ne olursa olsun histopatolojik patern ‘alternatif tanı’ ise IPF dışlanır, hasta IPF dışı tanı kabul edilir.

2.7. Prognoz ve İzlem

IPF’de mortalite belirlenmesi amacıyla D u-Bois prognostik index, GAP (Gender, Age & Physiology) indeks, modifiye GAP indeks, longitudinal GAP ve ROSE skorlaması geliştirilmiştir.

GAP indeksinde; cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO değerlendirilir. Modifiye GAP’ta ise DLCO yerine radyolojik değişkenleri içermiştir ve HRCT’deki fibrozis ölçüsünü dikkate alınarak nicel bir skorlama sistemi vasıtasıyla retikülasyon ve bal peteği şekillerini değerlendirilmektedir. Longitudinal GAP skorlamasında GAP indeksine; solunum nedenleri nedeniyle hastaneye yatış ve 24. haftada % FVC’deki değişiklikleri ilave edilmiştir. Tanı sırasındaki GAP kullanımı ve hastanın takibindeki longitudinal GAP ile birlikte IPF’de mortalite risk tahmininde kullanılabileceği düşünülmektedir. Komposid fizyolojik indeks (CPI); FEV1 , FVC, DLCO ve YRBT’deki yaygınlık değerlendirilir, yapılan çalışmalarda mortaliteyi gösteren bir indekstir. Ancak, bu ölçeklerin hiçbirini güvenilir bir şekilde destekleyecek yeterli bilimsel kanıt yoktur; bu nedenle, bugüne kadar, hiçbir IPF yönetiminde ve terapötik kararlar için sistematik kullanımlarını içeren herhangi bir klinik kılavuz bulunmamaktadır (88).

Takipte hastanın fonksiyonel durumu değerlendirilmelidir. Bunun için FVC, DLCO, 6 DYT, pulseoksimetre ile oksijen saturasyonu ölçümleri yapılmalıdır. YRBT ve ekokardiyografi takibi ile ilgili net bir aralık yoktur. Erken hastalık evrelerinde, hasta takibi genellikle üç ila altı aylık aralıklarla yapılır. Bununla birlikte, daha ileri veya hızlı ilerleyen hastalığı olan hastalarda, her üç ayda veya daha kısa bir sürede daha yakın takip edilmesi önerilmektedir (50).

IPF’ de kötü prognoz kriterleri klinik, morfolojik ve fizyolojik olmak üzere ayrılmıştır (10) (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. IPF’de kötü prognoz kriterleri

KLİNİK	MORFOLOJİK	FİZYOLOJİK
Demografik Özellikler	YRBT	Solunum Fonksiyon Testi
-İleri yaş (>50) -Erkek cinsiyet	Fibrotik bulguların geniş ölçekte olması	-Düşük FVC (özellikle < %50) -Düşük DLCO (özellikle < %35) -FVC’de 6-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş
Semptomlar		
-Nefes Darlığının Şiddeti -Öksürük		
Fizik Muayene		
Düşük beden kitle indeksi (<25 kg/m ²)		
Komorbiditeler	Cerrahi Akciğer Biyopsisi	Altı Dakika Yürüme Testi
-Akciğer kanseri -Kardiyak hastalıklar -Pulmoner hipertansiyon	Fibroblastik odakların yaygınlığı	-Kısa yürüme mesafesi -Yürüme mesafesinde altı ayda 50 m veya daha fazla azalma -Desatüre olma (SpO ₂ < %90)
Akut Solunumsal Kötüleşme		
-Akut alevlenme -Solunumsal nedenlerle hastaneye yatış		

Erkek cinsiyet ve 50 yaş üzeri şiddetli öksürük , nefes darlığı bulunması, fizik muayenede düşük beden kitle indeksi saptanması (< 25 kg/m²) ,eşlik eden komorbiditelerin varlığı, ve akut alevlenmeler kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Morfolojik olarak YRBT’de fibrotik bulguların geniş ölçekte olması ve cerrahi biyopside fibroblast odakların yaygınlığı kötü prognoz ile ilişkilidir.

Fizyolojik parametrelerde, solunum fonksiyon testinde FVC < %50, DLCO < %35 olması, FVC’de 6-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş olması, DLCO’da 6-12 ayda %15 veya daha fazla düşüş olması, 6 DYT’de kısa yürüme mesafesi (özellikle < 250m) veya 6 ayda 50 m veya daha fazla düşme olması ve 6 DYT’de desatürasyon saptanması kötü prognoz ile ilişkilidir (10).

2.8. Hastalığın Akut Alevlenmesi

IPF akut alevlenme yüksek mortaliteye sahip olan IPF’nin klinik seyri değişkendir. Hangi hastanın ne zaman kötüleşeceğini önceden tahmin etmek güçtür. IPF akut atak sıklığı çalışmalardaki standart bir tanımın olmaması, çalışma

popülasyonu ve tasarımındaki farklılıklar nedeniyle değişken olup %10-20 arasındadır (23, 87).

Önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Hastaların yaklaşık yarısı alevlenmede kaybedilmektedir. IPF akut alevlenme tanımı; yeni yaygın alveoler anormallik ile karakterize akut, klinik olarak anlamlı solunum bozukluğu olmasıdır.

Tanı kriterleri: bir ay içinde dispne de kötüleşme, gaz değişim bozukluğu (PaO₂/ FiO₂ azalması) veya hipoksi, radyolojik yeni infiltrasyon, akut alevlenme yapacak diğer nedenlerin (pnömotoraks, plevral effüzyon, pulmoner emboli, enfeksiyon) dışlanmasıdır. IPF alevlenme tedavisinde kortikosteroid önce yüksek doz (pulse), ardından azalan dozlarda oral verilmesi önerilmektedir (87). Stabil IPF tedavisinde kortikoterapiye immünsüpresif ajan eklemenin yeri olmasa da siklosporin A, takrolimus, siklofosfamid (IV bolus, henüz destekleyen pek kanıt yok), azatiyopürin veya sivelestat uygulanmaktadır. Recombinant Human Thrombomodulin (rhTM)'nin siklosporin A ve/veya pulse ve idame oral kortikoterapiye eklenmesi IPF-akut alevlenmesinde düşük mortalite ilişkili olarak bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyine bakılarak antibiyotik başlanmasına karar verilebilir. Destek tedavisi olarak oksijen, NIMV gerektiğinde ECMO uygulanması önerilmektedir (8,88,-90).

2.9. IPF Tedavisi

Tedavinin tarihsel seyrinde, IPF'nin inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğünden kortikosteroidler, immünsupresan ilaçlar ve sitotoksik ilaçlar kullanılmıştır. Ancak immünsupresan ilaçların tedavide etkisiz olduğu saptanmıştır (17). Son yıllarda antifibrotik tedavinin kullanıma girmesi ile hastalığın progresyona kadar geçen sürede ve sağkalım süresinde iyileşme gözlenmiştir (18). Antifibrotik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanibin kullanılmaya başlaması ile tedavi yaklaşımı tamamen değişmiştir. Bu ilaçlar, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatmakta ve sağkalım süresini uzatmaktadır. ATS / ERS / JRS/ ALAT konsensüsü ile 2011'de yayınlanan IPF tedavi rehberi 2015'de tekrar gözden geçirilmiş ve bazı değişiklikler yapılmıştır (5,10). 2015 IPF tedavi rehberi;

- Antikoagülan kullanılmaması (güçlü öneri, etki tahminlerinde düşük

güvenirlik)

- Tirozin Kinaz İnhibitörü Imatinib kullanılmaması (güçlü öneri, etki tahminlerinde orta derecede güven)
- N- asetilsistein, azatiyopürin ve prednizon kombinasyonu kullanılmaması (güçlü öneri, etki tahminlerinde düşük güvenilirlik)
- PHT varlığında ya da yokluğundan bağımsız olarak Endotelin Reseptör Antagonisti Ambrisentan kullanılmaması (güçlü öneri, etki tahminlerinde düşük güvenilirlik)
- Tirozin Kinaz İnhibitörü olan Nintedanib kullanılması (şartlı öneri, etki tahminlerinde orta derecede güvenilirlik)
- Pirfenidon kullanılması (şartlı öneri, etki tahminlerinde orta derecede güvenilirlik)
- Düzenli anti-asit tedavisi kullanılması (şartlı öneri, etki tahminlerinde çok düşük güven)
- Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü Sildenafil kullanılmaması (şartlı öneri, etki tahminlerinde orta derecede güvenilirlik)
- Bosentan veya macitentan, Endotelin Reseptör Antagonistleri (ER-A ve ER-B) kullanılmaması (şartlı öneri, etki tahminlerinde düşük güvenilirlik).
- N- asetilsistein monoterapisi kullanılmaması (şartlı öneri, etki tahminlerinde düşük güven) önerilmektedir.
- Tek ve bilateral akciğer transplantasyonu ve
- PHT tedavisine ilişkin bir öneride bulunulmamıştır.

2.9.1. Farmakolojik Tedaviler

IPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanib yeni tedavi olanağı sunmakla birlikte, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatmakta ve hastalığın kötüleşmesini yavaşlatarak ve sağkalım süresini uzatmaktadır (10,90).

Nintedanib

Nintedanib bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Antifibrotik etkiyi Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR), Fibroblasts Growth Factor Receptor (FGFR) ve Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)'ü inhibe ederek, fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı matriks yapımını önleyerek sağlar (91).

Fibrojenik büyüme faktörlerinin (PDGFR, FGFR, VEGFR) ekspresyonuna aracılık eden tirozin kinazlar için bir reseptör bloke edici ajan olan nintedanib, IPF'de hastalığın ilerleme hızını yavaşlatmaktadır (92,93).

Nintedanib dozu, yaklaşık 12 saat arayla günde iki kez 150 mg'dır. Karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin) nintedanib başlatılmadan önce değerlendirilmelidir; orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda nintedanib tedavisi başlanmamalıdır. İlaça başladıktan sonra, karaciğer fonksiyon testleri üç ay boyunca ayda bir, daha sonra her üç ayda bir tetkik edilmeli ve klinik olarak belirtildiği şekilde tekrarlanmalıdır. Karaciğer enzim yükselmeleri için doz modifikasyonu veya ilacın bırakılması gerekli olabilir. Üreme çağındaki kadınlarda tedaviye başlamadan önce bir gebelik testi yapılmalıdır ve son dozdan en az üç ay sonrasına kadar gebe kalmaktan kaçınılmalıdır (94).

Nintedanib, P-glikoprotein ve CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri ile etkileşime girer ve ayrıca antikoagülan alan hastalarda kanama riskini artırabilir. Ayrıca nintedanib ile ilişkili en sık görülen yan etkiler ishal (% 62), mide bulantısı (% 24), kusma (% 12) ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmedir (%14) (95). İshal, hastaların % 11'inde kalıcı doz azalmasına ve % 5'inde ilacın kesilmesine yol açmıştır. Klinik çalışmalarda, ishalin hidrasyon ve ishal önleyici ilaçlarla (örn. Loperamid) tedavi edildiği halde bazen dozun günde iki kez 100 mg'a düşürülmesi gerektiği belirtilmektedir. Eğer düşük doz da tolere edilmezse tedavinin kesilmesi gerektiği belirtilmektedir (95).

Klinik çalışmalarda nintedanibin en önemli etkinliği, akciğer fonksiyonundaki düşüş oranında azalma ve ilk alevlenmeye kadar geçen sürede uzama olarak saptanmıştır (91-97). Nintedanib, daha hafif hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında, daha ilerlemiş hastalığı olan hastalar arasında solunum

fonksiyon testlerindeki düşüşü yavaşlatmada benzer bir etkiye sahip görünmektedir. Bununla birlikte çalışmalarda, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde artış saptanmamıştır ve yan etkiler sıktır, bu da tedavinin yüksek oranda kesilmesine neden olmaktadır.

Harari ve ark. tarafından yapılan, ağır IPF'li 41 hastayı içeren çalışmada ($FVC \leq \% 50$ ve / veya $DLCO \leq \% 35$) tedavi başlangıcından önceki altı ay ile nintedanib tedavisi sırasında akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü karşılaştırılmıştır. $DLCO$ 'daki düşüş, nintedanib tedavisi sonrası tedavi öncesi döneme göre daha düşük saptanmıştır; ancak FVC düşüşünde anlamlı fark saptanmamıştır (97).

Pirfenidon

IPF'deki başlıca patolojik bulgular; fibroblast odakları, kollajen birikimi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Pirfenidon, TGF-B ile uyarılmış kolajen sentezini inhibe eden, hücre dışı matriksi azaltan ve in vitro fibroblast proliferasyonunu bloke eden bir antifibrotik ajandır (98,99).

Pirfenidon dozu, üç bölünmüş dozda günde 40 mg / kg (günde maksimum 2403 mg)'dir. Pirfenidon, günde üç kez 267 mg (1 kapsül) dozunda başlanır. Bir hafta sonra, doz günde üç kez 534 mg'a (iki kapsül) ve ikinci haftadan sonra günde üç kez 801 mg (üç kapsül) tam doza yükseltilir. Pirfenidon her zaman yemekle birlikte alınmalıdır.

En yaygın yan etkiler arasında döküntü (% 30), fotosensitivite (% 9), mide bulantısı (% 36), ishal (% 26), abdominal rahatsızlık (% 24), dispepsi (% 19), iştahsızlık (% 13) ve yorgunluktur (% 26) (100). İlacı öğünlerden sonra almak gastrointestinal yan etkileri iyileştirebilir. Diğer potansiyel yan etkiler arasında ishal, kabızlık, kaşıntı, kuru cilt, hiperpigmentasyon, baş ağrısı ve halsizlik bulunur (83).

İlaca bağlı hepatotoksisite ortaya çıkabilir ve karaciğer fonksiyon testlerindeki (KCFT) hafif yükselmelerden ciddi veya ölümcül karaciğer hasarına kadar değişebilir (85). KCFT tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla (örn. Yaklaşık olarak ilk altı ay boyunca ayda bir ve daha sonra üç aylık aralıklarla ve klinik olarak belirtildiği gibi) kontrol edilmelidir (100). ALT ve AST'deki yükselmeler, dozun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirebilir. Güçlü

veya orta dereceli CYP1A2 inhibitörlerinin (örn. Fluvoksamin, siprofloksasin) varlığında pirfenidon dozu azaltılmalıdır (100).

IPF'li hastaların dahil edildiği bir çalışmada 1 yıllık takipte, pirfenidon grubundaki hastaların tahmini FVC yüzdesinin, plasebo grubuna kıyasla % 48 azaldığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise tedavi ile ortaya çıkan idiyopatik pulmoner fibroz ile ilişkili mortalitede azalma görüldüğü belirtilmiştir (86).

Antifibrotik Tedaviye İlişkin Genel Öneriler

- IPF'de klinik seyrin nasıl olacağı belirlenemez. Gerçek yaşam verilerine bakıldığında, bazı ileri evre hastalarda yıllık FVC kayıplarının kimi hastada yavaş, kimi kliniği hafif hastalarda ise çok hızlı olduğu görülmektedir ve FVC kaybının fazla olmasının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda, ilaç yanıtının hastalığın evresi ile ilişkili (FVC > %70 olanlarla, < %70 olanlar arasında fark yok) olmadığı görülmüştür (89, 90). Bu nedenle hastalığın erken ve ileri evrelerinde dahi antifibrotik tedavinin başlanması faydalı olduğu belirtilirken, özellikle ağır grup için elde yeterli veri olmaması nedeniyle bu grupta tedavi verilmesi olgu bazında değerlendirilmesi önerilmektedir (10,90).

- Ağır IPF hastalarında antifibrotik ilaçların kullanılmasını destekleyen kanıtlar azdır ve ülkemizde bu ilaçların ağır grupta kullanım endikasyonu yoktur.

- Antifibrotik ilaç alan hastalar, tedavinin devam kararı için altı ayda bir SFT ile değerlendirilmelidir. Tedavinin birinci yılı sonunda, tedavi başlangıcına göre FVC'de artış elde edilen, stabil kalan ya da %10'dan daha az kayıp gösteren olgularda tedavi başarılı kabul edilir ve ilaca devam edilir (98).

2.9.2. Nonfarmakolojik Tedaviler

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

Dinlenme konumunda hipoksemi ve egzersiz sırasında desatürasyon (6 DYT sırasında $SaO_2 \leq \%88$) prognozu olumsuz etkileyen faktörler olup uzun süreli oksijen tedavisinin IPF tedavisindeki yeri ile ilgili çok çalışma yoktur. Ancak yaşam kalitesini arttırdığı bilindiğinden IPF'de farmakolojik tedavisinin yanı sıra önerilmektedir (89).

Mekanik Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan IPF hastalarında mortalite çok yüksek saptanmıştır ($> \%90$). Bu yüzden öncelikle yüksek akımlı oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon desteği önerilmekte ve hastalar enfeksiyon, kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve hiperkapnik solunum yetmezliği nedenleriyle hastaneye yatmışlarsa ve noninvaziv mekanik ventilasyon sonuç vermemişse, invaziv mekanik ventilasyon uygulanması önerilmektedir (99).

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon, psikososyal yardım, hastalık hakkında bilgilendirme eğitim ve beslenme önerileri, IPF hastalarının yaşam kalitesini arttıran destek yaklaşımlarıdır. Başlangıç fonksiyonel durumu kötü olanlarda daha da etkili ve gerekli olabilir (102).

2.9.3. Akciğer Transplantasyonu

IPF, akciğer transplantasyonu için yapılan sevkler arasında en sık görülen interstisyel akciğer hastalığıdır ve akciğer transplantasyonu yapılan ikinci en sık hastalıktır (84). IPF için akciğer transplantasyonunu takiben hayatta kalma süresi yaklaşık 5,2 yıl olarak saptanmıştır.

Ek hastalığı ve mutlak kontrendikasyonu olmayan her orta-ağır IPF hastasına transplantasyon tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır (8). Transplantasyon kriterleri; altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de $\geq \%10$ ya da DLCO $\geq \%15$ azalma, O₂ desatürasyonu (SaO₂ $< \%88$), 6 DYM < 250 m, altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin >50 m azalması, pulmoner hipertansiyonun eklenmesi, akut alevlenme, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatırır (98).

IPF'li hastalar, nakil bekleme listesindeki tanı grupları arasında en yüksek ölüm oranına sahip hasta grubu olup tedaviye yanıt belirlenmeden önce de sevk düşünülmelidir (80-82,104). United Network for Organ Sharing (UNOS) sisteminde nakil için öncelik, tıbbi aciliyet ve Akciğer Tahsis Skoru (ATS) kullanılarak belirlenir. Skorlar, 1'den 100'e kadar ölçeklendirilir; daha yüksek puanlar, daha yüksek aciliyeti temsil eder.

TAT veya BAT'dan sonra spirometrik değerlendirmeler, akciğer hacimleri, difüzyon kapasitesi ve oksijenasyonun önemli ölçüde iyileştiğini ve bu durumun komplikasyon gelişmeyen alıcıların uzun süreli takibinde de sürdürüldüğü belirtilmiştir (108-111). Meyers ve ark. yaptığı çalışmada, BAT alıcılarında transplantasyondan bir yıl sonra TAT alıcılarında, birinci saniyedeki ortalama zorlu ekspiratuar hacim (FEV 1)'in daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (2,25'e karşı 2,00 litre) (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, kesitsel şekilde tasarlanmış, tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Örneklemi ve Zamanı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine 01 Ocak 2015 – 31 Aralık 2020 yılları arasında başvurup, IPF tanısı alan hastalar, hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı.

3.3. Araştırmaya Alınma Kriterleri

18 yaş üzeri, asemptomatik veya öksürük, dispne veya diğer solunumsal semptomlar ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş, öncesinde bilinen İAH tanısı olmayan, 2013/2018 ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunun güncel ortak rehberine göre radyolojik, klinik ve/veya histopatolojik olarak IPF tanısı alan hastalar araştırmaya dahil edildi (16).

3.4. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar,
- Göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş; ancak, radyolojik, klinik ve/veya histopatolojik olarak idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı ekarte edilmiş, ve / veya IPF dışı, diğer interstisyel akciğer hastalıklarından herhangi birisinin tanısını alan hastalar,
- Belirtilen tarihlerde hastanemiz göğüs hastalıkları poliklinik başvurusu öncesinde, farklı bir merkezde klinik, radyolojik ve/veya histopatolojik olarak IPF tanısı almış olan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5. Verilerin Toplanması

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine 01.01.2015 ve 31.12.2020 tarihleri arasında interstisyel akciğer hastalığı şüphesi ile başvuran hastalar değerlendirildi. Göğüs hastalıkları polikliniğinden romatoloji poliklinik konsültasyonu istenen 851 hasta hastane

otomasyon sisteminden tarandı. Bu hastaların 558'inin interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı mevcuttu. Bunların 226'sına İAH tanısı konulduğu ve bunların da 76'sının IPF tanısı aldığı saptandı. Eş zamanlı olarak hastane otomasyon sisteminden ICD-10 kodu; j84.1 (interstisyel akciğer hastalığı , fibrozisli) tanısını alan toplam 278 hasta tarandı. Bunların 103'ü IPF tanılı idi. 9 hasta her iki listede de bulunmaktaydı. Hermansky Pudlak sendromu tanısı alan 1 hasta ve IPAF tanısı alan 2 hasta çalışmaya dahil edilmedi. IPF tanılı toplam 167 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalarının demografik ve klinik özellikleri (yaş, başvuru semptomu, aile öyküsü, mesleki ve çevresel maruziyetleri, sigara içme öyküsü , mevcut hastalıkları ve ilaç kullanımı, solunum sistemi muayene bulguları, çomak parmak varlığı) kaydedildi (Ek-1). SFT, YRBT bulguları, fiberoptik bronkoskopi ve \ veya cerrahi biyopsi yapıp yapılmadığı ve yapıldı ise sıvı bazlı sitoloji ve patoloji sonuçları, klinik, radyolojik ve\veya histopatolojik tanı alma şekli, tanıyı konsey kararı ile alıp almadığı, tedavi başlanıp başlanmadığı, tedavi başlandı ise IPF'ye yönelik hangi farmakolojik tedavi başlandığı ve tedavi sonrası yan etki gelişip gelişmediği ve yan etki gelişti ise hangi yan etkilerin geliştiği, yan etki ile mücadelede neler yapıldığı ve hastaların takip süreleri ve ölüm bilgisi değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. SFT, Care Fusion, Masterscope, Germany spirometri cihazı ile 2019 ATS/ERS kılavuna uygun yapıldı. Üç kez üst üste yapılan manevradan en yüksek olan FVC litre ve yüzde değerleri kaydedildi. Hastaların ölüm bilgilerine Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS)'den ulaşıldı.

3.6. Etik Kurul Onayı

Araştırmamız, 'Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' tarafından, 28.04.2021 tarih ve 2012-KAEK-20 70904504/235 sayılı ve tarihli karar ile onaylanmış olup; bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür.

3.7. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile normallik analizleri yapılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları için T Testi, üç

grup ve üzerindeki karşılaştırmaları için Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA Testi) kullanılmıştır. Bu karşılaştırmalarda ileri testler (post-hoc) LSD testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları için Mann Whitney U Testi, üç grup ve üzerindeki karşılaştırmaları için Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Bu karşılaştırmalarda ileri analizler için ise Mann Whitney U Testi, kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-Kare Testi, ölçekler arası doğrusal ilişki Pearson Korelasyon Testi kullanılarak yapılmıştır. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 167 IPF hastası dahil edildi. IPF hastalarının yaş ortalaması $67,64 \pm 8,22$ yıl olup, %80,2'si (n=134) erkekti. 33 kadın hastanın 11'i (%33,3), 65 yaşın altında olup 22'si (%66,6) 65 yaş ve üzeri idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 67,6 olarak saptandı. 134 erkek hastanın 48'i (%35,8) 65 yaşın altında olup 86 hasta (%64,2) 65 yaş ve üzerinde idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 67,6 olarak saptandı. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları benzer saptanmıştır.

Hastaların %22,7'si (n=29) çiftçi olup, %4,2'sinde (n=7) aile öyküsü, %9,0'unda (n=15) asbest öyküsü, %9,6'sında (n=16) biomass öyküsü %5,4'ünde ise (n=6) evde hayvan besleme öyküsü mevcuttu (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	N (%)		N (%)
Cinsiyet		Aile öyküsü	
Kadın	33 (19,8)	Var	7 (4,2)
Erkek	134 (80,2)	Yok	143 (86,1)
Toplam	167 (100,0)	Bilinmiyor	16 (9,6)
		Toplam	166 (100,0)
Meslek		Biomass öyküsü	
Ev hanımı	23 (18,0)	Var	16 (9,6)
Memur	23 (18,0)	Yok	120 (72,3)
Doktor	2 (1,6)	Bilinmiyor	30 (18,1)
Çiftçi	29 (22,7)	Toplam	166 (100,0)
Esnaf	20 (15,6)		
İşçi	12 (9,4)		
Şoför	11 (8,6)		
Diğer	8 (6,3)		
Toplam	128 (100,0)		
Asbest öyküsü			
Var	15 (9,0)		
Yok	123 (74,1)		
Bilinmiyor	28 (16,9)		
Toplam	166 (100,0)		

33 kadın hastanın 2'si çiftçi, 23'ünün ev hanımı olduğu saptandı. Erkek hastaların 27'si çiftçi, 12'si işçi, 2'si marangoz, 1'i itfaiyeci idi ve 4'ü seracılık yapmaktaydı. İşçi olan 12 hasta incelendiğinde; 1'i beyaz maden ocağında çalışmakta, 1 asfalt işçisi, 2 maden işçisi, 1 fabrika işçisi, 2 demir işçisi, 1 inşaat işçisi, 1 cam işinde çalışmakta olduğu tespit edildi. Erkek hastaların %44,6'sının IPF için risk faktörü olduğu bilinen mesleksel maruziyeti mevcuttu, bu oran kadınlarda %,8 olarak saptanmıştır.

IPF hastalarının %73,3'ünde (n=121) en az bir komorbidite mevcuttu. Hastaların %32,1'inde diabetes mellitus (n=53), %40,0'ında (n=66) hipertansiyon, %11,5'inde (n=19) hiperlipidemi, %22,4'ünde (n=37) koroner arter hastalığı, %7,3'ünde (n=12) koroner bypass, %16,4'ünde (n=27) malignite, %10,9'unda (n=18) astım, %15,8'inde (n=26) KOAH tanısı mevcuttu (Çizelge 4.2).

Malignite mevcut 16 hastanın 14'ünün erkek olduğu saptandı (%87,5) ve bu hastalarda solunum yolu maligniteleri hakimdi (%25) (2 akciğer kanseri, 2 bronş kanseri, 1 nazofarenks kanseri , 1 larinks kanseri).

Çizelge 4.2. Hastaların komorbidite durumları

	N (%)		N (%)
Komorbidite		Koroner Arter Hastalığı	
Var	121 (73,3)	Var	37 (22,4)
Yok	44 (26,7)	Yok	128 (77,6)
Diabetes Mellitus		Koroner Bypass	
Var	53 (32,1)	Var	12 (7,3)
Yok	112 (67,9)	Yok	153 (92,7)
Hipertansiyon		Malignite	
Var	66 (40,0)	Var	16 (9,5)
Yok	99 (60,0)	Yok	138 (83,6)
Hiperlipidemi		Obstruktif Akciğer Hastalığı	
Var	19 (11,5)	Astım	18 (10,9)
Yok	146 (88,5)	KOAH	26 (15,8)
		Yok	120 (72,7)
		Toplam	164 (100,0)

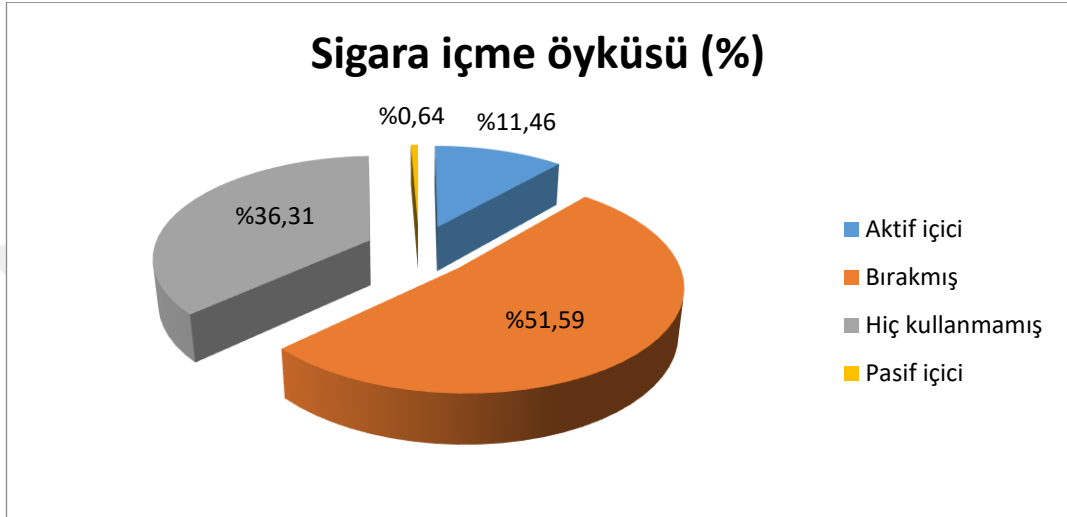
IPF hastalarının %73,3'ünün (n=121) en az bir ilaç kullandığı saptandı. Antihipertansif ilaç kullanan hastaların oranı %25,1 (n=42) iken, oral antidiyabetik kullanan hastaların oranı %13,2 (n=22), insülin kullanan hastaların oranı %4,2 (n=7), antihiperlipidemik kullanan hastaların oranı %10,8 (n=18), antiagregan kullanan hastaların oranı %22,8 (n=38), antiaritmik kullanan hastaların oranı %13,8 (n=23) ve inhaler kullanan hastaların oranı ise %12,6 (n=21) olarak saptandı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Hastaların ilaç kullanma durumları

N (%)		N (%)	
İlaç kullanımı		Antihiperlipidemik	
Var	121 (73,3)	Var	18 (10,8)
Yok	44 (26,7)	Yok	149 (89,2)
Antihipertansif		Antiagregan	
Var	42 (25,1)	Var	129 (77,2)
Yok	125 (74,9)	Yok	
Oral Antidiyabetik		Antiaritmik	
Var	22 (13,2)	Var	144 (86,2)
Yok	145 (86,8)	Yok	23 (%13,8)
İnsülin		İnhaler Bronkodilatör	
Var	7 (4,2)	Var	21 (12,6)
Yok	160 (95,8)	Yok	146 (87,4)

Hastaların ortalama sigara içme miktarı 20 paket/yıl (minimum= 0 - maksimum= 100) olarak saptandı. 20 paket/yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranı %45,4 olarak bulundu. Hastaların %36,31'inin hayatında hiç sigara kullanmadığı; %51,59'unun sigarayı bıraktığı, %0,64'ünün pasif içici, %11,46'sının ise halen sigara içmekte olduğu görüldü (Şekil 4.1). 33 kadın hastanın 9'unun (%27,2) sigara öyküsü mevcut olup, 8'i sigarayı bırakmıştı ve 1'i aktif içici idi. 26 hasta (%78,7)

hiç sigara kullanmamıştı. 133 erkek hastanın ise 89'unun (%66,9) sigara öyküsü mevcuttu, bu hastaların 72'si sigarayı bırakmış olup 17's aktif içici idi. 34'ü (33,1) hiç sigara kullanmamıştı. Sigara içme oranlarının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (%66,9 vs %27,2) (Şekil4.1).



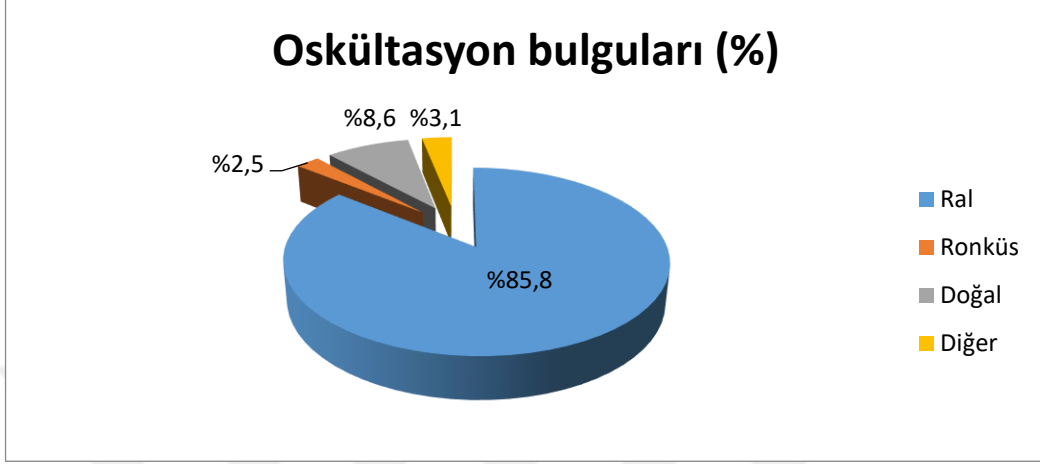
Şekil 4.1. Hastalara ait sigara içme öyküsü

IPF hastalarının şikayetlerine bakıldığında, %47,9'unda (n=78) öksürük, %54,0'ünde (n=88) nefes darlığı, %6,1'inde (n=10) balgam, %6,1'inde ise (n=10) göğüs ağrısı, %6,1'inde (n=10) diğer semptomlar mevcuttu (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. IPF hastalarının başvuru semptomları

Öksürük		Nefes darlığı	
Var	78 (47,9)	Var	88 (54,0)
Yok	85 (52,1)	Yok	75 (46,0)
Balgam		Göğüs ağrısı	
Var	10 (6,1)	Var	10 (6,1)
Yok	153 (93,9)	Yok	153 (93,9)

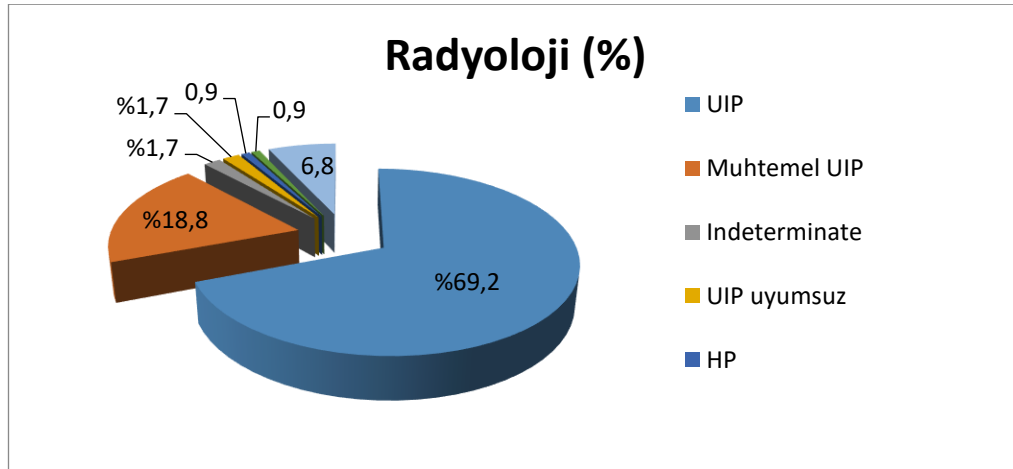
Hastaların oksijen saturasyonu (yüzde) ortalamasının $94,72 \pm 4,48$ olduğu tespit edilmiş olup oskültasyonda hastaların %85,8’inde “ral”, %2,5’inde ise “ronküs” duyuldu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Solunum sistemi oskültasyon bulguları

Fizik muayenede clubbing görülme oranı %14,6 (n=23) olarak saptandı.

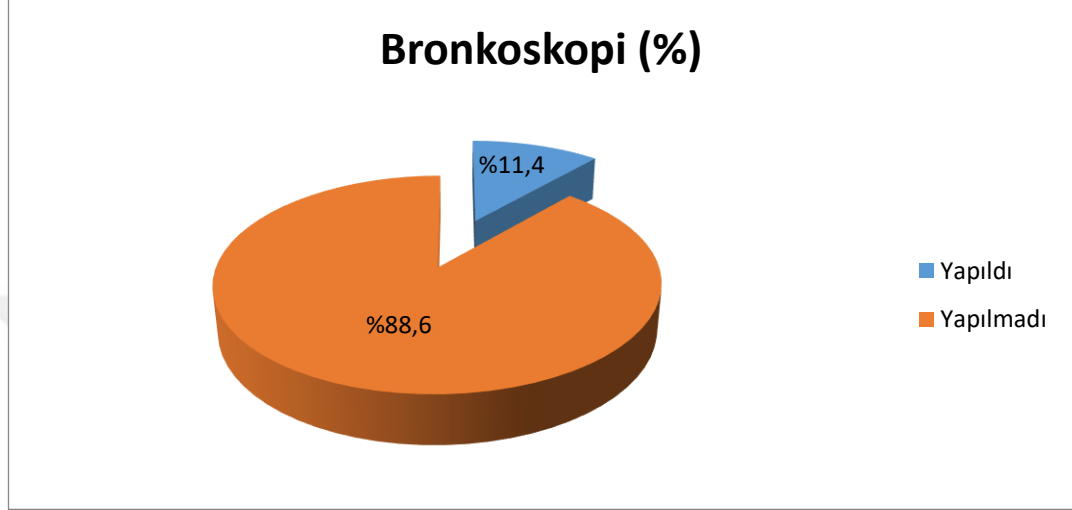
Radyolojik değerlendirmede YRBT bulgularına bakıldığında, hastaların %69,2’sinin (n=81) UIP paterni olduğu, %18,2 (n=22) hastanın ‘muhtemel UIP’ olduğu, 2 hastanın (%1,7) ‘Indeterminate UIP’ , 2 hastanın (%1,7) ‘UIP uyumsuz’ patern olduğu saptandı. Hastaların (%0,9)’unun YRBT paterninin hipersensitivite pnömonisi, (%0,9)’unun kombine amfizem fibrozis (% 6,8) paterni içerdiği tespit edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastalara ait radyolojik bulguların dağılımı

Hastaların hepsi romatolojiye konsülte edildi veya bir romatoloji hekimi tarafından değerlendirildi. IPAF tanısı alan 2 hasta çalışmaya dahil edilmedi, 165 hastada romatolojik patoloji saptanmadı.

Hastaların %11,4'üne (n=12) bronkoskopi yapıldığı tespit edildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Hastalara bronkoskopi yapılma durumu

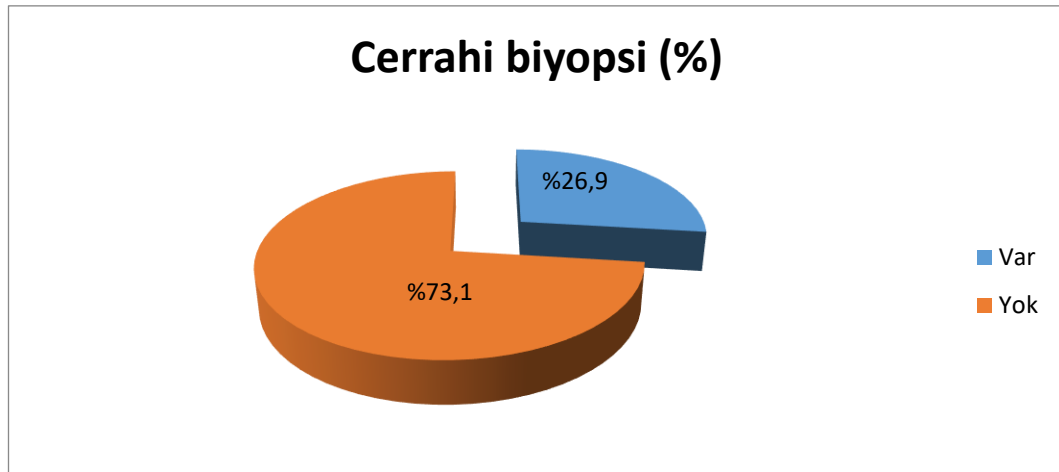
Radyolojik olarak “UIP” tanısı alan 80 hastanın 5'ine (%6,3) bronkoskopi yapıldığı, “muhtemel UIP” tanısı alan 19 hastanın 5'ine (%26,3) bronkoskopi yapıldığı saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$) (Çizelge 4.5).

Bronkoskopi yapılan hastalardaki hakim hücre yüzdelere bakıldığında; makrofaj yüzdelерinin ortalanca değеrlerinin 64,5, lenfosit yüzdelерinin ortalanca değеrlerinin 10,5, nötrofil yüzdelерinin ortalanca değеrlerinin 17 ve eosinofil yüzdelерinin ortalanca değеrlerinin ise 1 olduğu tespit edildi.

Çizelge 4.5 Radyolojik tanılara göre bronkoskopi yapılma durumlarının karşılaştırılması

Radyoloji	Bronkoskopi				Toplam		p
	Yapıldı		Yapılmadı				
	n	%	n	%	n	%	
UIP	5	6,3	75	93,8	80	100,0	0.004*
Muhtemel UIP	5	26,3	14	73,7	19	100,0	
Indeterminate	1	50,0	1	50,0	2	100,0	
UIP uyumsuz	0	0,0	2	100,0	2	100,0	
HP	1	100,0	0	0,0	1	100,0	
Kombine Amfizem	0	0,0	1	100,0	1	100,0	
Fibrozis							
Diğer	0	0,0	7	100,0	7	100,0	
Toplam	12	10,7	100	89,3	112	100,0	
* Ki- kare Testi							

Hastaların %26,9’una (n=32) cerrahi biyopsi yapıldığı, radyolojik “UIP” paterni mevcut 80 hastanın 9’una (%11,3) , “muhtemel UIP” paterni mevcut 22 hastanın 14’üne (%63,6) cerrahi biyopsi yapıldığı saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Şekil 4.5, Çizelge 4.6).



Şekil 4.5. Hastalara cerrahi biyopsi yapılma durumu

Çizelge 4.6. Radyolojik tanılara göre cerrahi biyopsi yapılma durumlarının karşılaştırılması

Radyoloji	Cerrahi biyopsi				Toplam		p
	Yapıldı		Yapılmadı				
	n	%	n	%	n	%	
UIP	9	11,3	71	88,7	80	100,0	<0.001*
Muhtemel UIP	14	63,6	8	36,4	22	100,0	
Indeterminate UIP	2	100,0	0	0,0	2	100,0	
UIP uyumsuz	1	50,0	1	50,0	2	100,0	
Hp	1	100,0	0	0,0	1	100,0	
Kof	0	0,0	1	100,0	1	100,0	
Birden çok	3	37,5	5	62,5	8	100,0	
Toplam	30	25,9	86	74,1	116	100,0	
* Ki- kare Testi							

IPF hastalarının %64,5'ine (n=100) bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından, %34,2'sine (n=53) ise göğüs hastalıkları ve/veya göğüs cerrahi ve klinik gereklilik halinde tıbbi onkoloji, romatoloji, radyoloji ve tıbbi patoloji öğretim üyelerinin de bulunduğu multidisipliner toraks konseyi tarafından tanı konulduğu tespit edildi (Çizelge 4.7).

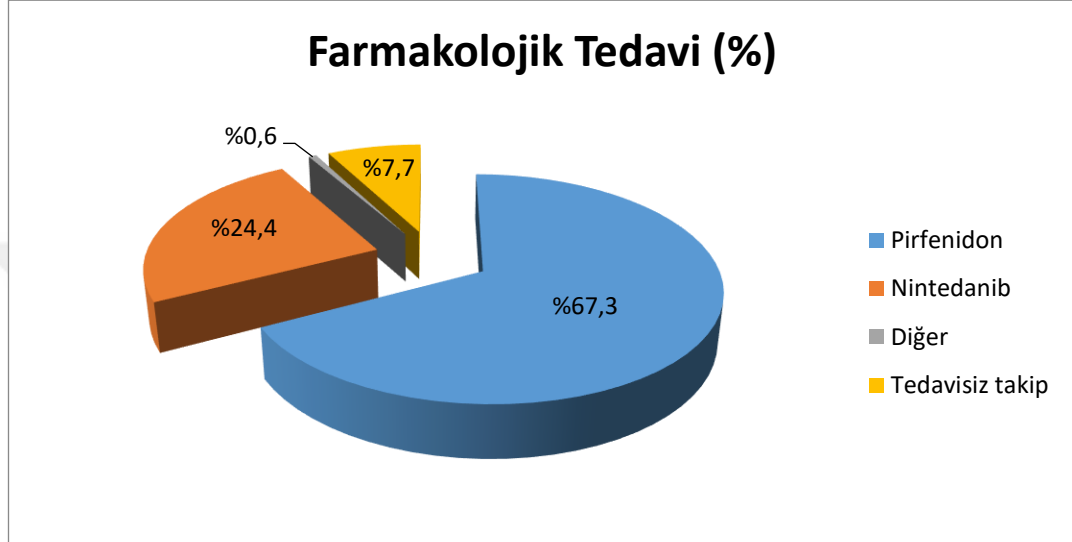
Çizelge 4.7. Hastaların konseyde değerlendirme oranları

	N (%)
Tek hekim	100 (64,5)
Multidisipliner toraks konseyi	53 (34,2)
Diğer	2 (1,3)
Toplam	155 (100,0)

Hastaneye başvurudan tedavi başlangıcına dek geçen ortalama süre 162 gün olarak saptandı. Radyolojik 'UIP' paterni mevcut hastalarda tedavi başlangıcına

dek geçen ortalama süre 145 gün, ‘muhtemel UIP’ paterni mevcut hastalarda, 160 gün olarak saptandı.

Hastaların %67,3’üne (n=105) pirfenidon, %24,4’üne (n=38) nintedanib tedavisi başlandığı, %7,7’sinin ise (n=12) tedavisiz takip edildiği saptandı (şekil 4.6).



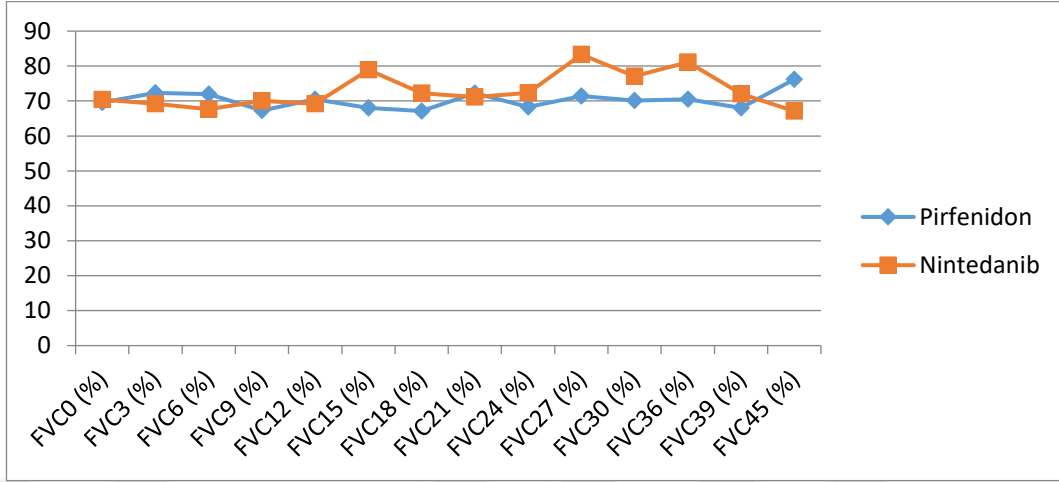
Şekil 4.6. Hastalara uygulanan ilaç tedavilerinin dağılımı

Pirfenidon alan hastaların yaş ortalaması 66,2 , nintedanib alan hastaların yaş ortalaması 70 olarak saptandı. Çalışmamızda 12 hastanın tedavi almadığı ve bu hastaların yaş ortalamasının 77,1 olduğu saptanmıştır.

Hastaların ortalama takip sürelerinin 15 ay (minimum= 0 - maksimum= 60) olduğu tespit edildi. Hastaların takiplerindeki FVC düzeyleri minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.8’de sunulmuştur.

Çizelge 4.8. IPF hastalarının FVC değerleri

	N	Minimum	Maximum	Ort ± Ss
FVC0 (lt)	135	1,97	69,00	2,93±5,77
FVC0 (%)	135	3,18	110,80	70,78±17,26
FVC3 (lt)	91	1,88	78,00	3,33±7,95
FVC3 (%)	90	38,50	110,20	72,35±16,16
FVC6 (lt)	85	1,87	5,07	2,48±0,73
FVC6 (%)	85	36,10	111,10	71,01±16,48
FVC9 (lt)	72	1,10	3,92	2,26±0,68
FVC9 (%)	72	31,60	104,30	67,92±16,31
FVC12 (lt)	71	1,84	4,76	2,37±0,76
FVC12 (%)	71	29,90	104,70	70,03±16,24
FVC15 (lt)	58	1,84	4,59	2,36±0,71
FVC15 (%)	58	22,90	101,20	68,73±17,67
FVC18 (lt)	48	1,80	4,78	2,36±0,68
FVC18 (%)	48	28,30	105,30	68,28±16,45
FVC21 (lt)	46	1,08	4,28	2,41±0,75
FVC21 (%)	46	34,50	123,50	72,16±18,41
FVC24 (lt)	29	1,27	3,70	2,33±0,64
FVC24 (%)	29	33,00	95,30	68,39±15,48
FVC27 (lt)	21	1,34	3,23	2,32±0,54
FVC27 (%)	21	42,30	100,60	72,74±16,51
FVC30 (lt)	27	40,90	106,10	71,47±16,24
FVC30 (%)	27	1,23	4,73	2,39±0,73
FVC036 (%)	16	1,48	3,90	2,50±0,69
FVC36 (lt)	16	46,20	103,80	72,87±15,87
FVC039 (%)	14	1,64	4,25	2,45±0,67
FVC39 (lt)	14	1,89	96,00	69,65±22,83
FVC045 (%)	9	1,66	3,06	2,33±0,51
FVC45 (lt)	9	52,50	87,10	74,26±11,68
FVC48 (%)	7	1,73	2,64	2,10±0,38



Şekil 4.7. Tedavi gruplarına göre FVC (%) değerlerinin zamana bağlı değişimleri

0 – 12.ay arasında FVC (lt) düzeylerindeki kayıplara bakıldığında; tedavisiz takip grubunda FVC kaybı [-0,21 (-0,50-0,14)], pirfenidon [-0,04 (-0,73-0,64)] ve nintedanib [-0,12 (-0,73-0,09)] grubuna göre yüksek olup, aradaki fark sadece pirfenidon grubu ile anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$). 12 – 24.ay arası FVC (lt) kayıpları tedavilere göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.9, Şekil 4.7).

Çizelge 4.9. IPF hastalarına ait FVC değerlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

	Pirfenidon Median (min-max)	Nintedanib Median (min-max)	Tedavisiz takip Median (min-max)	<i>p</i>
0-12.ay FVC kayıp (lt)	-0,04 (-0,73-0,64)*	-0,12 (-0,73-0,09)	-0,21 (-0,50-0,14)*	0.034*
12-24.ay FVC kayıp (lt)	-0,13 (-0,73-0,21)	-0,32 (-1,54-0,0)	-0,27 (-0,27-0,27)	0.262*

* Kruskal Wallis Testi

IPF hastalarının yaşadıkları yan etkilere bakıldığında; IPF hastalarının %49,1'inde ($n=82$) en az 1 veya daha fazla yan etki görülmüştür. Yan etki görülen hastaların %30,5'inde ($n=25$) cilt lezyonları, %14,6'sında ($n=12$) bulantı, %9,8'inde ($n=8$) kusma, %24,4'ünde ($n=20$) kilo kaybı, %19,5'inde ($n=16$) iştahsızlık, %4,9'unda ($n=4$) kaşıntı, %12,2'sinde ($n=10$), %7,3'ünde ($n=6$) ishal,

%9,8’inde (n=8) progresyon, %7,3’ünde (n=6) karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olduğu bulundu (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. IPF hastalarının yaşadıkları yan etkiler

	N (%)		N (%)
Yan etki		Kilo kaybı	
Var	82 (49,1)	Var	20 (24,4)
Yok	84 (80,6)	Yok	62 (75,6)
Toplam	166 (100,0)	Toplam	82 (100,0)
Cilt lezyonları		İştahsızlık	
Var	25 (30,5)	Var	16 (19,5)
Yok	57 (69,5)	Yok	66 (80,5)
Toplam	82 (100,0)	Toplam	82 (100,0)
Bulantı		Kaşıntı	
Var	12 (14,6)	Var	4 (4,9)
Yok	70 (85,4)	Yok	78 (95,1)
Toplam	82 (100,0)	Toplam	82 (100,0)
Kusma		Dispepsi	
Var	8 (9,8)	Var	10 (12,2)
Yok	74 (46,0)	Yok	72 (87,8)
Toplam	82 (100,0)	Toplam	82 (100,0)
İshal		KCFT yüksekliği	
Var	6 (7,3)	Var	6 (7,3)
Yok	76 (92,7)	Yok	76 (92,7)
Toplam	82 (100,0)	Toplam	82 (100,0)

Tedavide pirfenidon kullanan 104 hastanın 51’inde (%49,0), nintedanib kullanan 38 hastanın 22’sinde (%57,9) en az bir yan etki gelişmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.350$). Pirfenidon kullananlarda cilt lezyonu görülme oranları (%42), nintedanib kullananlara göre (%9,1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken ($p=0.006$), ishal görülme oranlarının da nintedanib grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi (%27,3 vs %0) ($p<0.001$) (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. IPF hastalarının aldıkları tedavi ajanına göre yan etki durumunun karşılaştırılması

	Pirfenidon N (%)	Nintedanib N (%)	p
Yan etki			0.350*
Var	51 (49,0)	22 (57,9)	
Yok	53 (51,0)	16 (42,1)	
Toplam	104 (100,0)	38 (100,0)	
Cilt lezyonları			0.006*
Var	21 (42,0)	2 (9,1)	
Yok	29 (58,0)	20 (90,9)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
Kaşıntı			0.241*
Var	3 (6,0)	0 (0,0)	
Yok	47 (94,0)	22 (100,0)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
Bulantı			0.435*
Var	8 (16,0)	2 (9,1)	
Yok	42 (84,0)	20 (90,9)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
Kusma			0.905*
Var	5 (10,0)	2 (9,1)	
Yok	45 (90,0)	20 (90,9)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
Kilo kaybı			0.140*
Var	10 (20,0)	8 (36,4)	
Yok	40 (80,0)	14 (63,6)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
İştahsızlık			0.372*
Var	9 (18,0)	6 (27,3)	
Yok	41 (82,0)	16 (72,7)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
Dispepsi			0.435*
Var	8 (16,0)	2 (9,1)	
Yok	42 (84,0)	20 (90,9)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
İshal			<0.001*
Var	0 (0,0)	6 (27,3)	
Yok	50 (100,0)	16 (72,7)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
Progresyon			0.905*
Var	5 (10,0)	2 (9,1)	
Yok	45 (90,0)	20 (90,9)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
KCFT yüksekliği			0.385*
Var	2 (4,0)	2 (9,1)	
Yok	48 (96,0)	20 (90,9)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
Diğer yan etkiler			0.717*
Var	6 (12,0)	2 (9,1)	
Yok	44 (88,0)	20 (90,9)	
Toplam	50 (100,0)	22 (100,0)	
* Ki-kare Testi			

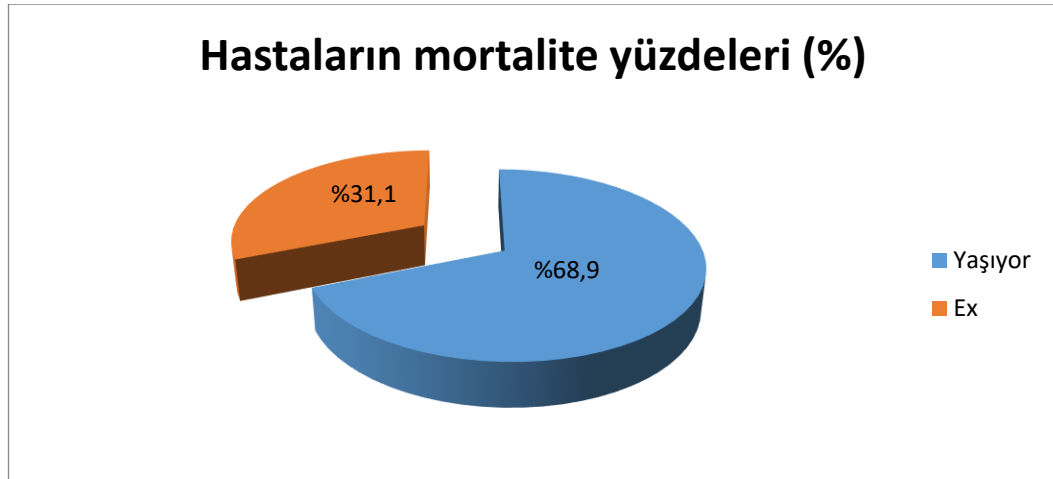
Tedavide Pirfenidon kullanan 54 hastanın 13'üne (%24,1) switch yapıldığı, benzer olarak Nintedanib kullanan 23 hastanın 6'sına (%26,1) switch yapıldığı saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi ($p>0.05$) (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. Antifibrotik tedavide switch yapılma durumlarının karşılaştırılması

Tedavi	Switch		Toplam	p
	Yapıldı	Yapılmadı		
Pirfenidon	13 (%24,1)	41 (%75,9)	54 (%100,0)	0.333*
Nintedanib	6 (%26,1)	17 (%73,9)	23 (%100,0)	
* Ki- kare Testi				

Hastaların mortalite oranlarına bakıldığında %68,9'unun (n=113) halen yaşadığı belirlendi (Şekil 4.8).

Tedavide nintedanib kullananlarda mortalite oranlarının (%39,5) pirfenidon kullananlara göre (%27,9) yüksek olduğu, ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Çizelge 4.13).

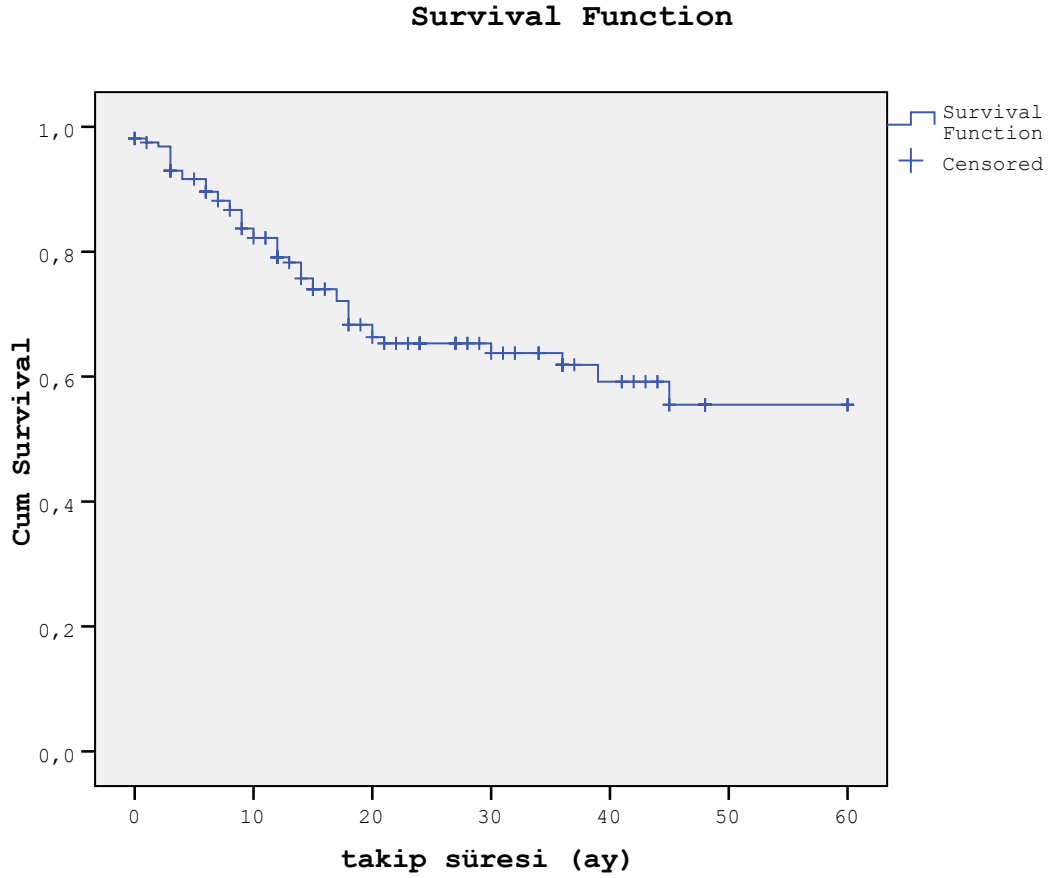


Şekil 4.8. IPF hastalarının mortalite yüzdeleri

Çizelge 4.13. Tedaviye göre mortalite oranlarının karşılaştırılması

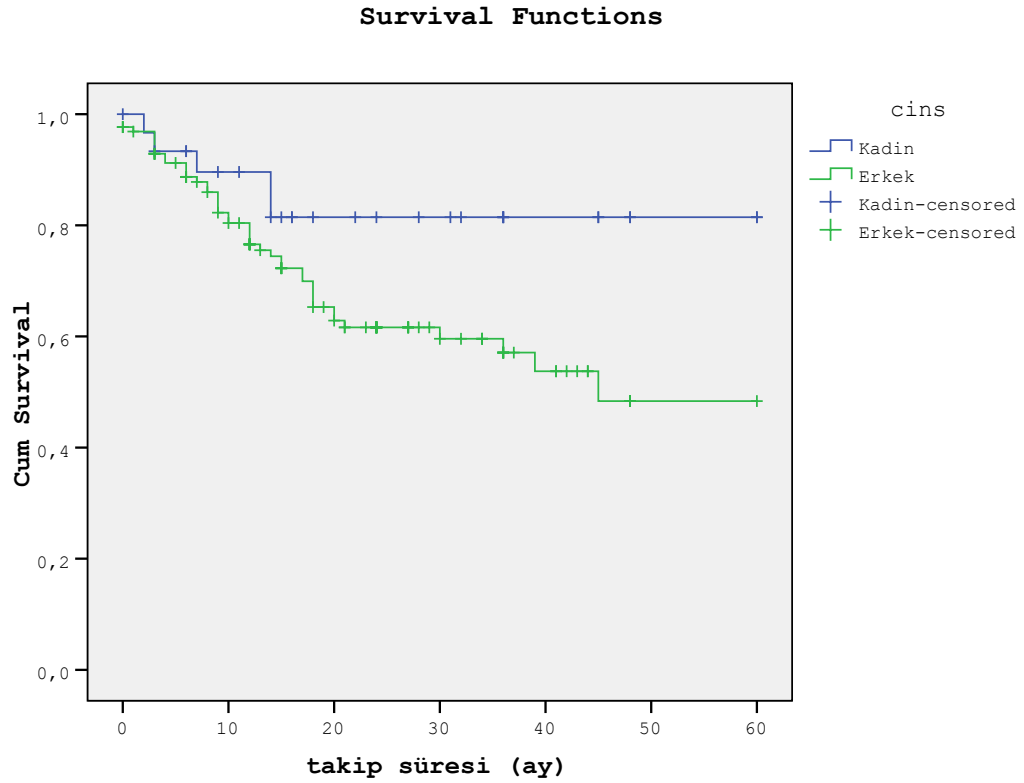
	Tedavi		Toplam	<i>p</i>
	Pirfenidon	Nintedanib		
Yaşıyor	75 (%72,1)	23 (%60,5)	98 (%69,0)	0.186*
Ex	29 (%27,9)	15 (%39,5)	44 (%31,0)	
Toplam	104 (100,0)	38 (100,0)	142 (100,0)	
* Ki- kare Testi				

IPF hastalarının sağkalım analizlerine bakıldığında; 1 yıllık sağkalımın %79,1, 3 yıllık sağkalımın %61,9 ve 5 yıllık sağkalımın ise %55,5 olduğu tespit edildi (Şekil 4.9).



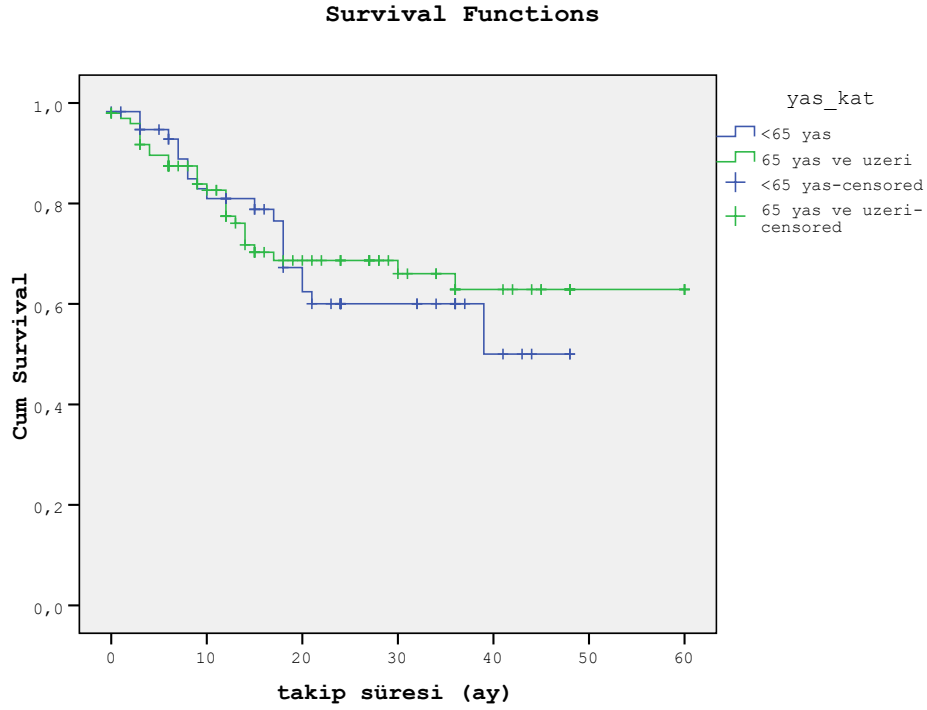
Şekil 4.9. Hastaların beş yıllık sağkalım durumları

IPF hastalarının cinsiyete göre sağkalım analizlerine bakıldığında; kadınlarda 3 yıllık sağkalım hızlarının %81,5 olduğu, erkeklerde ise 3 yıllık sağkalım hızlarının %57,1 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir ($p=0.053$). Kadınlarda erkeklere göre sağkalımın 2.4 kat [HR:2.412; %95 güven aralığı (0.955-6.093)] daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 4.10).



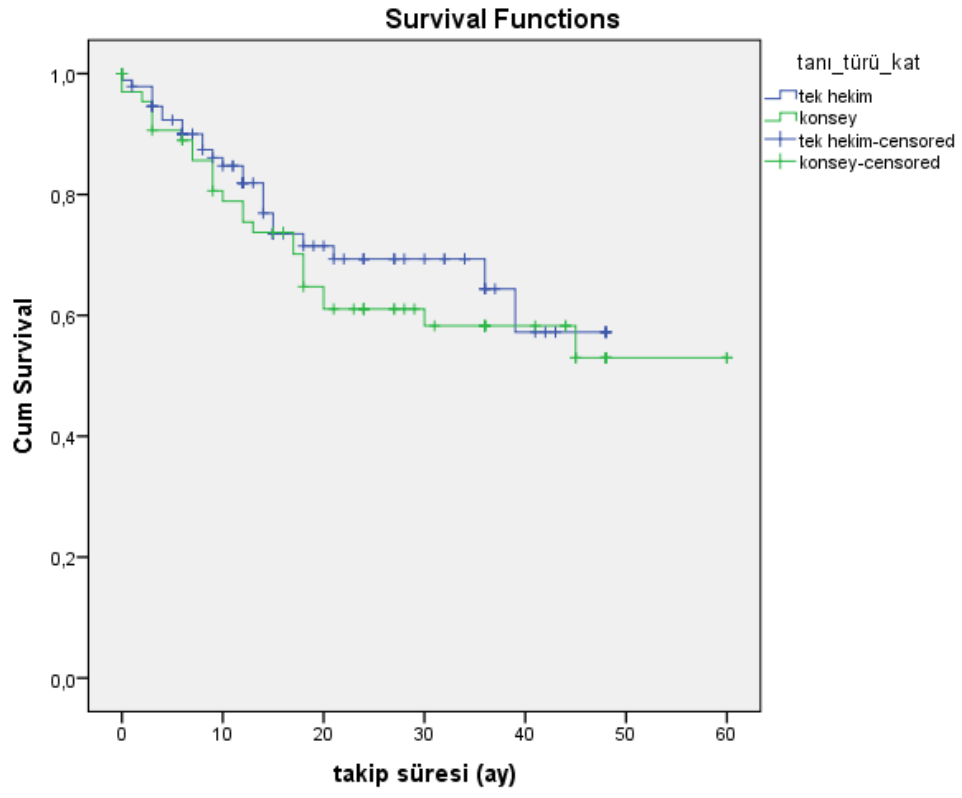
Şekil 4.10. Cinsiyete göre sağkalım hızlarının karşılaştırılması

IPF hastalarının yaşa göre sağkalım analizlerine bakıldığında; 65 yaş altı hastaların 3 yıllık sağkalım hızlarının %60,0 olduğu, 65 yaş ve üzeri hastaların 3 yıllık sağkalım hızlarının ise %62,9 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir ($p=0.697$). 65 yaş ve üzeri hastalarda sağkalımın 65 yaş altına göre 1.2 kat [HR:1.120; %95 güven aralığı (0.630-6.093)] daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Yaşa göre sağkalım hızlarının karşılaştırılması

IPF hastalarının multidisipliner konseyde değerlendirilmesine göre sağkalım analizlerine bakıldığında; bir göğüs hastalıkları uzmanı veya öğretim üyesi tarafından tanı koyulan hastaların 3 yıllık sağkalım hızlarının %64,4 iken, konsey kararları ile tanı alan hastaların 3 yıllık sağkalım hızlarının ise %58,3 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir ($p=0.447$). Konsey kararı ile tanı alan hastaların sağkalımının tek hekim kararlarına göre 1.2 kat [HR:1.242; %95 güven aralığı (0.706-2.183)] daha yüksek olduğu saptansa da bu risk düzeyi anlamlı bulunmamıştır ($p=0.452$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Tek hekim ve konseye göre tanıların sağkalım hızlarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

IPF, akciğerlerle sınırlı, ilerleyici fonksiyonel düşüşe yol açan akciğer parankiminde geri dönüşü olmayan morfolojik değişikliklerle karakterize, etiyolojisi bilinmeyen kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Çalışmamızda; kliniğimizde idiyopatik pulmoner fibrosis tanısı alan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ile birlikte tanı ve tedavi yaklaşımlarımız ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

Nüfus çalışmaları, ileri yaşla birlikte IPF insidansının ve prevalansının arttığını ve vakaların çoğunun 50-70 yaş aralığında teşhis edildiğini göstermiştir ve ulusal ve uluslararası kayıtlardan IPF vakaların yaklaşık % 70'ini erkeklerin oluşturduğu belirtilmektedir (23,25). Ko ve ark. tarafından, Kore'de 42.777 IPF hastasının incelendiği bir kohort çalışmasında, yaş ortalamasının 64,6 olduğu ve hastaların %65,4' ünün erkek olduğu belirtilmektedir (112). Türk Toraks Derneği'nin UIP Kayıt Çalışması'nda 129 IPF tanısı almış hastanın yaş ortalamasını 66.2 ± 8.4 yıl olarak belirtilmiştir. Garcia-Sancho Figueroa ve ark. (2010) Meksika'da yapılan vaka-kontrol çalışmasında, IPF'li hastaların yaş ortalaması 62.6 ± 11.0 yıl olduğu ve hastaların %73.2'sinin erkek olduğunu ifade edilmiştir (72). IPF 50 yaşın altındaki hastalarda nadir olup, 75 yaşın üzerindeki hastalarda prevalansı % 0.2'dir (25). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $67,64 \pm 8,22$ yıl olarak saptanmış olup, %80,2'si erkek idi. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Sigara içmenin IPF gelişme riski ile ilişkili olduğu ve sigara içenlerin içmeyenlere göre % 60 daha yüksek IPF gelişme riskine sahip olduğu gösterilmiştir (9). IPF tanılı hastalarda sigara içme sıklığı % 41-83 arasında değişmektedir (33). Yirmi paket-yıldan daha fazla sigara içmenin IPF patogenezinde rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (6,9,13). Sigara içme öyküsü olanlarda hem IPF gelişme riski yüksektir hem de prognoz, sigara içmemiş IPF'lilere göre daha kötüdür (9,34,35). Kärkkäinen ve arkadaşlarının IPF ve sigaranın etkileri ilgili yaptıkları çalışmada (2017); sigara içme öyküsü olan 128 (%96,7), sigara içmeyen 45'i (%35,2) , sigarayı bırakan 66 (%51,2) hasta ve halen sigara içen 17 (%13,4)

hasta olduğu saptanmıştır (114). Çalışmamızda 20 paket-yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranı %45,4 olarak saptanmış olup çalışmamız literatür ile benzerdir.

IPF meta analizlerinde, çevresel ve mesleki etkilerle ilişkili bazı risk faktörleri; sigara içme, ziraat/tarım, hayvancılık, ahşap tozu, metal tozu ve taş/kum olarak tanımlanmıştır (115, 116). Iwai ve ark. yaptığı bir çalışmada, 1.311 IPF hastası postmortem değerlendirilmiştir. Toz veya organik çözücülere maruz kalan hastalarda IPF oranı, iki kat daha fazla saptanmıştır ($p<0.01$). Çalışmamızda hastaların mesleki ve çevresel maruziyetleri incelendiğinde, %9,0'unda ($n=15$) asbest, %9,6'sında ($n=16$) biomass maruziyeti mevcut olup hastaların %22,7 'sinin çiftçi, %9,4'ünün işçi olduğu saptanmıştır. Çevresel ve mesleki maruziyetin hastalık patofizyolojisinde rolü ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

IPF ilerleyici bir hastalık olup, komorbidite ve akut alevlenmeler hastalığın gidişatı ile ilgili önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar IPF'de komorbiditelerin genel popülasyondan belirgin olarak daha yüksek olduğunu ve olgulara çoğunlukla ikiden fazla sayıda komorbiditenin eşlik ettiğini göstermiştir (119,120). Garcia-Sancho Figueroa ve ark. (2010) Meksika'da IPF hastalarında komorbidite ve risk faktörlerini değerlendirdikleri vaka-kontrol çalışmasında, IPF hastalarının kontrol grubuna göre komorbidite gelişimi açısından daha yüksek riske sahip olduğunu göstermişlerdir. Olasılık oranları (%95 güven aralığı) astım için 4.6 (1.2-26.3), KOAH için 2.7 (0.9-9.2), skuamöz hücreli kanser için 3,7 (1.03-16.3), akciğer adenokarsinomu için 6,3 (1.3-59.3) olarak saptanmıştır (72). Raghu ve ark. (2015) 1990'dan 2015'e kadar 126 çalışmayı değerlendirdikleri literatür taramasında, IPF ile ilişkili komorbiditeler; pulmoner hipertansiyon %34, kronik obstrüktif akciğer hastalığı %18, akciğer kanseri %15, obstrüktif uyku apnesi %6, pulmoner emboli %2, kardiyovasküler hastalık %27, metabolik hastalık %24 olarak saptanmıştır (119). Çalışmamızda IPF hastalarının %73,3'ünde ($n=121$) en az bir komorbidite saptandı. En sık görülen komorbiditeler; %32,1'inde DM, HT, KAH olarak saptandı Çalışmamız literatür bulguları ile benzerlik göstermektedir.

ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunun 2018 rehberinde açıklanamayan nefes darlığı, öksürük ve bibaziler raller ve çomak parmak bulgularının, IPF semptomları olduğunu belirtmektedir (16). Şengül ve arkadaşlarının 2010 yılında İAH tanısı alan

hastaları inceledikleri çalışmalarında, IPF semptomları; nefes darlığı (%88), öksürük (%88), kilo kaybı (%40), halsizlik (%36), balgam (%36) ve göğüs ağrısı (%20) belirtilmiştir (120). Çalışmamızda IPF hastalarının %47,9'unda öksürük, %6,1'inde balgam, %54,0'ünde nefes darlığı, %6,1'inde ise (n=10) göğüs ağrısı semptomu mevcuttu. Hastaların %14,6'sında çomak parmak saptandı, hastaların %85,8'inde oskültasyon bulgusu olarak ral duyuldu. Çalışmamız kılavuz ve literatür ile benzerlik göstermekle birlikte çomak parmak görülme sıklığının düşük saptanmasının çalışmamızın retrospektif olması ve verilerin eksik kaydedilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Radyolojik değerlendirme interstisiyel akciğer hastalıklarında önemlidir ve YRBT bulguları IPF tanısının temelini oluşturur. IPF'de 'UIP paterni' görülmektedir ve tanı için UIP yapan diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir (1, 10, 50, 64). YRBT'de subplevral, bazal ağırlıklı septal kalınlaşmanın eşlik ettiği bal peteği, traksiyon bronşektazileri varlığının UIP paterni için tipik olduğu belirtilmiştir (121). 2018 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT ortak konsensüsü son yıllardaki çalışmalar eşliğinde yenilenmiş, 'Indeterminate UIP' kavramı eklenmiştir. YRBT'de subplevral ve bazal ağırlıklı yerleşim, hafif buzlu cam veya ince retikülasyon (erken UIP paterni), BT'de dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyolojiyi düşündürmeyecek akciğer fibrozisi bulguları saptanması 'Indeterminate UIP' olarak tanımlanmıştır (16). Araştırmamızda literatür ile uyumlu olarak radyolojik değerlendirme yapılan hastalarda hakim paternin UIP olduğu (%69,2), 22 hastanın 'muhtemel UIP' (%18,2), 2 hastanın 'Indeterminate UIP' (%1,7) ve 2 hastanın UIP uyumsuz patern (%1,7) olduğu tespit edilmiştir. 'Indeterminate UIP' tanımının 2018 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT ortak rehberinde eklenmesi, bununla birlikte çalışmamıza 2015-2020 yılları arası IPF tanısı alan hastaların dahil edilmesinin, 'Indeterminate UIP' oranının gerçek sıklığından daha düşük saptanmasına yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz.

İAH tanısında kullanılan invaziv tanı yöntemleri; bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal biyopsi, transbronşiyal kriyobiyopsi, transtorasik biyopsi, EBUS-TBNA, VATS ve cerrahi biyopsidir (50). BAL'ın IPF'de tanısal değeri yoktur; ancak ayırıcı tanıda BAL bulguları yol gösterici olabilir. Şengül ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı İAH tanısı alan hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği

çalışmada, 29 (%34.8) hastaya bronkoskopi yapılmıştır (120). Araştırmamızda IPF tanısı alan hastalar değerlendirilmiş olup hastaların %11,4'üne (n=13) bronkoskopi yapılmıştır. Çalışmamızda radyolojik olarak "UIP" tanısı alan 80 hastanın 5'ine (%6,3) bronkoskopi yapıldığı, "muhtemel UIP" tanısı alan 19 hastanın 5'ine (%26,3) bronkoskopi yapıldığı saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.004). Bronkoskopi yapılma oranlarındaki bu farklılık, radyolojik olarak UIP paternine sahip hastaların klinik bulguları da uyumlu ise ileri tetkike ihtiyaç duyulmadan tanı alması nedeni ile olabilir.

Çalışmamızda bronkoskopi yapılan hastalardaki hakim hücre yüzdelere bakıldığında; makrofaj yüzdelerinin ortalama değerlerinin 64,5 (24 – 90), lenfosit yüzdelerinin ortalama değerlerinin 10,5 (4 – 44), nötrofil yüzdelerinin ortalama değerlerinin 17 (7 – 69) ve eosinofil yüzdelerinin ortalama değerlerinin ise 1 (0 – 14) olduğu tespit edilmiştir.

IPF tanısı için biyopsiye gerek duyuluyor ise altın standart yöntem, torakoskopik veya torakotomi ile cerrahi biyopsidir (28). Biyopsi kararı verirken kesin tanı elde etmekle kazanılacak yararın cerrahi girişimle alınacak riskten fazla olmasına dikkat edilmelidir (10). Cerrahi akciğer biyopsisi, cerrahın uzmanlığına ve tercihinine bağlı olarak video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS, minimal invaziv torasik cerrahi olarak da adlandırılır) veya torakotomi yoluyla yapılabilmektedir (28). Çalışmamızda hastaların %26,9'una (n=32) cerrahi biyopsi yapıldığı tespit edilmiştir. Radyolojik olarak 'muhtemel UIP' paterni mevcut hastalarda, 'UIP paterni' ile karşılaştırıldığında bu fark anlamlı olarak saptanmış olup bulgular 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT ortak konsensüsüsü önerileri ile uyumludur (p<0.001).

IPF hastalarının %64,5'inin (n=100) bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından, %34,2'sinin (n=53) ise multidisipliner konsey ile tanı aldığı tespit edildi. Çalışmamızda radyolojik olarak hakim paternin 'UIP' olması ve Covid 19 döneminde toplantıların bir süre yapılamamış olması bu oranın düşük olma nedenlerinden birisi olabilir. Bununla birlikte radyolojik olarak 'UIP' paterni mevcut hastaların da tanıyı multidisipliner konsey kararı ile alması önerilmektedir (16).

Çalışmamızda hastaneye başvurudan tedavi başlangıcına dek geçen ortalama süre 162 gün olarak saptanmış olup radyolojik 'UIP' paterni mevcut hastalarda

tedavi başlangıcına dek geçen ortalama süre 145 gün, ‘muhtemel UIP’ paterni mevcut hastalarda, 160 gün olarak saptanmıştır. Snyder ve ark. yaptığı çalışmada semptom başlangıcından tanıya dek geçen süre yaklaşık 1 yıl olarak saptanmıştır (131). Çalışmamızda hastaneye başvuru ve tanı arasında geçen sürenin ciddi olarak uzun olduğu görülmüştür. Göğüs Hastalıkları polikliniğinden Romatoloji polikliniğine konsülte edilen hastalar değerlendirildiğinde, romatolojik tetkik sürecinin uzaması halinde hastaların takipten çıkma oranlarının arttığı saptanmıştır. IPF hasta grubunda erken tanı ve tedavi önemli olup erken tedavi başlanması fonksiyonel kaybı ve mortalite oranlarını azaltmaktadır; ancak bu hasta profilinde tanı için öncelikle diğer İnterstisyel akciğer hastalığı yapacak nedenlerin ve sistemik bağ doku hastalığının ekarte edilmesi gerekmektedir. IPF şüphesi mevcut hastalarda romatolojik tetkikler ve ileri görüntülemelerin hastayı bilgilendirerek ve süreci kısaltacak şekilde planlanmasını öneriyoruz. Tanı süresinin uzamasında Antalya’da hava sıcaklığının yüksek olması nedeni ile hastaların yaz aylarında çoğunlukla yüksek rakımlı yerlerde yaşamayı tercih etmesi ve bunun yanında Mart 2020-Aralık 2020 sürecinde halen yaşadığımız pandemi olmasının katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Tedavinin tarihsel seyrinde, IPF’nin inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğünden kortikosteroidler, immünsupresan ilaçlar ve sitotoksik ilaçlar kullanılmıştır. 2011 tarihli ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzu, kortikosteroid monoterapi veya siklosporin A tedavisi veya kortikosteroid ile immünosupresif (azatioprin veya siklofosfamid) kombinasyonu ile tedavi edilmemesini önermiştir (123,124). Raghu ve ark.’nın yaptığı 2012 tarihli bir çalışmada, immünsupresif kullanımının solunumsal nedenlere bağlı olarak ölüm oranında %10’ luk bir artışa ve hastaneye yatış ve yan yan etkilerde önemli bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda antifibrotik iki yeni ilaç olan pirfenidon ve nintedanibin tedavide kullanıma girmesi ile hastalığın progresyona kadar geçen sürede ve sağkalım süresinde iyileşme gözlenmiştir (18). Bu ilaçlar, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatmakta ve sağkalım süresini uzatmaktadır. Şengül ve ark. (2010) interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan hastaları inceledikleri çalışmalarında, 19 (%76) hastaya tedavi başladıklarını, 6 (%24) hastaya başlamadıklarını ayrıca IPF’li hastalardan 10 hastaya kortikosteroid, 9 hastaya

kortikosteroid ile birlikte immünsüpresif bir ajan (azotiopirin veya siklofosfamid) başladıklarını belirtmişlerdir (120,124). Çalışmamızda 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT klavuzu rehberliğinde, hastaların %67,3'üne (n=105) pirfenidon, %24,4'üne (n=38) nintedanib tedavisi başlanmış, %7,7'si ise (n=12) tedavisiz takip edilmiştir. Tedavi almayan hastaların yaş ortalamasının 77,1 olduğu, en az 1 komorbidite mevcut olduğu saptandı. 3 hastada ise herhangi bir şikayet olmadığı görüldü. Bir hastanın larinks kanseri öyküsü mevcut olup trakeostomi ile takipli idi. Tedavi almayan hastaların yaş ortalamasının yüksek olması ve komorbiditeleri nedeni ile tedaviyi tolere edemeyeceği için kar zarar oranı güdülerek tedavi başlanmamış olabilir.

IPF hastalarının deneyimli merkezlerde düzenli aralıklarla değerlendirilmesi önemlidir. Yeterli prognostik bilgi sağlayan ve tedavi kararını yönlendirmede kullanılabilecek tek bir tetkik yoktur (86). Bu nedenle klinik, morfolojik ve fizyolojik parametrelerle kapsamlı bir değerlendirme gerekir. Pirfenidonun etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği faz 3 çalışması 'CAPACITY' ve 'ASCEND' çalışmalarında hastaların prospektif analizinde, 52 haftalık takipte IPF progresyonu veya herhangi bir nedene bağlı mortalite oranlarında azalma gözlenmiştir (87). Zorlu ve ark. yaptığı 14 hastanın prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada pirfenidon tedavisi öncesi ve tedavinin 6. ayında ortalama FVC ve DLCO değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p=0.68$, $p=0.59$). Reichmann ve ark. yaptığı restrospektif bir çalışmada, tanıdan sonraki bir ay içinde ve tanıdan sonraki 6 ayda (± 3 ay) kaydedilen FVC sonuçları değerlendirilmiş hastalar çalışma dönemi boyunca FVC yüzdesindeki değişime dayalı olarak üç grupta incelenmiştir. Çalışma, ilk IPF teşhisinden sonraki ilk 6 ayda FVC düşüşü ne kadar fazla ise klinik sonucun o kadar kötü olduğunu ve IPF ile ilişkili sağlık kaynakları kullanımının o kadar arttığını göstermiştir (125). Çalışmamızda, 0 – 12.ay arasında FVC (lt) düzeylerindeki kayıplara bakıldığında; tedavisiz takip grubunda FVC kaybı, pirfenidon ve nintedanib grubuna göre yüksek olup, aradaki fark sadece pirfenidon grubu ile anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$). FVC'de kayıp olmasının, hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu ve azalmış sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (126).

Antifibrotik iki yeni ilaç olan pirfenidon ve nintedanibin tedavide kullanıma girmesi ile hastalığın progresyona kadar geçen sürede ve sağkalım süresinde iyileşme gözlenmiştir (18). Pirfenidon, TGF-B ile uyarılmış kolajen sentezini inhibe eden, hücre dışı matriksi azaltan ve in vitro fibroblast proliferasyonunu bloke eden bir antifibrotik ajandır (98,100). Pirfenidonun en sık görülen yan etkileri, cilt (döküntü, fotosensitivite) ve gastrointestinal sistemle ilişkili (dispepsi, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal) yan etkiler olup, diğer yan etkiler; baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik bulgular, halsizlik ve karaciğer toksisitesi olarak bildirilmiştir. Bu yan etkiler hafif ve orta şiddette ve tolere edilebilir nitelikte olup tedavinin erken döneminde ortaya çıktığı ve zamanla gerileme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (100). Nintedanibin önemli yan etkileri ise ishal, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır (10). Çalışmamızda IPF hastalarının yaşadıkları yan etkilere bakıldığında; hastaların 25'inde (%30,5) cilt lezyonları, 12'sinde (%14,6) bulantı, 8'inde (%9,8) kusma, 20'sinde (%24,4) kilo kaybı, 16'sında (%19,5) iştahsızlık, 4'ünde (%4) kaşıntı, 10'unda (%12,2), 6'sında (%7,3) ishal, 8'inde (%9,8) progresyon, 6'sında (%7,3) karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanmış olup görülen yan etkiler literatür ile benzer saptanmıştır.

Bireylerin yaşadıkları ülke, maruz kaldıkları kimyasallar, çevresel, genetik faktörler, komorbiditeler, sigara içme durumu gibi etkenler sağkalım oranlarını etkilemektedir. Ko ve ark. (2021)'de IPF'li hastalarla yaptıkları çalışmada; sağkalım oranları tanıdan 1, 2 ve 3 yıl sonra sırasıyla %84.5, %77.4 ve %71.9 olarak saptanmıştır (112). Lee ve ark. (2018) Kore'de yapılan başka bir çalışmada 832 IPF hastasında sağkalım süreleri, 1, 2 ve 3 yıl sonra sırasıyla %82.7, %75.7 ve %70.3 olarak saptanmıştır (113). Hopkins ve ark. tarafından (2016) Kanada'da yapılan bir çalışmada tanıdan 1, 2 ve 3 yıl sonra sağ kalım oranları sırasıyla %79, %69,5 ve %63,2 olarak bildirilmiştir (127). Han ve ark. (2008) tarafından yapılan, IPF'de cinsiyet farklılıklarını araştırdıkları çalışmalarında ve kadınların sağ kalım hızlarını erkeklere göre yüksek bulmuştur (128). Bu çalışmada da etiyopatogeneze yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç duyduğu vurgulanmakla birlikte IPF'nin cinsel dimorfizm görülen tek fibrotik hastalık olmadığı belirtilmiş, hem son dönem böbrek hem de karaciğer hastalıklarında kadınlarda progresyon ve sağkalımın daha iyi olmasının östrojenin rolü olduğu düşünülmüştür (129,130).

Araştırmamızda ise 1 yıllık sağkalımın %79,1, 3 yıllık sağkalımın %61,9 5 yıllık sağ kalımın %55,5 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kadınlarda erkeklere göre sağkalımın 2.4 kat [HR:2.412; %95 güven aralığı (0.955-6.093)] daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda erkek hastalarda sigara içme oranları kadın hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (%66,9 vs %27,2). Mesleksel maruziyetler açısından erkek hastaların % 46,5'inin IPF için risk faktörü olabilecek mesleklerde çalıştığı saptanmıştır. Kadın hastalarda bu oran %9,09 saptanmıştır. Çevresel maruziyetler ve sigara öyküsünün daha fazla olması erkeklerde sağkalımın daha düşük olmasında etken olabilir. Sağkalım oranlarımız literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Hastalarımızın %68,9'unun (n=113) halen yaşadığı belirlendi. Tedavide nintedanib kullananlarda mortalite oranları (%39,5) pirfenidon kullananlara göre (%27,9) yüksek olduğu ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Pirfenidon alan grupta yaş ortalaması; 66,2 olup nintedanib alan grupta yaş ortalaması 70 olarak saptandı. Pirfenidon alan grupta FVC yüzde ortalaması %69,8 olup nintedanib alan grupta da %69,8 olarak saptanmış olup bulgular benzerlik göstermektedir. Nintedanib alan hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek olması mortalite oranlarını yükselten nedenlerden biri olabilir ancak pirfenidon alan 105 hasta mevcut iken nintedanib alan sayısının 38 olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine 01.01.2015 ve 31.12.2020 tarihleri arasında İAH şüphesi ile başvuran hastalar değerlendirildi, toplam 1129 hasta tarandı ve 167 IPF hastası çalışmaya dahil edildi. Göğüs hastalıklarından romatolojiye konsülte edilen 851 hastanın tarama sürecinde, hastaların tetkik süresinin uzadıkça hastaların takipten çıkma oranlarının arttığı dikkat çekti. Bu hastaların bir kısmının radyolojik bulguları erken dönem interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu olup, solunum fonksiyon testlerinde ağır fonksiyonel kayıp mevcut değildi ve tedaviden fayda görme potansiyeli yüksek olması tahmin edilen hastalardı. İnterstisyel akciğer hastalığı şüphesi ile başvuran hastalarda sigara, çevresel ve mesleksel maruziyetler, komorbiditeler ve ilaç öykülerinin ayrıntılı sorgulanmasını, etiyolojiye yönelik tetkiklerin ertelenmeden planlanmasını ve tanıya yönelik tetkiklerin kar zarar oranı

güdümlere ve hastayı bilgilendirerek tanı sürecini uzatmadan planlanmasını ve radyolojik paterni UIP olan hastalar dahil tüm hastaların multidisipliner konsey kararı ile tanı konulmasını öneriyoruz.

Çalışmamızın ülkemizdeki IPF hasta profiline ilişkin örnek bir araştırma olacağı düşünülmektedir. Konu ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR

- Bu çalışmaya toplam 167 IPF hastası dahil edildi.
- Hastalarının yaş ortalaması $67,64 \pm 8,2$ olup %80,2'si (n=134) erkek, %22,7'si çiftçi idi.
- Hastaların %11,46'sının halen sigara içmekte olduğu, %51,59'unun sigarayı bıraktığı, %36,31'inin hiç sigara kullanmadığı saptanmış olup 20 paket-yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranı %45,4 olarak bulundu.
- IPF hastalarının %73,3'ünde (n=121) en az bir komorbidite mevcut olup en sık görülen komorbiditeler; HT (n=66, %40,0) ve DM (n=53, %32,1) olarak saptandı.
- IPF hastalarının %70,8'inin (n=114) en az bir ilaç kullandığı saptandı. Antihipertansif ilaç kullanan hastaların oranı %25,1 (n=42) iken, antiagregan kullanan hastaların oranı %22,8 (n=38) olarak saptandı.
- En sık görülen semptomlar ; öksürük (n=78, %47,9) ve nefes darlığı (n=88, %54,0) idi.
- Hastaların oksijen saturasyonu (yüzde) ortalamasının $94,72 \pm 4,48$ olduğu tespit edildi.
- Oskültasyonda hastaların %85,8'inde ral, %2,5'inde ise ronküs duyuldu.
- Fizik muayenede çomak parmak görülme oranı %14,6 (n=23) olarak saptandı.
- YRBT'de hastaların %69,2'sinde (n=81) UIP paterni, %18,2 hastada (n=22) 'muhtemel UIP', %1,7 hastada (n=2) 'Indeterminate UIP' ve %1,7 hastada (n=2) ise UIP uyumsuz patern olduğu saptandı.
- Hastaların %11,4'üne (n=13) bronkoskopi yapıldığı saptandı.
- YRBT'de "UIP" paterni mevcut 80 hastanın 5'ine (%6,3) bronkoskopi yapıldığı, "muhtemel UIP" paterni mevcut 19 hastanın 5'ine (%26,3) bronkoskopi yapıldığı saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.004).
- BAL sıvısının hücre analizine bakıldığında; makrofaj % 64,5, lenfosit % 10,5 , nötrofil % 17 ve eosinofil düzeyinin ise % 1 olduğu tespit edildi.

- Hastaların %26,9’una (n=32) cerrahi biyopsi yapıldığı saptandı.
- Radyolojik “UIP” paterni mevcut 80 hastanın 9’una (%11,3), “muhtemel UIP” paterni mevcut 22 hastanın 14’üne (%63,6) cerrahi biyopsi yapıldığı saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).
- IPF hastalarının %64,5’inin (n=100) bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından, %34,2’sinin (n=53) ise multidisipliner konsey ile tanı aldığı tespit edildi.
- Hastaneye başvurudan tedavi başlangıcına dek geçen ortalama süre 162 gün olarak saptandı.
- Radyolojik ‘UIP’ paterni mevcut hastalarda tedavi başlangıcına dek geçen ortalama süre 145 gün, ‘muhtemel UIP’ paterni mevcut hastalarda, 160 gün olarak saptandı.
- Hastaların ortanca takip sürelerinin 15 ay (minimum= 0 - maksimum= 60) olduğu tespit edildi.
- Tedavide hastaların %67,3’üne (n=105) pirfenidon, %24,4’üne (n=38) nintedanib başlandığı ve hastaların %7,7’sinin ise (n=12) tedavisiz takip edildiği saptandı.
- Pirfenidon tedavisi alan hastalarda yaş ortalaması 66,2, nintedanib alan grupta 70 olarak saptandı.
- Pirfenidon ve nintedanib alan grupta tedavi başlangıcındaki FVC ortalamaları %69,8 olarak saptandı.
- 0 – 12.ay arasında FVC (lt) düzeylerindeki kayıplara bakıldığında; tedavisiz takip grubunda FVC kaybı [-0,21 (-0,50-0,14)], pirfenidon [-0,04 (-0,73-0,64)] ve nintedanib [-0,12 (-0,73-0,09)] grubuna göre yüksek olup, aradaki fark sadece pirfenidon grubu ile anlamlı bulundu ($p=0.034$). 12 – 24.ay arası FVC (lt) kayıpları tedavilere göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
- IPF hastalarının %49,1’inde (n=82) en az 1 veya daha fazla yan etki görülmüş olup bunlar; %30,5’inde (n=25) cilt lezyonları, %14,6’sında (n=12) bulantı, %24,4’ünde (n=20) kilo kaybı, %19,5’inde (n=16) iştahsızlık idi.
- Tedavide pirfenidon kullanan 104 hastanın 51’inde (%49,0) en az bir yan etki geliştiği, nintedanib kullanan 38 hastanın 22’sinde (%57,9) en az bir

yan etki meydana geldiği saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.350$).

- Pirfenidon kullananlarda cilt lezyonu görülme oranları (%42), nintedanib kullananlara göre (%9,1) daha yüksek saptandı ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.006$).
- İshal görülme oranları nintedanib grubunda daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (%27,3 vs %0) ($p<0.001$).
- Tedavide pirfenidon alan 54 hastanın 13'üne (%24,1) switch yapıldığı, nintedanib kullanan 23 hastanın 6'sına (%26,1) switch yapıldığı saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi ($p>0.05$).
- Hastaların %68,9'unun ($n=113$) halen yaşadığı belirlendi.
- Tedavide nintedanib kullananlarda mortalite oranlarının (%39,5) pirfenidon kullananlara göre (%27,9) yüksek olduğu, ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$).
- 1 yıllık sağkalımın %79,1, 3 yıllık sağkalımın %61,9 ve 5 yıllık sağkalımın ise %55,5 olduğu tespit edildi.
- 3 yıllık sağkalım hızlarının kadınlarda %81,5 , erkeklerde ise %57,1 düzeyinde olduğu tespit edildi ($p=0.053$). Kadınlarda erkeklere göre sağkalım 2.4 kat daha yüksek idi.
- Yaşa göre sağkalım analizlerine bakıldığında; 65 yaş altı hastaların 3 yıllık sağkalım hızlarının %60,0 olduğu, 65 yaş ve üzeri hastaların 3 yıllık sağkalım hızlarının ise %62,9 düzeyinde olduğu tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.697$).
- IPF hastalarının multidisipliner konseyde değerlendirilmesine göre sağkalım analizlerine bakıldığında; bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından tanı konulan hastaların 3 yıllık sağkalım hızlarının %64,4 iken, konsey kararları ile tanı alan hastaların 3 yıllık sağkalım hızlarının ise %58,3 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir ($p=0.447$).

7.1. Özet

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde 2015-2020 Yılları Arasında İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanısı Alan Hastaların Restrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada; 2015-2020 yılları arasında kliniğimizde idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı alan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin belirlenmesi, tanı ve tedavi yaklaşımları ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine 01 Ocak 2015 – 31 Aralık 2020 yılları arasında başvuru 'İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Fibrozisli' tanısı (ICD 10 kodu: j84.1) alan hastalar ve Göğüs Hastalıkları polikliniğinden Romatoloji polikliniğine konsülte edilen interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı mevcut hastalar, hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranmış, IPF tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 167 IPF hastası dahil edildi. Hastalarının yaş ortalaması $67,64 \pm 8,22$ yıl olup %80,2'si (n=134) erkek, hastaların %22,7'si çiftçi idi. %73,3'ünde (n=121) en az bir komorbidite mevcuttu. 20 paket-yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranı %45,4 iken, %11,46'sının ise halen aktif sigara içicisi olduğu belirlendi. Hastaların %47,9'unda (n=78) öksürük, %54,0'ünde (n=88) nefes darlığı, %6,1'inde ise (n=10) göğüs ağrısı semptomu mevcuttu. Radyolojik değerlendirmede hastaların 69,2'sinin (n=81) BT bulgularının 'UIP' paterni olduğu, %18,2'sinin (n=22) 'muhtemel UIP', 2 hastanın (%1,7) 'indeterminate UIP' ve 2 hastanın 'UIP uyumsuz' patern olduğu tespit edildi. Hastaların %11,4'üne (n=13) bronkoskopi yapıldığı, %26,9'una (n=32) cerrahi biyopsi yapıldığı tespit edildi ve bu oran muhtemel UIP paterni mevcut hastalarda UIP paternine göre daha yüksek saptandı ($p=0.004$ vs $p<0.001$). Bronkoskopi yapılan hastalardaki hakim hücre yüzdelere bakıldığında; makrofaj % 64,5, lenfosit % 10,5, nötrofil % 17 ve eosinofil düzeyinin ise % 1 idi. Hastaların %34,2'sine (n=53) multidisipliner konsey kararı ile tanı konulduğu belirlendi. Hastaneye

başvurudan tedavi başlangıcına dek geçen ortalama süre 162 gün olarak saptandı. Bu süre UIP paterni mevcut hastalarda 145 gün, muhtemel UIP paterni mevcut hastalarda 165 gün idi. Hastaların ortalama takip süreleri 15 ay olup astaların %67,3'üne (n=105) pirfenidon, %24,4'üne (n=38) nintedanib tedavisi başlandığı, %7,7'sinin (n=12) ise tedavisiz takip edildiği saptandı. Tedavi başlanan hastalarının %49,1'inde (n=82), en az bir yan etki görüldüğü, en sık yan etkinin cilt lezyonları (%30,5) olduğu belirlendi. Pirfenidon ve nintedanib alan gruplarda yan etki oranları benzer saptandı ($p=0.350$). Pirfenidon kullananlarda cilt lezyonları görülme oranı nintedanib kullananlara göre daha yüksek olup ($p=0.006$), nintedanib kullananlarda ise ishal görülme oranları daha yüksek idi ($p<0.001$). Pirfenidon ve nintedanib alan gruplarda switch yapılma oranları benzer saptandı ($p>0.05$). Hastaların %68,9' unun halen yaşadığı belirlendi. 1 yıllık sağ kalımın %79,1, 3 yıllık sağ kalımın %61,9, 5 yıllık sağkalımın ise %55,5 olduğu tespit edildi. 3 yıllık sağkalım hızlarının kadınlarda %81,5, erkeklerde ise %57,1 düzeyinde olduğu tespit edildi. Kadınlarda erkeklere göre sağkalım 2.4 kat daha yüksek idi. Nintedanib alan grupta mortalite oranları daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç: IPF, akciğer fonksiyonlarında ilerleyici düşüş ve yüksek mortalite ile ilişkili kronik bir hastalıktır. Uygun hastada erken tedavi başlanması fonksiyonel kaybı azaltabilmektedir. IPF tanı ve tedavisi ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, İdiyopatik interstisiyel pnömoniler, İdiyopatik pulmoner fibrozis

7.1. Abstract

Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Idiopathic Pulmonary Fibrosis between 2015-2020 at Akdeniz University Hospital Chest Diseases Outpatient Clinic

Aim: The aim of this study was to evaluate the demographic, clinical and radiological characteristics of patients diagnosed with interstitial lung disease, as well as diagnosis and treatment approaches and treatment results.

Material and Methods: Patients who were diagnosed with 'Diffuse Parenchymal Lung Disease' (ICD 10 code: j84.1) and applied to the Chest Diseases Outpatient Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine between January 01, 2015 and December 31, 2020, were retrospectively scanned through the hospital automation system.

Results: The mean age of IPF patients was 67.64 ± 8.22 years, 80.2% (n=134) male, 22.7% farmer (n=29), 4.2% (n =7) family history, 9.0% (n=15) asbestos history, 9.6% (n=16) biomass history, 5.4% (n=6) pet-feeding history, It was determined that 73.3% (n=121) had a comorbidity and 70.8% (n=114) used any medication. While the rate of smokers for 20 pack-years or more was 45.4%, it was determined that 11.46% were still active smokers. The presenting symptoms were cough in 47.9% (n=78) of IPF patients, sputum in 6.1% (n=10), shortness of breath in 54.0% (n=88), 6.1% It was determined that th (n=10) had chest pain. Of the patients who underwent radiological evaluation, 69.2% (n=81) had UIP, 18.2% (n=22) had probable UIP, and 2 patients (1.7%) each had Indeterminate and (1%) ,7) UIP was found to be incompatible. It was determined that 64.5% (n=100) of the patients were diagnosed by a single physician, 14.2% (n=22) by the intra-departmental council, and 20.0% (n=31) by the general council. It was determined that all of the patients (100%) had a clinical and radiological diagnosis, while 30.1% (n=47) had a pathological diagnosis. Pirfenidone was applied to 67.3% (n=105) of the patients, Nintedanib was applied to 24.4% (n=38) of the patients, immunosuppressive drug treatments were applied to 0.6% (n=1) and 7.7% of the patients were treated. It was determined that (n=12) follow-up without treatment

was applied. It was determined that 49.1% (n=82) of IPF patients had at least 1 or more side effects, and the most common side effect was skin lesions (30.5%). Side effect rates were found to be similar in the groups receiving pirfenidone and nintedanib ($p=0.350$). The incidence of skin lesions was higher in those using pirfenidone than in those using nintedanib ($p=0.006$), and the incidence of diarrhea was higher in those using nintedanib ($p<0.001$). Switching rates were found to be similar in groups receiving pirfenidone and nintedanib ($p>0.05$). It was determined that 31.1% (n=51) of the patients were ex, 1-year survival was 79.1%, 3-year survival was 61.9% and 5-year survival was 55.5%. 3-year survival rates were found to be 81.5% in women and 57.1% in men. Survival was 2.4 times higher in women than in men. Although mortality rates were higher in the group receiving nintedanib, the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: IPF is a chronic disease associated with progressive fibrosis, and high mortality. Antifibrotic treatment slow disease progression in a broad spectrum of patients and have shown a reduction in mortality in clinical trials. It is thought that our study will be an exemplary research on the IPF patient profile in our country, and there is a need for more extensive research on the subject.

Key Words: Diffuse parenchymal lung disease, Idiopathic interstitial pneumonia, Idiopathic pulmonary fibrosis,

8. KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society 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;161:646–664.
2. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2018, 378(19):1811–1823.
3. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. Clin Respir J 2013;8:55-62.
4. King Jr TE. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. UpToDate [online serial]. Waltham, MA: UpToDate. 2018.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ. 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
6. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis--a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. BMC Pulm Med, 2013; 13:53.
7. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. Thorax 2011; 66:462.
8. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Eur Respir J, 2015; 46:795
9. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997, 155(1):242–248.
10. Ergur GA, Bingöl Z, Kumbasar ÖÖ, Moğulkoç N, Müsellim B, Okumuş NF, Öngen HG, Tabak L, Türkteş H, Uzun O. Türk Toraks Derneği idiyopatik pulmoner fibrosis tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2018. Türk Toraks Derneği yayınları. 2018.

11. Meyer K, Decker C. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017; 13, 427–37.
12. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, Danoff S, Su SC, Cogan JD, Vulto I, Xie M, Qi X, Tudor RM. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105(35):13051–13056.
13. Ekstrom M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, Toren K: Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a populationbased case-control study. *BMJ Open* 2014, 4(1):e004018.
14. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010, 90(1):47–112.
15. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1084.
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2018;198(5):44-68.
17. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:e3.
18. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017;50: pii: 1701209.
19. Erdoğan Y, Yılmaz Turay Ü. İdyopatik interstisyel pnömoniler. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B.ed. *Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları* Ankara- Mesut Matbaacılık San. Tic.Ltd.Şti. 2006:1-45.
20. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of Fibrosing Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Mount Sinai Journal Of Medicine* 2009; 76:2–23.

21. Karadoğan, D. Pamukkale üniversitesi göğüs hastalıkları polikliniğine 2005-2010 yılları arasında başvuran interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların klinik ve tedaviye yanıt değerlendirmesi. 2011.
22. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Approach to the adult with interstitial lung disease: clinical evaluation. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation>.
23. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. The Lancet, 2017 13;389(10082):1941-52.
24. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? Proc Am Thorac Soc 2006, 3(4):293–298.
25. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006, 174(7):810–816.
26. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2006, 27(1):136–142.
27. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, Fingerlin TE, Zhang W, Gudmundsson G, Groshong SD, Evans CM. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. New England Journal of Medicine 2011;364(16):1503-12.
28. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, Scholand MB, Cello J, Ho LA, Pipavath S. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-İPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Resp Med 2018, 6(9):707–714.
29. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. JAMA 2013;309:2232-39.
30. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, Reynolds PN, Chapman S, Walters EH, Zappala C. Baseline characteristics of

- idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J* 2017, 49(2).
31. Redente EF, Jacobsen KM, Solomon JJ, Lara AR, Faubel S, Keith RC, Henson PM, Downey GP, Riches DW. Age and sex dimorphisms contribute to the severity of bleomycin-induced lung injury and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011, 301(4):L510–518.
 32. Lekgabe ED, Royce SG, Hewitson TD, Tang ML, Zhao C, Moore XL, Tregear GW, Bathgate RA, Du XJ, Samuel CS. The effects of relaxin and estrogen deficiency on collagen deposition and hypertrophy of nonreproductive organs. *Endocrinology* 2006, 147(12):5575–5583.
 33. Checa M, Hagood JS, Velazquez-Cruz R, Ruiz V, Garcia-De-Alba C, Rangel-Escareno C, Urrea F, Becerril C, Montano M, Garcia-Trejo S. Cigarette Smoke Enhances the Expression of Profibrotic Molecules in Alveolar Epithelial Cells. *PLoS One* 2016, 11(3):e0150383.
 34. Jensen K, Nizamutdinov D, Guerrier M, Afroze S, Dostal D, Glaser S. General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis. *FASEB J* 2012, 26(12):4778–4787.
 35. Huzen J, Wong LS, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Zwinderman AH, Codd V, Cawthon RM, Benus GF, van der Horst IC, Navis G. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *J Intern Med* 2014, 275(2):155–163.
 36. Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:141.
 37. Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, Venn A, Khan S, Johnston I, Lewis S, Britton J. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet* 2000, 355(9202):466–467.
 38. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150(3): 670–675.

39. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014;9:157-79.
40. Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now. *Swiss Med Wkly* 2015;145:1-13.
41. Noth I, Zhang Y, Ma SF: Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*, 2013;1:309-17.
42. Lee JS, Collard HR, Raghu G, Sweet MP, Hays SR, Campos GM, Golden JA, King TE, Jr. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010, 123(4):304–311
43. Noth I, Zangan SM, Soares RV, Forsythe A, Demchuk C, Takahashi SM, Patel SB, Streck ME, Krishnan JA, Patti MG. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012, 39(2):344–351.
44. Cottin V, Crestani B, Valeyre D. French National Reference Centre; Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev* 2014;23:193-214.
45. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, King TE, Jr., Collard HR. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184(12):1390–1394.
46. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, Mallia P, Russell KE, Russell AM, Murphy E, Johnston SL, Schwartz DA, Wells AU. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 190(8):906–913.
47. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, Brigham KL, Oates JA Jr, Loyd JE, Stecenko AA. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003, 41(6):2633–2640.
48. Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, Moore BB, White ES, Flaherty KR, Huffnagle GB. Lung microbiome and disease progression

- in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med* 2014, 2(7):548–556.
49. Tighe RM, Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Grippi M, Elias J, Fishman J, Kotloff R, Pack A, Senior R, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 842-58.
50. Çapraz A, Okutan O, Bölüm 4, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis. Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. ed. *Göğüs Hastalıkları* Kare Yayıncılık 2019:36-65.
51. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22:158.
52. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307:681-91.
53. Guiot J, Moermans C, Henket M, et al. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 2017;195:273-80.
54. Keogh BA, Crystal RG. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest* 1980; 78: 856-964.
55. West JB. Diffusion: how gas gets across the blood gas barrier. West JB editör. *Respiratory physiology: the essentials*, 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins; 2012p.24-36.
56. Demir T. Difüzyon Testi. In: *Akciğer Fonksiyon Testleri*, Yıldırım N (ed). Turgut Yayıncılık, 2004: 146-53.
57. 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: 135-4.
58. 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.
59. Gülbaş G, Günen H. Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. *Solunum Dergisi* 2011; 13(1): 1-8
60. 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

61. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2005.
62. Naji NA, Connor CM, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 237-43.
63. 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.
64. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*, 2018; 6:138.
65. Gruden JF, Panse PM, Gotway MB. Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis in the Absence of Honeycombing: Evaluation of Specific CT Criteria With Clinical Follow-Up in 38 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206:472.
66. Brownell R, Moua T, Henry TS. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017; 72:424.
67. Sato N, Takasaka N, Yoshida M, Tsubouchi K, Minagawa S, Araya J, Saito N, Fujita Y, Kurita Y, Kobayashi K. Metformin attenuates lung fibrosis development via NOX4 suppression. *Respir Res* 2016, 17(1):107.
68. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA, Jiang S, Park DW, Bernard K, Locy ML, Ravi S, Deshane J, Mannon RB. Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model. *Nat Med* 2018, 24(8):1121–1127.
69. Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, Tazelaar HD, Colby TV. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(5): 458-67.
70. Fell CD. Idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities. *Clin Chest Med* 2012, 33(1): 51–57.

71. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136(3):772–778.
72. Garcia-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Perez-Padilla R, Fernandez-Plata MR, Buendia-Roldan I, Vargas MH, Selman M. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med* 2010; 104(2):305–309.
73. Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E. Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep* 2016;19:61-4.
74. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 10):996-1010.
75. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142:963.
76. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:488.
77. Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196:773.
78. Fisher JH, Shapera S, To T. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2019; 53.
79. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1161.
80. Steinman TI, Becker BN, Frost AE. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71:1189.
81. Nathan SD. POINT: Should Every Patient With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Be Referred for Transplant Evaluation? Yes. *Chest* 2020; 157:1411.
82. Glanville AR. COUNTERPOINT: Should Every Patient With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Be Referred for Transplant Evaluation? No. *Chest* 2020; 157:1413.

83. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014; 19:740.
84. International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. Adult Lung Transplantation Statistics: Kaplan-Meier Survival by Major Diagnosis. <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>. Erişim Tarihi: 5.03.2021.
85. US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information for Esbriet (pirfenidone). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022535s012,208780s002lbl.pdf. Erişim Tarihi: 2.03.2021.
86. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5:33.
87. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:265.
88. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011; 139:609.
89. Jacobs SS, Lederer DJ, Garvey CM. Optimizing Home Oxygen Therapy. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:1369.
90. Daniels CE, Ryu JH. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:668
91. Wollin L, Wex E, Pautsch A. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45:1434
92. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071.
93. Nintedanib. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=da1c9f37-779e-4682-816f-93d0faa4cfc9>. Erişim Tarihi: 10.02.2021.

94. Meyer KC, Danoff SK, Lancaster LH, Nathan SD. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Elderly Patient: Addressing Key Questions. *Chest* 2015; 148:242.
95. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:178.
96. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of ≤ 50 % of Predicted Value. *Lung* 2016; 194:739.
97. Harari S, Caminati A, Poletti V. A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2018; 95:433.
98. Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:915.
99. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007; 132:1311.
100. Pirfenidone. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0ab861c2-d5ca-4f92-854c-6477971a1b38>. (Erişim Tarihi: 8.03.2021).
101. Ferreira A, Garvey C, Connors GL. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135:442.
102. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008; 13:394.
103. Umeda Y, Morikawa M, Anzai M, Sumida Y, Kadowaki M, Ameshima S, Ishizaki T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pandemic influenza A (H1N1) vaccination. *Internal Medicine*. 2010;49(21):2333-6.
104. Thabut G, Mal H, Castier Y. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:469.

- 105.Liang Z, Hoffman LA, Nouraie M. Referral to Palliative Care Infrequent in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Admitted to an Intensive Care Unit. *J Palliat Med* 2017; 20:134.
- 106.Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta- Analysis. *Chest* 2016; 149:756.
- 107.Date H, Tanimoto Y, Goto K. A new treatment strategy for advanced idiopathic interstitial pneumonia: living-donor lobar lung transplantation. *Chest* 2005; 128:1364.
- 108.Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1140.
- 109.Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. *JAMA* 1988; 259:2258.
- 110.Grossman RF, Frost A, Zamel N. Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med* 1990; 322:727.
- 111.Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:99.
- 112.Ko S, Choi SM, Han KD, Lee CH, Lee J. All-cause mortality of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide population-based cohort study in Korea. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-8.
- 113.Lee SH, Park JS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, Park CS, Park SW, Jeong SH, Park YB, Lee HL, Shin JW, Lee EJ, Lee JH, Jegal Y, Lee HK, Kim YH, Song JW, Park MS. Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2018; 8(1):4784.
- 114.Kärkkäinen M, Kettunen HP, Nurmi H, Selander T, Purokivi M, Kaarteenaho R. Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory research*. 2017;18(1):1-10.

- 115.Koo JW, Myong JP, Yoon HK, Rhee CK, Kim Y, Kim JS, et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(1):107-112.
- 116.Kim SY, Kang DM, Lee HK, Kim KH, Choi J. Occupational and Environmental Risk Factors for Chronic Fibrosing idiopathic Interstitial Pneumonia in South Korea. *J Occup Environ Med.* 2017;59(11):22.
- 117.Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010; 188:115.
- 118.Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363:620
- 119.Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *European Respiratory Journal.* 2015.46(4):1113-1130.
- 120.Şengül B, Uzun O, Fındık S, Atıcı G, Erkan L. Kliniğimizde interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan 92 hastanın incelenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2009;57(3):314-26.
- 121.Schmidt SL, Sundaram B, Flaherty KR. Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?. *Respirology.* 2009;14(7):934-9.
- 122.Nakamura, H, Asohiba, K, ed. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Advances in Diagnostic Tools and Management. Tokyo, Japan: Springer.2016: 11-170.
- 123.Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and Nacetylcysteine for pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(21):1968-1977.
- 124.Anar C, Okutan O, Uzun O, Özsu S, Altınsoy B. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Tanı ve Tedaviye Yaklaşım: Bir Anket Çalışması. *Eurasian J Pulmonol* 2015: 1-7.
- 125.Reichmann WM, Yu YF, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with

newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15(1):167.

126. Lee JS, McLaughlin S, Collard HR. Comprehensive care of the patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17:348.
127. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J*. 2016;48(1):187-95.
128. Han MK, Murray S, Fell CD, Flaherty KR, Toews GB, Myers J, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1183–8.
129. Silbiger SR, Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995;25:515–533.
130. Dai WJ, Jiang HC. Advances in gene therapy of liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2001;7:1–8.
131. Snyder, Laurie D., et al. Time to diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the IPF-PRO Registry. *BMJ open respiratory research* 7.1 (2020): 000567.

9. EKLER

9.1. IPF şüphesi olan hastaya anamnezde sorulması gereken sorular (Ek 1)

Tütün Kullanımı
Şimdi yada geçmişte sigara kullandınız mı? Cevabınız evet ise, günde kaç paket ve kaç yıl?
Solunum Semptomları
Nefes darlığını ilk ne zaman fark ettiniz? Hangi aktiviteler nefes darlığınız arttırıyor?
Öksürüğünüz veya balgamınız var mı? Göğüs ağrısı var mı?
Zamanla semptomlar sabit kaldı mı, değişti mi, kötüleşti mi?
Çalışıyorsanız, semptomlar iş yerinde daha mı kötü?
Romatizmal hastalık / sarkoidoz belirtileri
Eklem ağrısı, dijital ülser, kuru göz, ağız kuruluğu, yorgunluk, ateş, saç dökülmesi, kas güçsüzlüğü veya ağrısı, ışığa duyarlılık, Raynaud fenomeni, kalınlaşma veya telenjiyektazi gibi cilt değişiklikleri var mı? Özellikle dövmelelerde veya yara izlerinde yeni kızarıklıklar var mı? Çarpıntı veya bayılma vakası var mı? Herhangi bir parotid şişliği var mı?
Hipersensitivite pnömonisi ile ilişkili maruziyetler
Evde evcil hayvanınız veya kuşunuz var mı? Çiftlik hayvancılığı ile uğraşıyor musunuz?
Nemlendiricilere, saunaya, jakuziye, kuş tüyü yatak takımlarına, ahırlarda çalışmaya maruz kaldınız mı?
Nefesli enstrümanlar çaldınız mı?
Hobileriniz toz, tüy, kürk, küf, duman veya kimyasallara maruz kalmayı içeriyor mu?
Mesleki Maruziyetler
Ne tür işler yaptınız? Hayvanlara, mantar yetiştiriciliğine, bira fabrikasına, şaraphaneye, asbeste, silika, plastik, epoksi, metal işleme, spreyci boya, kumlama ile maruz kalma var mı?
İlaç tedavisi ve radyasyona bağlı akciğer toksisitesi
Hangi ilaçları kullanıyorsunuz? Hiç nitrofurantoin, amiodaron, kemoterapi veya biyolojik ajanlar kullandınız mı? Radyasyon tedavisi gördünüz mü? Eğer öyleyse vücudun hangi kısmına?
Aile öyküsü
Ailenizde herhangi bir akciğer hastalığı, özellikle İAH veya akciğer fibrozu öyküsü var mı? Siroz, aplastik anemi, diğer kemik iliği hastalıkları öyküsü var mı?